

## THE INFLUENCE OF MELATONIN ON THE STATE OF THE GLUTATHIONE SYSTEM OF THE RAT LIVER UNDER THE CONDITIONS OF SUBACUTE ALCOHOLIC INTOXICATION

*N.V. Davydova*

**Abstract.** The investigations of certain parameters of glutathione system in the liver of rats under the conditions of subacute alcohol intoxication revealed a decreased content of reduced glutathione and glutathione peroxidase activity as well as an activation of glutathione-S-transferase activity. An oral administration of "Vita-melatonin" against a background of subacute alcohol intoxication in a dose 5 mg/kg during 10 days prevented the changes of the parameters under study.

**Key words:** alcohol intoxication, free-radical oxidation, melatonin, glutathione system, liver.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Ю.Є. Роговий

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 3 (71). – P. 62-64

Надійшла до редакції 13.03.2014 року

© Н.В. Давидова, 2014

УДК 616-002.78-085:612.017.1

*О.І. Доголіч, О.І. Волошин*

## ОСОБЛИВОСТІ ПОРУШЕНЬ ЦИТОКІНОВОЇ РЕГУЛЯЦІЇ У ХВОРИХ НА ПОДАГРУ ЗАЛЕЖНО ВІД СТАДІЇ, РІВНЯ КОМОРБІДНОСТІ ТА ЛІКУВАННЯ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** Встановлено, що у хворих на подагру залежно від стадії її розвитку та вираженості поліморбідного та коморбідного фону прогресують і набувають стійкого порушення цитокінової ланки регуляції хронічного запального процесу. Досягнення клінічної ремісії суглобового синдрому у хворих на подагру та ще знач-

на вираженість дисбалансу про- і протизапальних цитокінів свідчать про патогенетичний «внесок» коморбідних патологічних станів, особливо метаболічного синдрому, в підтримці хронічного запального процесу.

**Ключові слова:** подагра, коморбідність, цитокіни, лікування.

**Вступ.** Подагра – це хронічне системне захворювання, що виникає внаслідок порушення пуринового метаболізму та призводить до підвищення рівня сечової кислоти в крові й відкладання натрієвої солі сечової кислоти в тканинах опорно-рухового апарату і внутрішніх органах із розвитком вторинних реактивних запальних змін [5, 7, 12].

В останні десятиріччя у світі відмічається ріст захворюваності на подагру, особливо в цивілізованих країнах [4, 11, 14]. При цьому зазначається, що подагра за останні 50 років набула нових клінічних особливостей: переважні прояви на тлі різних коморбідних станів, що ускладнюють своєчасну діагностику і лікування як подагри, так і взаємозалежних коморбідних процесів [7, 8, 9, 11]. Серед коморбідних з подагрою патологічних станів найбільшу увагу приділяють метаболічному синдрому та гіперурикемії не тільки частим, майже закономірним проявом, але і як одним із важливих причин кардіоваскулярних подій та смертності в цього контингенту хворих [2, 8, 10, 13, 15]. Одними з причин розвитку подагри та її загострень вважають неконтрольоване захоплення осіб деякими ліками з приводу коморбідних захворювань (діуретики, активатори метаболізму, метилксантини,  $\beta$ -блокатори, нікотинава кислота

тощо), а також неправильне харчування, включаючи сучасні види консервацій, БАД тощо [1, 6, 7].

Нестабільні результати лікування хворих на подагру на початкових її етапах спостерігається в недисциплінованих пацієнтів в аспекті дотримання дієти і постійного застосування гіпоурикемічних засобів. Однак із прогресуванням подагри від епізодів гострого подагричного артриту до стійких проявів хронічного подагричного артриту без чи з наявністю тофусних уражень комплайнс пацієнтів щодо дієти та регулярного вживання медикаментів значно зростає, проте ефективність цих заходів бажає кращого [5, 7, 15]. Вважають, що цьому сприяють фонові метаболічні, запальні порушення, зумовлені різними варіантами коморбідних явищ, що носять стійкий, тяжко контрольований характер, зокрема при метаболічному синдромі, віковому нашаруванні первинного остеопорозу [8, 11, 12].

Крім спільних клінічних ознак ураження суглобів, пізніше – внутрішніх органів при подагрі та зазначених коморбідних процесах спільними слід очікувати порушення цитокінової регуляції запальних процесів різного походження [4].

Однак подібні дослідження є поодинокими, суперечливими і не відображають динаміки цих

© О.І. Доголіч, О.І. Волошин, 2014

порушень залежно від стадії подагри в контексті коморбідних процесів.

**Мета дослідження.** Вивчити особливості порушень цитокінової ланки регуляції запального процесу у хворих на первинну подагру залежно від її стадії, рівня коморбідності та стандартного лікування.

**Матеріал і методи.** Спостереження проведені в 40 хворих чоловіків на первинну подагру віком 39-74 роки. Діагноз подагри виставляли згідно з критеріями EULAR (2012), викладених у вітчизняних виданнях [5, 7]. Серед обстежених у 12 осіб віком 39-48 років подагра проявлялася атаками гострого подагричного артриту (перша стадія) 1-2 рази на рік. В інших 28 пацієнтів віком 50-74 роки відмічався хронічний подагричний артрит (друга стадія) без (21 хворий) чи з наявністю тофусних уражень (7 осіб). Всім пацієнтам здійснені лабораторно-біохімічні, інструментальні дослідження для підтвердження діагнозів подагри та коморбідних процесів. У наукову програму входило також дослідження в крові рівнів прозапальних цитокінів – фактору некрозу пухлини альфа (ФНП- $\alpha$ ), інтерлейкіну-4 (ІЛ-4) імуноферментним методом наборами реактивів фірми Bender MedSystems GmbH (Австрія). Контрольну групу щодо зазначених цитокінів склали 20 практично здорових осіб аналогічного віку.

Всі хворі отримували стандартне лікування: дієту № 6 за М.І. Певзнером, німесулідом 200 мг

на добу до зняття гострої атаки (9-14 днів) з подальшим переходом на лікування алопуринолом із початкової дози 50-100 мг на добу та подальшого підвищення її кожні два тижні на 100 мг до цільової дози 300-600 мг на добу, а також місцево компреси з димексидом чи іонофорез з гідрокортизоном, анальгезивними гелями чи мазями впродовж гострого періоду.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Встановлено, що у 12 пацієнтів з початковою стадією подагри епізоди загострень тривали дватри тижні, а тривалість захворювання складала 1-7 ( $2,6 \pm 0,22$ ) років, коморбідні захворювання виявлялися у вигляді артеріальної гіпертензії першого ступеня (у 7 із 12 осіб), надмірної маси тіла (у 5 із 12) чи ожиріння I ступеня (у трьох осіб), хронічного некалькульозного холециститу та гастродуоденіту (у 2/3), з легкими епізодами загострень після дієтичних огріхів та помірних алкогольних ексцесів, хронічний бронхіт (у трьох осіб), яким хворі та лікарі не надавали особливого значення, окрім гастропротекторної терапії на період призначення нестероїдних протизапальних засобів, колхіцину, рідше – алопуринолу у великих дозах. Проте у 28 пацієнтів з явищами хронічного подагричного артриту з чи без тофусних уражень з давністю подагри 8-23 ( $14,8 \pm 1,12$ ) роки рецидиви артриту спостерігалися до трьох-чотирьох разів на рік із тривалістю до трьох-п'яти тижнів, у міжпападному періоді при впливі

Таблиця 1

**Частота коморбідних і супутніх патологічних процесів у чоловіків, хворих на подагру другої стадії (n, %)**

Назва захворювання	Частота випадків (від n=28)	Відношення у відсотках
Артеріальна гіпертензія I ст.	-	-
Артеріальна гіпертензія II ст.	24	85,7
Ішемічна хвороба серця: помірні прояви виражені прояви	18 6	64,3 21,4
Надмірна маса тіла	2	7,1
Ожиріння I-III ст.	26	92,8
Стеатогепатоз, стеатогепатит	9	32,14
Цукровий діабет	7	25,0
Хронічні холецистити (у т.ч. калькульозні)	21	75,0
Хронічні панкреатити	9	32,14
Сечокам'яна хвороба	12	42,85
Хронічний пієлонефрит (у т.ч. вторинний)	11	39,2
Хронічні гастрити, гастродуоденіти	22	78,57
Виразкова хвороба	3	10,7
Первинний остеоартроз	10	35,71
Хронічний бронхіт, ХОЗЛ	7	25,0
Простатити, аденома простати	18	64,3
Хвороби шкіри (грибкові, дерматити, хронічна екзема)	3	10,7

Таблиця 2

**Динаміка показників сечової кислоти С-реактивного протеїну, про- і протизапальних цитокінів у крові у хворих на подагру залежно від її стадії та стандартного комплексу лікування впродовж одного місяця**

Досліджувані показники	Перша стадія, n=12		Перша стадія, n=28		ПЗО, n=20
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
Сечова кислота, ммоль/л	542,4±18,27*	436,6±14,58***#	558,6±19,38*	482,8±15,25***	348,2±12,46
С-реактивний протеїн, мг/л	7,2±0,44	5,8±0,26**#	8,3±0,32	7,1±0,28**	-
Фактор некрозу пухлин - α, пг/мл	81,9±4,12*	68,8±3,56***#	99,8±5,32*	84,8±4,28*	41,6±3,96
Інтерлейкін - 1β, пг/мл	71,4±5,42*	52,2±3,48***#	85,6±3,92*	78,3±5,16*	38,4±3,52
Інтерлейкін - 4, пг/мл	39,5±3,16	43,6±2,18	41,24±3,48	45,2±1,84	33,4±2,14

Примітка. \* – вірогідність різниці показників у групі порівняння з аналогічними в практично здорових осіб ( $p < 0,05 - 0,001$ ); \*\* – вірогідність різниці показників у групі до і після одномісячного лікування ( $p < 0,05 - 0,001$ ); # – вірогідність показників між групами хворих на подагру; - – вірогідність різниці вихідних показників у групах

навіть фізичних факторів (охолодження, мікротравми, надмірна ходьба тощо) посилення суглобових болей вимагало вживання нестероїдних препаратів за принципом «за потребою» тривалістю три – сім днів навіть на тлі постійного прийому підтримуючих доз алопуринолу. Вираженішими і ширшими за спектром був фон коморбідних патологічних станів (табл. 1).

Як свідчать дані таблиці 1, у більшості хворих на подагру другої стадії відмічався високий відсоток артеріальної гіпертензії, різних форм ІХС, ожиріння, жирового ураження печінки, меншою мірою цукрового діабету, що вкладається в поняття «метаболічний синдром», як один із найзагрозливіших факторів високого ризику кардіоваскулярних подій [8, 9, 10, 13]. Доволі значним є вікове нашарування первинного остеоартрозу, хронічних уражень бронхолегеневого дерева, сечовивідних шляхів, системи травлення. Всім зазначеним захворюванням притаманне хронічне низько інтенсивне запалення [8, 9, 13]. Саме ці клінічні відмінності подагри на різних її стадіях та поліморбідних вікових особливостях вимагають дослідження таких механізмів запального процесу в організмі на рівні цитокінової ланки регуляції, у т.ч. у зв'язку з лікуванням.

Ці дослідження нам вбачалося провести в порівняльному аспекті з такими важливими біохімічними параметрами, як динаміка рівнів сечової кислоти в крові; останнім надається все більше значення як біохімічному фактору ризику кардіоваскулярних подій [2], та С-реактивному протеїну – визнаному критерію активності запального процесу в організмі [5, 7, 12]. Середньостатистичні дані зазначених параметрів наведені в таблиці 2.

За даними табл. 2 динаміка регресу рівня сечової кислоти в крові впродовж одного місяця лікування у пацієнтів з першою стадією подагри є вірогідно кращою порівняно з пацієнтами другої стадії подагри, однак не досягала цільового рівня

та є вірогідно вищою, ніж у ПЗО. Запальний процес за рівнем СРП у пацієнтів другої стадії подагри вираженіший, а регрес за місяць лікування повільніший. Показовою є динаміка ФНП-α, яка також у пацієнтів другої стадії подагри є вірогідно гіршою не тільки за місяць лікування, але рівень цього цитокіну є вірогідно вищим, ніж цей показник у пацієнтів з першою стадією подагри.

Вихідні рівні ІЛ-1β при першій та другій стадії подагри також вірогідно вищі, ніж у ПЗО, а через місяць від початку лікування динаміка в осіб із другою стадією є не тільки гіршою з початковим рівнем, але й вірогідно гіршою з таким же показником у пацієнтів з першою стадією.

Проте підвищення рівня протизапального цитокіну ІЛ-4 в обох групах було незначним як початково, так і через місяць лікування, що є свідченням дисбалансу про- і протизапальних цитокінів з домінуванням протизапальних у хворих на подагру, та наростає із прогресуванням цієї хвороби та коморбідного вікового фону. Певним доказом цьому був індивідуальний аналіз показників досліджуваних цитокінів у хворих на подагру з вираженим метаболічним синдромом, який виявив 2,5 – 4-разове збільшення прозапальних цитокінів порівняно із ПЗО. Слід зазначити, що через місяць від початку лікування майже у всіх осіб подагрично-суглобова симптоматика усунута, досягнуто значного гіпоурикемічного ефекту за параметрами сечової кислоти, а явища запального процесу в організмі, за даними СРП та показників цитокінового статусу, були ще значними. Ці клінічно-біохімічні та імунологічні паралелі опосередковано свідчать про роль коморбідних із подагрю патологічних станів у підтримці неспецифічного запалення, найбільш вагома роль в яких, ймовірно, належить проявам метаболічного синдрому та прихованим інфекційним запальним процесам у сечостатевої системі, жовчному міхурі та інших органах. Заразом відзначимо, що доступний і дешевий метод оцінки

ступеня вираженості й динаміки запального процесу за рівнем С-реактивного білка в крові у хворих на подагру дає можливість достатньо надійно оцінювати його динаміку в загальному, а дослідження цитокинової ланки регуляції – глибше розуміти суть явищ компенсації – декомпенсації.

Враховуючи вірогідну специфіку патоморфозу поліморбідного і коморбідного фону та його патофізіологічної багатогранності у хворих на подагру, з прогресуванням останньої доцільно враховувати спільні неспецифічні ланки їх патогенезу, у т.ч. порушення цитокинової регуляції запального процесу, у побудові реабілітаційно-етапних заходів з включенням лікарських засобів різнопланової дії, якими є ліки рослинного походження.

### Висновки

1. У хворих на подагру залежно від стадії її розвитку та вираженості поліморбідного та коморбідного фону прогресують і набувають стійкого порушення цитокинової ланки регуляції хронічного запального процесу.

2. Досягнення клінічної ремісії суглобового синдрому у хворих на подагру та ще значна вираженість дисбалансу про- і протизапальних цитокінів свідчать про патогенетичний «внесок» коморбідних патологічних станів, особливо метаболічного синдрому, у підтримці хронічного запального процесу.

3. У лікувальні комплекси хворих на подагру з урахуванням коморбідних захворювань доцільно додатково призначити полікомпонентні ліки рослинного походження з багатогранною дією, у т.ч. з впливом на коморбідні процеси.

**Перспективу подальших досліджень** вбачаємо в апробації в комплексному лікуванні хворих на подагру лікарських засобів рослинного походження з урикозуричною, протизапальною, гіполіпідемічною діями.

### Література

1. Барскова В.Г. Основные факторы полового диморфизма подагры (эстрогены и диуретики по сравнению с алкоголем и генетикой) / В.Г. Барскова, М.С. Елисеев, Н.А. Чикаленкова // *Терапевт. арх.* – 2011. – № 5. – С. 57-61.
2. Бильченко А.В. Гиперурикемия как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и смерт-

- ности / А.В. Бильченко // *Здоров'я України.* – 2009. – № 10 (1). – С. 46-48.
3. Кетлинский С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев // *СПб.: ООО «Изд. Фолиант».* – 2008. – 552 с.
4. Коваленко В.М. Национальный підручник з ревматології / В.М. Коваленко, Н.М. Шуба. – К.: Моріон, 2013. – С. 497-510.
5. Кушнаренко Н.Н. Роль иммунологических нарушений в формировании инсулинорезистентности у больных первичной подагрой / Н.Н. Кушнаренко, А.В. Говорин // *Забайкальский мед. вестник.* – 2011. – №2. – С. 86-90.
6. Проценко Г.О. Моніторинг тривалого лікування хворих на подагру / Г.О. Проценко, Н.С. Бойчук // *Укр. ревматол. ж.* – 2007. – № 4 (30). – С. 30-33.
7. Свінцицький А.С. Сучасні погляди на діагностику та лікування подагри / А.С. Свінцицький // *Здоров'я України.* – 2013. – лютий, тем. номер «Ревматологія». – С. 70-72.
8. Частота метаболического синдрома и сопутствующих заболеваний у больных подагрой / В.Г. Барскова, М.С. Елисеев, И.Д. Денисов [и др.] // *Науч.-практ. ревматология.* – 2012. – Т. 50 (6). – С. 15-18.
9. Gout and comorbidities / M.H. Pillinger, D.S. Goldfort, R.T. Keenan [et al.] // *Bull. NYUHosp. Joint. Dis.* – 2010. – 68 (3). – P. 199-203.
10. Gout: in independent risk factor for all-cause cardiovascular mortality / C.F. Kuo, L.C. See, S.F. Luo [et al.] // *Rheumatology.* 2010. – Vol. 49. – P. 141-146.
11. Gout in the UK and Germany: prevalence, comorbidities and management in general practice 2000 – 2005 / L. Annemans, E. Spaepen, M. Gaskin [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2008. – Vol. 67. – P. 960-966.
12. Khanna D. American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout. Part I. Systemic nonpharmacologic and Pharmacologic Therapeutic Approaches to Hyperuricemia / D. Khanna, J.D. Fitzgerald, P.P. Khanna [et al.] // *Arthritis Care @ Research.* – 2012. – Vol. 64, № 10. – P. 1431-1446.
13. Lottmann K. Association between gout and all-cause as well as cardiovascular mortality: a systemic review / K. Lottmann, X. Chen, P.K. Schandllich // *Curr. Rheumatol. Rep.* – 2012. – Vol. 14 (2). – P. 195-203.
14. Roddy E. Epidemiology of gout / E. Roddy, M.Doherty // *Arthritis Research @ Therapy.* – 2010. – Vol. 12 (233). – P. 1-11.
15. Zhy Y. Prevalence of gout and hyperuricemia in US general population: the National Health and Nutrition Examination survey 2007 – 2008 / Y.Zhy, B.J. Pandya, H.K. Choi // *Arthritis rheum.* – 2011. – Vol. 63 (10). – P. 3136-3141.

## ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЯ ЦИТОКИНОВОЙ РЕГУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ ПОДАГРОЙ ЗАВИСИМО ОТ СТАДИИ, УРОВНЯ КОМОРБИДНОСТИ И ЛЕЧЕНИЯ

*А.И. Доголич, А.И. Волошин*

**Резюме.** Установлено, что у больных подагрой зависимо от стадии ее развития и выраженности полиморбидного и коморбидного фона прогрессируют и приобретают стойкое нарушение цитокинового звена регуляции хронического воспалительного процесса. Достижение клинической ремиссии суставного синдрома у больных подагрой и значительная выраженность дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов свидетельствует про патогенетический «вклад» коморбинных патологических состояний, особенно метаболического синдрома, в поддержку хронического воспалительного процесса.

**Ключевые слова:** подагра, коморбидность, цитокины, лечение.

**FEATURES OF CYTOKINE ADJUSTING MALFUNCTION FOR PATIENTS WITH GOUT  
DEPENDENT UPON THE STAGE, LEVEL OF COMORBIDITY AND TREATMENT***O.I. Doholich, O.I. Voloshyn*

**Abstract.** It has been established that in patients with gout, dependent on the stage of its development and intensity of polymorbidity and comorbidity adjustments of chronic inflammatory process progress and cytokine chain gets disturbed. Attainment of clinical remission of articular syndrome in patients with gout and significant expression of imbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines is indicative of pathogenic "contribution" of comorbidity pathological conditions, especially metabolic syndrome, to support the chronic inflammatory process.

**Key words:** gout, comorbidity, cytokine, treatment.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. В.К. Ташук

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 3 (71). – P. 64-68

Надійшла до редакції 26.06.2014 року

© О.І. Доголіч, О.І. Волошин, 2014

UDC 612-649.011.87.014:617.735-08

*Y.A. Dyomin<sup>1</sup>, P.V. Biletska<sup>2</sup>***CORD BLOOD DERIVED NUCLEAR CELLS USAGE IN ANIMAL MODEL  
OF NEOVASCULAR RETINOPATHY**

<sup>1</sup>Kharkiv medical academy of postgraduate education

<sup>2</sup>Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine  
of the National Academy of Sciences of Ukraine

**Abstract.** The effect of cord blood derived nuclear cells on neovascular retinopathy in experimental rats was studied.

Regression of neovascular tissue, retinal structure normalization was found after 45 day post single intravitreal injection of cord blood derived nuclear cells.

**Key words:** cord blood, neovascularization, retinopathy, stem cells.

**Introduction.** Over ten years ago quiescent neural stem cells in mammalian retinas were found [16]. Besides promising aspects of the biology of stem cells in experiments, the use of these cells has been suggested as a treatment to the retinal diseases [15].

The field of stem-cell research holds great potential for the treatment of retinal disease. However, stem-cell therapy application in practice is always balancing between a successful transplantation of cells in experiments and controversial results of the first clinical trials [5].

Most blinding retinal pathologies in its pathogenesis pass through a neovascularization phase. These diseases include diabetic retinopathy, wet age-related macular degeneration, retinopathy of prematurity, and neovascularization due to central retinal vessels occlusion.

Despite significant advances in traditional treatment, prevention of complications and progression of the retinal pathology and optic nerve [11-14], we could not restore lost visual functions to date. In addition, the question about the multiplicity of injections of anti-VEGF drugs and the amount of repeat procedures remains uncertain.

Successful results and broad application prospects of cryopreserved stem cells in different areas of medicine sparks interest in their use in ophthalmology.

Stem cells (SC) have a high proliferative capacity and the ability to reproduce themselves to maintain homeostasis tissue they belong to. The resulting current data indicate a positive impact of the stem cells use for damaged tissue regeneration. There are several sources of retinal neurons, including neuronal SC, ciliary margin cells, embryonic SC, bone marrow and cord blood [5].

15 years ago Japanese scientists showed successful transplantation of neuronal SC in the damaged retina in experiment [10]. However, these stem cells derived from hippocampus and subventricular zone, therefore their getting is a complex, time-consuming and expensive process.

In earlier experiments, the ciliary epithelium cells were also considered to be possible sources of stem cells in the retina [16]. However, according to Kharuta marginal cells lose their ability to regenerate shortly after transplantation [8].

Embryonic stem cells (ESCs) have high differentiation ability. Human embryos are most fre-

© Y.A. Dyomin, P.V. Biletska, 2014