МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
BUKOVYNA STATE MEDICAL UNIVERSITY

KLINICHNA TA EKSPERIMENTAL'NA PATOLOGIYA

CLINICAL & EXPERIMENTAL PATHOLOGY

Т. XI, №2, (40), 2012

Щоквартальний український науково-медичний журнал. Заснований у квітні 2002 року

Свідоцтво про державну реєстрацію Серія КВ №6032 від 05.04.2002 р.

Засновник і видавець: Буковинський державний медичний університет, м.Чернівці

Головний редактор
Т. М. Бойчук

Перший заступник головного редактора
В. Ф. Мислицький

Відповідальні секретарі:
С. Є. Дейнека
О. С. Хухліна

Секретар
Г. М. Лапа

Наукові редактори випуску:
д. мед. н., проф. О.І.Денисенко
д. мед. н., проф. Т.О.Ілащук
д. мед. н., проф. С.С.Руденко

Редакційна колегія:
Власик Л. І.
Денисенко О. І.
Іващук О. І.
Ілащук Т.О.
Колоскова О. К.
Коновчук В. М.
Костишин С. С.
Марченко М. М.
Мещишен І. Ф.
Полянський І.Ю.
Руденко С. С.
Сидорчук І.Й.
Сорокман Т. В

Адреса редакції: 58002, Чернівці, пл. Театральна, 2, видавничий відділ БДМУ.
Тел./факс: (0372) 553754. **E-mail:** vfmyslickij@rambler.ru
Повнотекстова версія журналу представлена на сайті http://www.bsmu.edu.ua/КЕР
Електронні копії опублікованих статей передаються до **Національної бібліотеки ім. В.В.Вернадського** для вільного доступу в режимі on-line.
Реферати статей публікуються в **"Українському реферативному журналі"**, серія "Медицина"

Редакційна рада:

проф. А. В. Абрамов (Запоріжжя, Україна); акад. РАН, проф. І. Г. Акмаєв (Москва, Російська Федерація); проф. Е. М. Алієва (Баку, Азербайджан); проф. А. І. Березнякова (Харків, Україна); проф. В. В. Братусь (Київ, Україна); чл.-кор. НАН України, проф. Г. В. Донченко (Київ, Україна); проф. Т. М. Досаєв (Алмати, Республіка Казахстан); чл.-кор. НАН України, проф. В. М. Єльський (Донецьк, Україна); проф. Н. К. Казимірко (Луганськ, Україна); проф. І. М. Катеренюк (Кишинів, Республіка Молдова); проф. Л. Я. Ковальчук (Тернопіль, Україна); проф. Ю. М. Колесник (Запоріжжя, Україна); проф. М. В. Кришталь (Київ, Україна); проф. А. В. Кубишкін (Сімферополь, Україна); чл.-кор. АМН України, проф. В.А.Міхньов (Київ, Україна); акад. НАН України, проф. О. О. Мойбенко (Київ, Україна); акад.АМН, чл.-кор. НАН України, О.Г.Резніков (Київ, Україна); чл.-кор. НАН України, проф. В.Ф.Сагач (Київ, Україна); чл.-кор. НАН України, проф. Р. С.Стойка (Львів, Україна); проф. В. В. Чоп'як (Львів, Україна); проф. В. О. Шидловський (Тернопіль, Україна); проф. Шумаков В. О. (Київ, Україна).

Згідно постанови Президії ВАК України (№1-05/4 від 14.10.2009 р.) журнал "Клінічна та експериментальна патологія" віднесено до таких, де можуть публікуватися основні результати докторських та кандидатських дисертацій із медицини та біології

Рекомендовано Вченою радою Буковинського державного медичного університету (протокол № 9 від 24.05.2012 р.)

Матеріали друкуються українською, російською та англійською мовами

Рукописи рецензуються. Редколегія залишає за собою право редагування. Передрук можливий за письмової згоди редколегії.

Комп'ютерний набір і верстка - А. В. Череватенко

Наукове редагування - редакції

Редагування англійського тексту - Г. М. Лапи

Коректор - О. Р. Сенчик

ISSN 1727-4338

©"Клінічна та експериментальна патологія" (Клін. та експерим.патол.), 2012

©"Клиническая и экспериментальная патология" (Клин. и эксперим.патол.), 2012

© Clinical and experimental pathology (Clin. and experim. pathol.), 2012

Founded in 2002

Publishing four issues a year

© Буковинський державний медичний університет, 2012 р.

Шановні читачі!

Ви тримаєте в руках сороковий, ювілейний номер науково-медичного часопису “Клінічна та експериментальна патологія”. Заснований у квітні 2002 року він, упродовж усіх років існування, регулярно інформує свого читача про останні наукові здобутки науковців-медиків та біологів.

На його сторінках висвітлюються питання етіології, патогенезу, особливостей перебігу, профілактики та лікування хвороб, експериментальних досліджень, раціональної терапії поширених і соціально-значущих захворювань, стандартизації в охороні здоров’я, що поєднує інтереси різних спеціалістів як теоретичних, так і клінічних дисциплін. Крім того журнал, згідно постанови Президії ВАК України, є фаховим, крім медицини, з біології і на його шпальтах регулярно висвітлюються питання теоретичної та прикладної біології.

За час свого існування часопис став знаним науковим виданням, що користується авторитетом і повагою серед професорсько-викладацького складу вищих навчальних закладів та науково-дослідних установ медико-біологічного спрямування України та багатьох країн СНД - Республіки Азербайджан, Республіки Вірменія, Республіки Білорусь, Республіки Грузія, Республіки Казахстан, Республіки Молдова, Російської Федерації, Республіки Узбекистан. Знають наш журнал і публікують у ньому результати своїх досліджень науковці Федеративної Республіки Німеччини та Держави Ізраїль.

Наступним важливим етапом для часопису є індексація його в міжнародній базі даних SCOPUS. На вирішення цього складного питання спрямовані зусилля ректорату та редакційної колегії, про що йшла детальна розмова в Т. X, № 1 (39), 2012 р. журналу.

Безумовно, усі спроби вийти на рівень міжнародного визнання будуть залежати від якості наукових матеріалів, які подаватимуться до друку нашими авторами.

З нагоди Дня медичного працівника щиросердно вітаю авторів та читачів нашого часопису і зичу міцного здоров’я, щастя, добробуту, творчої наснаги, звитяжної праці на благо нашої України.

Головний редактор
професор Т.М. Бойчук

УДК 616-008.9:616.441]-092-08

Н. О. Абрамова
Н. В. Пашковська

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

ОСОБЛИВОСТІ ПОКАЗНИКІВ ТИРЕОЇДНОГО ГОМЕОСТАЗУ У ХВОРИХ НА МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ ЗАЛЕЖНО ВІД ІНДЕКСУ МАСИ ТІЛА

Ключові слова: *ожиріння, артеріальна гіпертензія, метаболічний синдром, тиреоїдний гомеостаз.*

Резюме. *Вивчено особливості показників тиреоїдного гомеостазу у хворих на метаболічний синдром. Встановлено, що метаболічний синдром супроводжується розвитком синдрому нетиреоїдної патології, що проявляється вірогідним зростанням у сироватці крові пацієнтів порівняно із групою здорових осіб рівня тиреотропного гормону на тлі зниженої продукції вільного трийодтироніну та зростання рівня вільного тироксину із статистично значущим зменшенням показників периферичної конверсії тиреоїдних гормонів. Виявлені зміни поглиблювалися зі збільшенням ступеня ожиріння.*

Вступ

Синдром нетиреоїдної патології (СНТП), також відомий як синдром низького трийодтироніну (T_3), виникає на тлі хронічної супутньої патології і характеризується зниженням вмісту трийодтироніну внаслідок пригнічення активності дейодиназ – ферментів, за допомогою яких здійснюється периферична конверсія тироксину (T_4) в його активний метаболіт (T_3). Такі зміни характерні для 75% госпіталізованих пацієнтів [9,10]. Близько 80% тиреоїдних гормонів утворюються на периферії за участю дейодиназ [5,12].

Ідентифіковано три типи дейодиназ: дейодиназа I-го типу (D_1) знаходиться в печінці та нирках, дейодиназа II-го типу (D_2) у серці, коронарних артеріях, гладеньких м'язах артерій, скелетних м'язах, нервовій системі, в жировій тканині та в щитоподібній залозі; дейодиназа III-го типу (D_3) - в ембріональній тканині, плаценті, печінці та шкірі [6]. D_1 та D_2 беруть участь у перетворенні T_4 в його активний метаболіт T_3 шляхом дейодування в положеннях 5 (D_1) та 5' (D_1 та D_2), D_2 регулює локальну активність T_3 та доступність його для ядерних рецепторів [12]. D_3 інактивує тиреоїдні гормони шляхом утворення зворотний трийодтироніну (rT_3) із T_4 та дийодтироніну (T_2) із T_3 та rT_3 [7]. Відповідно зміни з боку органів, в яких вони функціонують (ураження печінки, нирок, головного мозку, в яких відбувається процес дейодування), спричиняють зменшення продукції цих ензимів та розвиток синдрому нетиреоїдної патології.

Відомо, що в гіпофізі виявлено найвищий рівень D_2 та найнижчий D_1 та D_3 [6]. За умов стресу, ожиріння, резистентності до інсуліну, на тлі захворювань печінки, нирок та іншої супутньої патології спостерігається зниження активності D_1 та підвищення активності D_2 та D_3 [6,9]. Такі зміни приводять до того, що рівень T_3 в гіпофізі знаходиться в межах норми завдяки збереженій його конверсії із T_4 за участю D_2, тому тиреотропний гормон (ТТГ) також знаходиться в межах норми. Таким чином ТТГ є ненадійним індикатором обміну тиреоїдних гормонів на периферії на тлі захворювань, що викликають синдром нетиреоїдної патології.

Незважаючи на існування передумов до розвитку синдрому нетиреоїдної патології при МС, існують тільки поодинокі і дещо суперечливі дані щодо розвитку тиреопатій при цьому захворюванні. Зокрема, встановлено, що в таких пацієнтів значно зростає частота гіпотиреозу та вузлового зоба [6, 8, 9, 11]. Водночас особливості периферичного метаболізму тиреоїдних гормонів при МС захворюванні потребують подальшого дослідження.

Мета дослідження

З'ясувати особливості тиреоїдного гомеостазу у хворих на метаболічний синдром.

Матеріал і методи

Обстежено 64 хворих на метаболічний синдром, які знаходились на стаціонарному лікуванні в Чернівецькому обласному ендокринологічному центрі, Чернівецькому обласному госпіталі інвалідів Вітчизняної Війни та 20 практично здорових осіб, що склали контрольну групу.

Хворих було поділено на групи наступним чином: I-а група – 20 хворих на МС із індексом

© *Н. О. Абрамова, Н. В. Пашковська, 2012*

маси тіла в межах 25-29 кг/м^2, II-а група – 15 хворих на МС із індексом маси тіла в межах 30-34 кг/м^2, III–я група – 9 хворих на МС із індексом маси тіла понад 35 кг/м^2, IV – 20 хворих на МС із індексом маси тіла нижче 25 кг/м^2.

Діагноз метаболічного синдрому встановлювався згідно критеріїв Всесвітньої федерації цукрового діабету (IDF) на підставі результатів антропометричних та клінічно-лабораторних досліджень [1]. З метою вивчення структури ЩЗ проводилось ультразвукове дослідження. Визначалися рівні тиреотропного гормону (ТТГ), вільного тироксину (вT_4) та вільного трийодтироніну (вT_3). Для вивчення функціонального стану системи гіпофіз-щитоподібна залоза обчислювали коефіцієнти вT_3/вT_4, ТТГ/вT_4, ТТГ/вT_3, тиреоїдний індекс (ТІ) [2]. Периферичну активність тиреоїдних гормонів оцінювали за допомогою сумарного тиреоїдного індексу (СТІ) [3]. Наявність автоімунних захворювань ЩЗ діагностували за вмістом в сироватці крові антитіл до тиреопероксидази (АТ-ТРО) та антитіл до тиреоглобуліну (АТ-ТГ). Статистичний аналіз отриманих даних проводився із використанням t-критерію Стьюдента та коефіцієнту рангової кореляції Пірсона за допомогою програмного комплексу Statistica 6.0 for Windows.

Обговорення результатів дослідження

Дослідження тиреоїдного гомеостазу встановило вірогідне зниження рівня вT_3 у всіх групах хворих на МС порівняно із групою здорових осіб (табл.). Найнижчий рівень вT_3 був виявлений у групах III та II, зменшення складало 80,2% та 76,8% відповідно ($p<0,05$). Також нижчим був рівень вT_3 у групах I та IV порівняно із групою здорових осіб на 55,8% та 34,7% відповідно ($p<0,05$). Значення вT_3 виявилось у групі I перевищувало такі в групах II та III на 13,5% та 17,7% відповідно ($p<0,05$), та було нижчим порівняно із групою IV на 19,8% ($p<0,05$). Рівень вT_3 був достовірно нижчим у групах II та III порівняно із групою IV на 31,3% та 33,8% відповідно ($p<0,05$).

На цьому тлі виявлено вірогідне зростання рівня вT_4 у групах II та III порівняно із групою здорових осіб на 22,9% та 30,1% ($p<0,05$), а також порівняно із групою IV на 13,6% та 20,1% відповідно ($p<0,05$).

Найсуттєвіших змін зазнавав показник вT_3/вT_4, який у групах II та III був відповідно у 2,27 та 2,5 раза нижчим порівняно із контролем ($p<0,05$) та на 45,5% та 60% - порівняно із групою IV відповідно ($p<0,05$).

Рівень коефіцієнту вT_3/вT_4 у групі I був вірогідно вищим порівняно із групами II та III на 18,2% та 30% відповідно ($p<0,05$) та нижчим по відношенню до груп IV та V на 23,07% та 92,3% відповідно ($p<0,05$).

Зниження рівня вT_3 та зростання рівня вT_4 пропорційно із зростанням індексу маси тіла може свідчити про порушення периферичної конверсії як наслідок пригнічення активності D_1 та активації D_3 внаслідок гіперлептинемії, що характерна для осіб із метаболічним синдромом на тлі резистентності до лептину.

Як видно з наведених даних (табл.), у пацієнтів із груп I та II, тобто із ожирінням, спостерігалося зростання рівня ТТГ порівняно із групою здорових осіб на 80,3% та 51,9% відповідно ($p<0,05$). Також у пацієнтів із групи I рівень ТТГ виявився вірогідно вищим за такий в групі IV на 51,2% ($p<0,05$). Найвищий вміст ТТГ в сироватці крові зареєстрований у групі I. Привертає увагу той факт, що цей показник зазнавав тенденції до зниження в міру зростання ІМТ.

На нашу думку такі зміни можуть бути свідченням того, що гіперлептинемія, характерна для пацієнтів з ожирінням на тлі метаболічного синдрому, призводить до стимуляції активності D_2 в гіпофізарній тканині, що супроводжується локальним утворенням достатнього рівня T_3 та гальмуванням продукції ТТГ незважаючи на дефіцит T_3 на периферії [4].

Рівень коефіцієнту ТТГ/вT_3 виявився вищим у групах I, II та III порівняно із групою здорових осіб у 2,92 раза, 3,48 раза та 2,72 раза відповідно ($p<0,05$). Також значення коефіцієнту ТТГ/вT_3 у групі II вірогідно перевищувало таке у хворих IV-ї групи у 1,97 раза ($p<0,05$).

Коефіцієнт ТТГ/вT_4 мав тенденцію до зростання у обстежених хворих, однак ця відмінність не мала статистичної значущості.

ТІ був вищим у групах I, II, III та IV порівняно із групою здорових осіб у 1,89 раза, 2,49 раза, 1,96 раза та 2,67 раза відповідно ($p<0,05$). Також ТІ перевищував відповідний показник у групі IV порівняно із групою I на 40,8% ($p<0,05$).

СТІ знижувався у групах I, II, III та IV порівняно із контролем на 62,6%, 83,5%, 85,5% та 40,7% відповідно ($p<0,05$). Крім того, цей показник був нижчим у групах I, II, III по відношенню до групи IV на 20,6%, 30,5% та 31,9% відповідно ($p<0,05$). Отже, СТІ знижувався у групах пацієнтів із найвищим значенням ІМТ, що свідчить про порушення периферичної конверсії тиреоїдних гормонів із розвитком СНТП.

У результаті проведеного кореляційного аналізу виявлено негативні кореляційні зв'язки між значенням індексу маси тіла (ІМТ) та рівнем вільного вT_3 ($r = -0,341$, $p<0,05$), коефіцієнтами

Таблиця

Показники тиреоїдного гомеостазу у хворих на метаболічний синдром залежно від індексу маси тіла

Показники	Хворі на метаболічний синдром				Здорові n=20
	ІМТ 25-29 n=46	ІМТ 30-34 n=28	ІМТ>35 n=14	ІМТ<25 n=37	
ТТГ, мМОд/л	3,75±0,458 */**	3,31±0,514 *	3,14±0,381	2,48±0,268	2,08±0,152
$вТ_4$, пмоль/л	18,59±1,167	19,69±2,417*/**	20,83±2,276*/**	17,34±1,826	16,02±1,451
$вТ_3$, пмоль/л	4,79±0,237 */**/***/****	4,22±0,283*/**	4,14±0,151*/**	5,54±0,277*	7,46±0,172
$вТ_{3в}/Т_4$	0,26±0,023 */**/***/****	0,22±0,034 */**	0,20±0,014 */**	0,32±0,025*	0,50±0,043
$ТТГ/вТ_3$	0,73±0,043*	0,87±0,093*/**	0,68±0,034 *	0,44±0,014	0,25±0,032
$ТТГ/вТ_4$	0,18±0,014	0,18±0,023	0,14±0,042	0,16±0,047	0,14±0,012
Тиреоїдний індекс	24,85±0,235 */**	32,69±0,283*	25,76±0,412*	34,99±0,402*	13,08±0,521
Сумарний тиреоїдний індекс	195,3±9,15*/**	180,5±10,04*/**	178,7±7,13*/**	235,6±11,16*	331,3±18,36

Примітка. * - $p<0,05$ по відношенню до групи здорових осіб. ** - $p<0,05$ по відношенню до групи осіб із ІМТ<25. *** - $p<0,05$ по відношенню до групи осіб із ІМТ>35. **** - $p<0,05$ по відношенню до групи осіб із ІМТ 30-34

$вТ_3/вТ_4$ ($r=-0,458$, $p<0,05$), ТІ ($r=-0,415$, $p<0,05$) та СТІ ($r=-0,335$, $p<0,05$) та позитивні зв'язки між рівнями $вТ_4$ ($r = 0,405$, $p<0,05$) та ТТГ ($r = 0,327$, $p<0,05$), $ТТГ/вТ_3$ ($r = 0,376$, $p<0,05$), $ТТГ/вТ_4$ ($r = 0,412$, $p<0,05$).

Дані, отримані в результаті проведеного кореляційного аналізу, свідчать про залежність тиреоїдного забезпечення організму від компонентів метаболічного синдрому, зокрема від ступеня ожиріння.

На нашу думку виявлені зміни можуть бути зумовлені тим, що у пацієнтів із ожирінням на тлі резистентності до лептину спостерігається зниження рівня сироваткового $Т_3$ внаслідок пригнічення активності D_1. Зростання рівня ТТГ за принципом зворотного зв'язку не відбувається вочевидь за рахунок локального утворення достатнього рівня $Т_3$ внаслідок активації D_2 в гіпофізі, що робить цей показник ненадійним індикатором порушень тиреоїдного гомеостазу при МС [4]. Також лептин в нормі стимулює продукцію ТТГ гіпофізом, а внаслідок резистентності рецепторів до лептину цей процес пригнічується [13].

Висновки

1. У пацієнтів із метаболічним синдромом відбувається порушення периферичної конверсії тиреоїдних гормонів, що проявляється зниженням рівня вільного трийодтироніну, зростанням рівня вільного тироксину, зниженням коефіцієнту вільний трийодтиронін/вільний тироксин та сумарного тиреоїдного індексу.

2. Рівень тиреотропного гормону зростає у пацієнтів із метаболічним синдромом порівняно із групою здорових осіб, проте із збільшенням індексу маси тіла його рівень знижується, тому цей показник не може бути надійним індикатором стану тиреоїдного забезпечення організму на тлі ожиріння.

3. Зміни показників тиреоїдного гомеостазу у хворих на метаболічний синдром поглиблюються із зростанням індексу маси тіла та можуть бути розцінені як синдром нетиреоїдної патології.

Перспективи подальших досліджень

Результати дослідження вказують на необхідність розробки ефективних заходів корекції порушень тиреоїдного гомеостазу у хворих на метаболічний синдром.

Література 1.Зарецкий М.М. Метаболический синдром в клинической практике / М.М. Зарецкий, Н.М. Черникова, Т.В. Лобачевская // Новости медицины и фармации – 2010. – №17(340). – С. 9 – 15. 2.Кандор В.И. Синтез, секреция и метаболизм тиреоидных гормонов / В.И. Кандор под ред. Старковой // Руководство по клинической эндокринологии. Н.т.-спб.: Питер пресс. – 1996. – С. 115 – 124. 3.Старкова Н.Т. Клиническая эндокринология / Н.Т. Старкова // М.: Медицина. – 1991. – С. 151–153. 4.Araujio R.L. Tissue-specific deiodinase regulation during food restriction and low replacement dose of leptin in rats / R.L. Araujio, B.M. Andrade // Am J Physiol Endocinol Metab. – 2009. – Vol. 296 – P. 1157 – 1163. 5.Bello G. The role of thyroid disfunction in critically ill: a review of the literature // G. Bello, I. Ceaichisiuc // Minerva anestesiologica. – 2010.-- – Vol. 76, № 11. – P. 919 – 928. 6.Dentice M. Deiodinases: the balance of thyroid hormone: local impact of thyroid hormone inactivation / M. Dentice, D. Salvatore // J. Endocrinol. – 2011. – Vol. 209, №3. – P. 273 – 282. 7.Kelly G. Peripheral metabolism of thyroid hormones: A review / G. Kelly // Alternative medicine review. – 2000. Vol. 5, № 4. – P. 306 – 333. 8.Michalaki M.A. Does

extreme obesity affect tyroid hormone metabolism? / M.A. Michalaki, M.I. Gkotsina, I. Mamali, G.K. Markantes // Clinical thyroidology. – 2011. – Vol.23, №6. – P. 9 – 10. 9.Myers Adler S. The nonthyroidal illness syndrome / S. Myers Adler, L. Wartofsky // Endocrinol Metab Clin N Am. – 2007. – Vol.36 – P. 657 – 672. 10.Pappa T. A. The nonthyroidal illness syndrome in the non-critically ill patient / T. A. Pappa, Vagenacis A.G. // European journal of clinical investigation. 2011. – Vol.41, № 2. – P. 212 – 220. 11.Shanta. G. Association between primary hypothyroidism and metabolic syndrome and the role of C reactive protein: a cross-sectional study from South India / G.Shanta G., A. Kumar // Thyroid Research. – 2009. – Vol. 2, №2.– P. 175 – 185. 12.Williams Graham R . Local control of thyroid hormone action: role of type 2 deiodinase Deiodinases: the balance of thyroid hormone / Graham R Williams , J H Duncan Bassett // Journal of Endocrinology. – 2011. – Vol.209, – doi: 10.1530. – P. 261 – 272. 13.Zimmermann-Belsing T Circulating leptin and thyroid dysfunction / T. Zimmermann-Belsing, G Brabant, JJ. Holst, U. Feldt-Rasmussen U. // Eur J Endocrinol. – 2003.–Vol.149, №4. – P. 257 – 271.

ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТИРЕОИДНОГО ГОМЕОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА

Н.О. Абрамова, Н.В. Пашковская

Резюме. Изучено особенности показателей тиреоидного гомеостаза у больных с метаболическим синдромом. Установлено, что метаболический синдром сопровождается развитием синдрома нетиреоидной патологии, который проявляется достоверным возрастанием относительно контрольной группы уровня тиреотропного гормона на фоне сниженной продукции свободного трийодтиронина и возрастания уровня свободного тироксина со статистически значительным уменьшением показателей периферической конверсии тиреоидных гормонов. Выявленные изменения усугублялись с возрастанием степени ожирения.

Ключевые слова: ожирение, артериальная гипертензия, метаболический синдром, тиреоидный гомеостаз.

UDC 616-008.9:616.441]-092-08

PECULIARITIES OF THYROID HOMEOSTASIS INDICES IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME DEPENDING ON BODY MASS INDEX

N. O. Abramova, N. V. Pashkovska

Purpose. Nonthyroidal illness syndrome (NTIS) develops in patients against a background of chronic comorbidity as a result of broken peripheral conversion of thyroid hormones and is characterized by low levels of triiodothyronine (T3).

Materials and methods. We studied 64 patients with metabolic syndrome (MS) and 20 healthy individuals. We determined the level of thyroid stimulating hormone (TSH), free thyroxine (fT4) and free triiodothyronine (fT3). To study the functional status of pituitary–thyroid axis we calculated fT3/fT4, TTH/fT4, TTH/fT3 indices, thyroid index (TI). Peripheral activity of thyroid hormones was estimated by total thyroid index (TTI).

Results. In the course of our study lower fT3 level, increased levels of TSH and fT4 in patients with MS in comparison with a group of healthy subjects were revealed ($p<0,05$). We observed a reduction of fT3/T4 indices ($p<0,05$) and growth of TTH/fT4, TTH/fT3 indices compared with the group of healthy subjects ($p<0,05$). TTI was lower in the examined patients in comparison with the group of healthy individuals ($p<0,05$).

As a result of the carried out correlative analysis we revealed that body mass index (BMI) negatively correlated with fT3 ($r=-0,341$, $p <0,05$), fT3/fT4 index ($r=-0,458$, $p <0,05$), TI ($r=-0,415$, $p <0,05$) and TTI ($r=-0,335$, $p <0,05$) and positively correlated with fT4 ($r=0,405$, $p <0,05$) and TSH ($r=0,327$, $p <0,05$), TTH/fT4 ($r=0,412$, $p <0,05$).

Conclusion. The data obtained suggest the development of nonthyroidal illness syndrome as a result of broken peripheral conversion of thyroid hormones in patients with metabolic syndrome, which deepens with increasing body mass index, that is degree obesity.

Key words: obesity, hypertension, metabolic syndrome, thyroid homeostasis.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2012.- Vol.11, №2(40).-P.4-7.

Надійшла до редакції 25.05.2012
Рецензент – проф. В.В. Білоокий
© Н. О. Абрамова, Н. В. Пашковська, 2012

УДК 616-031.14-039.1

С. В. Амбарцумян

Государственный медицинский университет им. М. Гераци, Ереван

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОЛИОРГАННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПРИ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

***Ключевые слова**: периодическая болезнь, полиорганный амилоидоз, немилоидные поражения, морфогенез, танатогенез.*

***Резюме**. Изложены результаты исследования клинико-морфологических особенностей семейной средиземноморской лихорадки (периодическая болезнь) и оценки доминирующих поражений в структуре танатогенеза. Выявлены кардиомегалия, утолщение стенки левого желудочка, межжелудочковой перегородки, клапанов сердца. Микроскопически определялись глыбчатые отложения амилоида в эндокарде, строме миокарда, а также в стенках сосудов. Во всех случаях амилоидоз сердца сопровождался поражением легких.*

Вступление

Периодическая болезнь (ПБ) или семейная Средиземноморская лихорадка (ССЛ) – наследственное заболевание, которое проявляется лихорадкой и кратковременными серозитами: перитонитом, плевритом, перикардитом [Pras M., 2002, Cakalagaoglu F. et al. 2007, Еганян Г.А., 2005].

Заболевание, несмотря на его распространенность лишь в отдельных этнических группах (среди выходцев из Средиземноморского региона), неизменно привлекает к себе внимание исследователей как своеобразием клинической картины, так и, особенно, частотой развития при ней амилоидоза [Cattan D. [et al.] 2000; Yildiz A. [et al.] 2001].

Амилоидоз относится к наиболее серьезным, прогностически значимым осложнениям ПБ [Ben-Chetrit E., 2003]. Почечный амилоидоз, как наиболее частое осложнение ПБ, приводит к почечной недостаточности и служит причиной смерти подавляющего большинства больных.

Подтверждением наследственной природы болезни стало открытие гена MEFV (MEditer-ranean FeVer). В настоящее время выявлено не менее 29 мутаций гена ПБ, что явилось предпосылкой для проведения исследований по изучению зависимости между особенностями генотипа и клиническими проявлениями заболевания, включая амилоидоз [Touitou I. et al., 2007; Амарян Г.Г., 2009].

Диагностика заболевания в основном клиническая, с помощью генетического тестирования и биопсии гистологического материала. Последнее имеет важное значение для выявлении амилоидоза [Halloush R.A., 2009].

Изучение ПБ в Армении особенно актуально, поскольку частота заболевания за последние десятилетия значительно возросла. Помимо того, исследования косающиеся морфологических особенностей, атипичных форм, клинико-морфологических корелляций ПБ малочисленны.

В данной работе изучены клиникоморфологические особенности полиорганных поражений при ПБ с целью выявления доминирующих морфологических поражений в танатогенезе (параллельно с клиническими проявлениями), а так же выявление неамилоидных почечных поражений.

Материал и методы

Проведен клинико-морфологический анализ 200 больных с ПБ и 60 секционных наблюдений умерших с диагнозом ПБ. Изучены также операционный, операционно-биопсийный и пункционно-биопсийный материал больных с ПБ – щитовидная железа, сердце, легкие, печень, почки, биоптаты из желудка, 12-перстной, тонкой и толстой кишки. Кусочки, взятые из разных органов, зафиксированы в растворе нейтрального формалина, затем изготовлены парафиновые срезы. Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином, метиловым фиолетовым, конго красным с последующей поляризационной микроскопией (производитель Sigma Aldrich, Германия).

Обсуждение результатов исследования

По результатом наших исследований выявлено, что выраженность амилоидоза в различных случаях и степень поражения отдельных органов вариабельны. Чаще и резче всего выявлен амилоидоз в почках, селезенке, эндокринных желез, в пищеварительных органах (за исключением печени). В печени, сердце, легких амилоидоз был слабо выражен.

© *С. В. Амбарцумян, 2012*

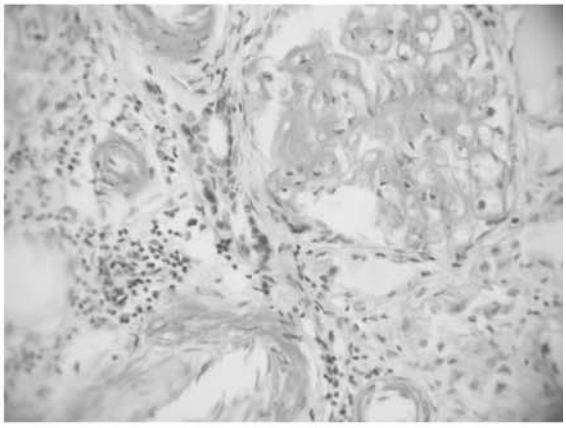

Рис. 1а. Амилоидные отложения в почечных клубочках, VI класс по "Scoring, and Grading System", конго красный, х400

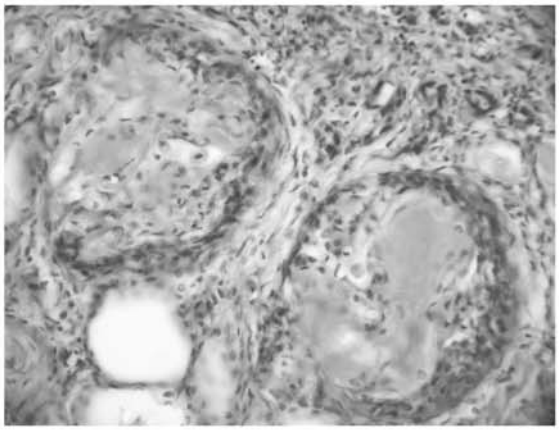

Рис. 1б. Амилоидные отложения в клубочках с резкой пролиферацией нефротелия капсулы, гематоксилин и эозин, х400

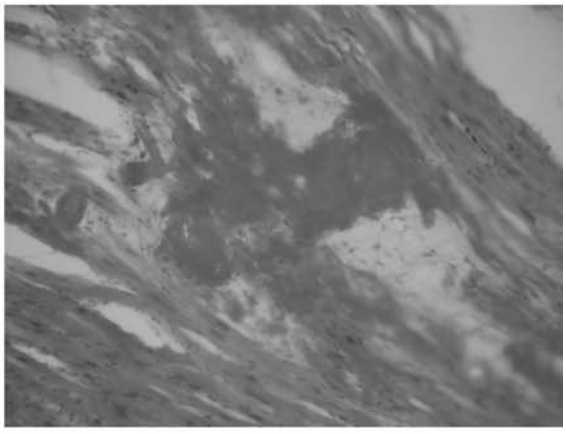

Рис. 2 а. Амилоидные массы в строме миокарда, конго красный, х200

Установлено, что поражение почек наблюдалось у всех больных, погибших от осложнений ПБ, но степень выраженности и характер наблюдаемых изменений различен. В основном они сводились к амилоидозу и гломерулиту. Амилоидоз почек выявлен в аутопсийном и биопсийном материале в виде отложений в клубочках и в стенках сосудов (рис.1а), и классифицирован по "Scoring and Grading System" в 6 группах [Sen S., 2010]. Амилоидоз клубочков иногда сопровождался резкой пролиферацией нефротелия капсулы (рис. 1б).

В изученном нами материале в 15,4% случаев были установлены неамилоидные поражения почек. Обнаружен интракапиллярный мезангиопролиферативный или экстракапиллярный продуктивный гломерулонефрит, с пролиферацией нефротелия и подоцитов по типу полулуний. Иногда гломерулит был выявлен наряду с амилоидными отложениями в мезангии клубочков.

В двух случаях в танатогенезе превалировала прогрессирующая левожелудочковая сердечная недостаточность. Макроскопически выявлена кардиомегалия, утолщение клапанов сердца. Микроскопически определялись глыбчатые отложения амилоида в эндокарде, строме миокарда, а также в стенке сосудов всех типов (рис. 2а, б).

Особенно большие отложения амилоида обнаруживались в мелких артериальных и частично венозных сосудах миокарда и эпикарда. В сосудах более крупного калибра отложение амилоида определялось в адвентиции и периадвентициальной ткани.

В строме миокарда амилоидные массы вытесняют мышечную ткань сердца, приводя к атрофии кардиомиоцитов. Различные группы мышечных волокон подверглись гипертрофии. В некоторых участках обнаруживали дистрофические изменения кардиомиоцитов. Вокруг амилоидных масс располагались диффузные разрастания соединительной ткани с перифокальной умеренной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией.

Во всех случаях амилоидоз сердца сопровождался поражением легких. Легочный амилоидоз клинически проявился в виде пневмонии. В секционном материале выявлено утолщение плевры со скоплениями глыбок амилоида. Обнаружен выраженный амилоидоз межальвеолярных перегородок, стенок бронхиол и бронхов, а так же стволовых бронхов и трахее под собственной пластинкой слизистой оболочки и в стенках желез с их атрофией (рис. 3 а, б), стенок сосудов и вокруг них.

При гистологическом исследовании секционного, пункционно-биопсийного, операционного материала в щитовидной железе были обнаружены амилоидные массы в строме с атрофией ее фолликулов. Часто встречаются гигантские клетки, окружающие амилоидные массы, морфологически исследованы надпочечники. Во всех аутопсийных случаях в большинстве из них выявлен амилоидоз. Отложение амилоида в корковом веществе было ярко выраженым, вплоть до полного замещения стромы амилоидными массами.

Амилоид определялся также в стенках сосудов мозгового вещества и вокруг них.

В биоптатах желудка, 12-перстной, тонкой и толстой кишки, равнозначно как и в изученном секционном материале, было выявлено отложения амилоида преимущественно в мелких сосудах артериального типа слизистой и подслизистой оболочек. Интересен тот факт, что амилоид в этих случаях часто был выявлен также периадвентициально, в виде глыбчатых скоплений вокруг адвентиции сосудов. В паренхиме печени амилоидоз относительно слабо выражен. В портальных полях, в стенках артерий и артериол выявлены амилоидные депозиты, иногда со значительным утолщением стенок сосудов. Во внутридольковой строме амилоид выявлялся редко. Во всех исследованных случаях наблюдали амилоидоз селезенки: в виде саговой и сальной форм. Выявлен выраженный амилоидоз и склероз капсулы селезенки.

Почки всегда поражаются при ПБ. Но не во всех случаях ПБ развивается амилоидоз почек. Поражения почек иногда проявляются в виде интракапиллярного мезангиопролиферативного или экстракапиллярного продуктивного гломерулонефрита. Последние нередко сочетаются с лобулярными амилоидными депозитами в клубочках. Неамилоидные поражения почек, которые дают негативный результат при гистологическом исследовании пункционно-биопсийного материала на амилоид, по нашим исследованиям, приводят к быстропрогрессирующей почечной недостаточности.

Почечные поражения при ПБ мы распредили на три группы: почечный амилоидоз, неамилоидные поражения, сочетанный амилоидоз и гломерулит. Последний вариант нами выявлен в виде отложений амилоидных масс в клубочках с экстракапиллярной продуктивной реакцией, и мезангиопролиферативный гломерулонефрит с глыбчатыми амилоидными скоплениями в клубочках.

Кардиопатический амилоидоз, который известен как нетипичное для ПБ поражение, нами был выявлен в 4 случаях, клинически доминирующими нефрологическими и гастроэнтерологическими проявлениями ПБ. И только в 2-х из них был установлен морфологически доминирующий кардиопатический амилоидоз, приводящим к смерти от сердечной недостаточности. Таким образом, кардиопатический амилоидоз нами оценен как редкое, но характерное для ПБ клинико-морфологическое проявление.

Легочный амилоидоз, который часто микроскопически был представлен незначительными амилоидными депозитами, по нашими данными, протекает вместе с кардиопатическим.

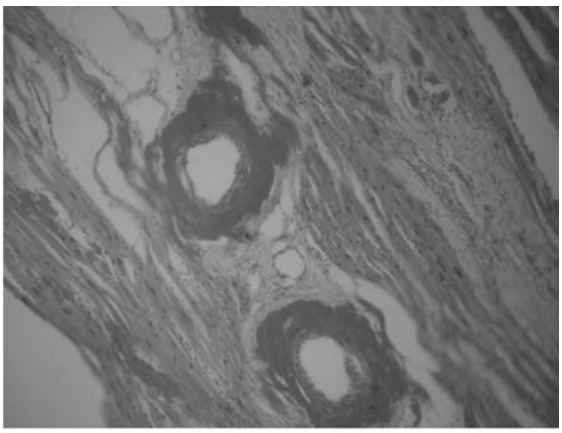

Рис. 2 б. Амилоид в стенке артерии мелкого калибра, конго красный, х200

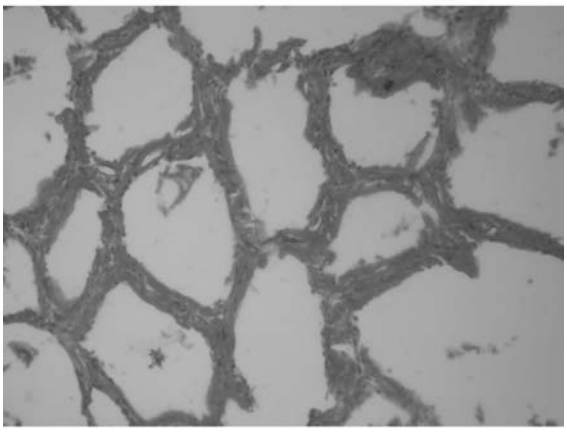

Рис. 3а. Амилоидные отложения альвеолярных ходов легкого, конго красный, х200

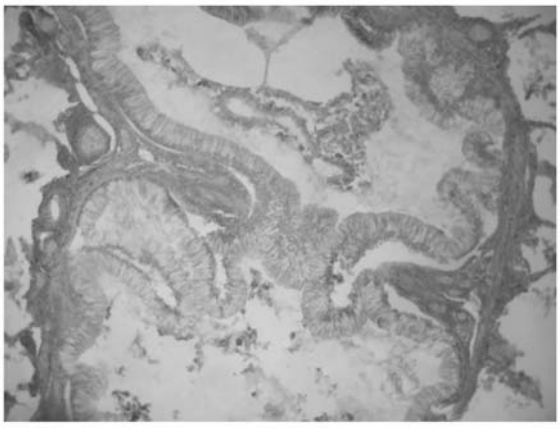

Рис. 3б. Амилоидные отложения в стенке бронха, конго красный, х200

По данным М. Р. Тер-Каспаровой, при неамилоиднх почечных поражениях амилоидные отложения в других органах не выявляются и [Тер-Каспарова М.Р., 2002]. В исследованном материале при наличии неамилоидных почечных поражений, нами также выявлены амилоидные отложения также в других органах. Интересен тот факт, что в таких случаях амилоидные скопления

выявлены в сердце, легких, печени, жировой клетчатке, и в других не столь поражаемых амилоидозом органах. Таким образом, неамилоидные почечные поражения, приводящие к более прогрессирующей почечной недостаточности с одной стороны, и клинически не диагносцируемые поражения, отягощающие течение заболевания, с другой, играют важнейшую роль в танатогенезе ПБ.

Эндокринные нарушения часто клинически протекают латентно. Лишь при далеко зашедших случаях появляются признаки эндокринной недостаточности. При этом, эндокринный амилоидоз может ярко проявиться морфологически в секционном материале.

Периадвентициальные амилоидные скопления в миокарде, в подслизистой ЖКТ свидетельствуют о периколлагеновом (наряду с периретикулярным) амилоидозе при ПБ. Селезенка при ПБ поражается часто и тяжко. Несмотря на то, что клинические проявления отсутствуют, морфологически амилоидоз селезенки часто доминирует.

Выводы

Нефропатический амилоидоз – не единственное доминирующее проявление периодической болезни. Возможны случаи, когда не столь типичный при периодической болезни амилоидоз (амилоидоз сердца, легких, надпочечников, щитовидной железы) значительно превосходит поражение почек, и может выступать на первый план в танатогенезе.

Перспективы дальнейших исследований

Будет продолжено изучение интимных механизмов патогенеза поражения тканей сердца при ПБ.

Литература. 1. *Амарян Г.Г.* Факторы риска ранней манифестации и повышенной экспрессивности периодической болезни у детей // Г.Г.Амарян / «Медицина, наука и образование» научноинформационный журнал, 2009, 3, с. 15-22. 2. *Еганян Г.А.* Новая гипотеза приступов периодической болезни и развития амилоидоза / Г.А.Еганян / Кровь, Ереван, 2005, 1, с.80-85. 3. *Тер-Каспарова М.Р.* Органопатология периодической болезни / Тер- М.Р.Каспарова / Ереван, Саак Партев, 2002, с.166. 4. *Ben-Chetrit E.* Familial Mediterranian fever and renal amyloidosis-phenotype-genotype correlation, treatment and prognosis / E.Ben-Chetrit /. J. Nephrol., 2003, 16(3):431-434. 5. Cakalagaoglu F. Renal amyloidosis-correlation morphology and clinical features / F.Cakalagaoglu, A.Ikinci, M.Koc, H.Ar1okan. Virchows Arch. 2007; p.451;515. 6. Cattan D. MEFV mutations and phenotype-genotype correlations in north African Jews and Armenians suffering from FMF / D.Cattan, M.Dervichian, C.Dode et al./. FMF II International conference, 3-7 May 2000, Antalya-Turkey. Lectures and Abstracts, §79. 7. Halloush RA.Diagnosis and typing of systemic amyloidosis: The role of abdominal fat pad fine needle aspiration biopsy / RA Halloush, E Lavrovskaya, DR Mody, D Lager, L.Troung /. Cyto Journal, 2009, 6:24. 8. Pras M. FMF: Past, present and future / M.Pras / Clin. And Exper. Rheumatol., 2002, v.20, 4 (26), p.66. 9. Sen S.A Proposed Histopathologic Classification, Scoring, and Grading System for Renal Amyloidosis: Standardization of Renal Amyloid Biopsy Report / S Sen, B.Sars1ok / Archives of Pathology & Laboratory Medicine, 2010, Vol. 134, No. 4, p.532-544. 10. Touitou I. Country as the primary risk factor for renal amyloidosis in familial Mediterranean fever / I.Touitou, T.Sarkisian, M.Medlej-Hasim et al./. Arthritis & Rheum. 2007; 56 (11): 3879-3880. 11. Yildiz A. Sever MS. Cardiac and intestinal amyloidosis in a renal transplant recipient with Familial Mediterranian fever / A.Yildiz, V.Akkaya, I.Kilicaslan / J. Nephrol., 2001, 14(2), p.125-127.

КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПОЛІОРГАННИХ УРАЖЕНЬ ПРИ ПЕРІОДИЧНІЙ ХВОРОБІ

С. В. Амбарцумян

Резюме. Наведені результати дослідження клініко-морфологічних особливостей сімейної середземноморської лихоманки (періодична хвороба) та оцінки домінуючих уражень у структурі танатогенезу. Виявлена кардіомегалія, потовщення стінки лівого шлуночка, міжшлуночкової перетинки, клапанів серця. Мікроскопічно визначались грудочки відкладення амілоїдозу в ендокарді, стромі міокарду, а також у стінках судин. В усіх випадках амілоїдоз серця супроводжувався ураженням легень.

Ключові слова: періодична хвороба, поліорганний амілоїдоз, немієлоїдні ураження, морфогенез, танатогенез.

UDC 616-031.14-039.1

CLINICO-MORPHOLOGICAL CHARACTERISTIC OF POLYORGANIC LESIONS IN PERIODIC DISEASE

S. V. Ambartsumian

Purpose. Periodic disease (PD) or Familial Mediterranean fever (FMF), is characterized by recurrent fever and serousitis: peritonitis, pleuritis, pericarditis, and manifested with high frequency of the disease in the countries of Mediterranean region. Amyloidosis is considered to be the most serious, prognostically significant complication of PD. Renal amyloidosis as the most frequent complication of PD results in renal insuffiency and serves as a cause of death. The aim of the present study is to investigate clinical and morphological peculiarities of the disease and to evaluate dominating affections in the structure of thanatogenesis.

Methods. A clinico-morphological analysis of 200 patients with FMF and 60 sectionally observations of the patients who died from complications of FMF was carried out. Surgicaly- bioptic and paracentetically-bioptic material from patients with FMF was studied including the thyroid gland, the kidney, biopsy material from the stomach, duodenum, large (sigmoid and rectum) intestines.

Results. Macroscopically megalocardia thickening of the left ventricle and intraventricular septum, heart valves were revealed. Amyloid blocked precipitations in endocardium, myocardium stroma as well as in vascular walls were determined microscopically. The lung amyloidosis in all cases was accompanied with cardiac amyloidosis.

Conclusions. It has been determined that an affection of the kidneys was observed in all the patients died from complications of PD. Generally they come to amyloidosis and glomerulitis. Nephropatic amyloidosis is not the single dominating manifestation of FMF. Cases, when amyloidosis of the heart, lungs, adrenals markedly exceed renal lesion are possible and can move to the foreground in thanatogenesis.

Key words: periodic disease, polyorganic amyloidosis, nonamyloid lesion, morphogenesis, thanatogenesis.

Yerevan State Medical University named after M.Heratsi (Yerevan, Armenia)

Clin. and experim. pathol.- 2012.- Vol.11, №2(40).-P.8-11.

Надійшла до редакції 25.05.2012
Рецензент – проф. І. Ю. Олійник
© С. В. Амбарцумян, 2012

УДК 611.82:611.441:599.323.4

Е. Ю. Бессалова

ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского»

СТРОЕНИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ВВЕДЕНИИ КСЕНОГЕННОЙ СПИННОМОЗГОВОЙ ЖИДКОСТИ ДО НАСТУПЛЕНИЯ ПОЛОВОГО СОЗРЕВАНИЯ

Ключевые слова: *спинномозговая жидкость, щитовидная железа, морфология, белая крыса.*

Резюме*. При помощи биометрических методов установлен эффект ксеногенной СМЖ на тканевую структуру щитовидной железы в онтогенезе. СМЖ вызывает стойкие изменения гистометрических параметров щитовидной железы при условии введения ее во внутриутробном периоде развития беременной самке (у самки и у приплода), и обратимые изменения при введении ее в постнатальном периоде.*

Введение

Спинномозговая жидкость (СМЖ) является гуморальной средой головного мозга, содержит множество биологически активных веществ различного происхождения и при парентеральном введении в качестве ксеногенного биопрепарата, не обладая межвидовой несовместимостью, вызывает многочисленные эффекты на органы нейроиммуноэндокринной системы, онтогенетические процессы лабораторных животных в эксперименте [1, 2, 3]. На основании этого созданы перспективы разработки использования СМЖ крупного рогатого скота в качестве сырья для создания биопрепарата направленного действия в ветеринарии и экспериментальной морфологии [3]. Однако эффекты действия СМЖ на щитовидную железу не были предметом исследования.

Цель исследования

Изучить возрастную динамику гистометрических показателей щитовидной железы белых крыс в норме и при введении ксеногенной СМЖ неполовозрелым животным в различные периоды онтогенеза при различных схемах ее введения.

Материал и методы

СМЖ получали у лактирующих коров прижизненно методом субокципитальной пункции и сохраняли в жидком азоте. Объем вводимой СМЖ определяли из расчета дозы 2 мл/кг массы тела. Схемы введения СМЖ и сроки забора материала указаны в таблице. Таблица иллюстрирует динамику относительных площадей тканевых компонентов и функциональные индексы, рассчитанные на основе линейных и плоскостных параметров [4]. На основании указанных параметров вычисляли ряд индексов. Фолликулярно-коллоидный индекс (ФКИ) по формуле: ФКИ=Sэ/Sк, где ФКИ – фолликулярно-коллоидный индекс, Sэ – относительная площадь эпителия, Sк – относительная площадь коллоида; индекс склерозирования по формуле: ИС= Sэ/Sc, где ИС – индекс склерозирования, Sэ – относительная площадь эпителия, Sc – относительная площадь стромы; Индекс Брауна (накопления коллоида) по формуле: ИБ=Dф/ 2Нт, где ИБ – индекс Брауна, Dф – средний диаметр фолликула щитовидной железы, Нт – средняя высота тироцита.

Обсуждение результатов исследования

Мы установили следующие особенности строения щитовидной железы белых крыс в норме и при введении СМЖ до наступления полового созревания. По мере роста и созревания крыс контрольной группы дифференцировка тканевых структур у самок происходит без значимой динамики относительных площадей и функциональных индексов при сравнении соседних возрастных периодов, а у самцов рост фолликулов и синтез коллоида происходит столь интенсивно, что в 90 суток уменьшение фолликулярно-коллоидного индекса (на 38,2%, $P<0,05$) и увеличение индекса Брауна (на 22,2%, $P<0,01$) значимы при сравнении с предыдущим возрастным периодом.

У зрелых самок с различным репродуктивным статусом выявлена существенная динамика биометрических показателей железы: у рожавших самок по сравнению с нерожавшими индекс склерозирования меньше на 27,4%, индекс Брауна больше на 16,7%, $P<0,05$; у кормящих самок относительная площадь паренхимы меньше на 5,6% (за счет эпителиального компонента), а пло-

© *Е. Ю. Бессалова, 2012*

Таблица

Возрастные показатели гистологического строения щитовидной железы белых крыс при введении СМЖ до наступления половозрелости

Возраст	Пол	Относительное содержание структурных компонентов железы, %				ФКИ	ИС	ИБ
		эпителия	коллоида	стромы	паренх.			
КОНТРОЛЬ								
30	♀	62,8±2,4	22,1±1,6	15,1±1,6	84,9±1,6	2,9±0,3	4,4±0,6	7,7±0,4
	♂	65,8±1,3	15,8±1,8	18,4±2,2	81,6±2,2	4,4±0,6	3,8±0,5	6,9±0,4
60	♀	61,3±0,5	25,8±0,6	12,9±0,8	87,1±0,8	2,4±0,1	4,9±0,4	8,0±0,3
	♂	59,9±3,8	25,4±1,6*	14,7±2,7	85,3±2,7	2,4±0,3*	5,0±1,4	7,8±0,3
90	♀	63,7±2,1	22,5±2,6	13,9±1,3	86,1±1,3	3,0±0,4	4,7±0,4	8,3±0,3
	♂	50,2±3,3	34,4±1,9*	15,4±1,9	84,6±1,9	1,5±0,2*	3,6±0,7	9,6±0,2**
180	♀	64,1±2,7	24,3±3,0	11,6±0,8	88,4±0,8	2,9±0,5	5,6±0,4	8,5±0,4
	♀ р	55,5±3,1	30,8±3,5	13,7±0,8	86,3±0,8	2,0±0,3	4,1±0,3●	9,9±0,5
	♀ л	47,5±3,3●	35,8±3,6	16,7±1,8●	83,3±1,8●	1,4±0,2●	3,0±0,4●●	10,4±0,8
	♂	64,2±3,0*	23,6±2,4*	12,3±1,8	87,7±1,8	2,9±0,5*	6,0±1,2	8,6±0,6
270	♀	50,5±2,7*	32,3±3,2	17,2±1,1**	82,8±1,1**	1,6±0,2	3,0±0,2**	8,7±0,5
	♂	54,9±2,3*	28,8±2,8	16,4±2,5	83,6±2,5	2,0±0,2	3,7±0,6	8,8±0,4*
ОПЫТ, ОДНОКРАТНОЕ ВВЕДЕНИЕ СМЖ ВНУТРИУТРОБНО								
30	♀	71,5±1,9	17,5±1,6	11,0±1,6	89,0±1,6	4,3±0,5	7,1±1,0	6,3±0,3
	♂	49,2±3,0**	25,8±2,1*	25,0±1,2*	75,0±1,2*	2,0±0,3*	2,0±0,2*	7,9±0,3
180	♀	72,3±1,6*	17,9±1,0	9,8±0,9	90,2±0,9	4,1±0,3	7,7±0,8	7,3±0,4
	♂	55,2±1,8*	29,2±1,4	15,7±0,7	84,3±0,7	1,9±0,4	3,6±0,3	8,4±0,4
ОПЫТ, ОДНОКРАТНОЕ ВВЕДЕНИЕ СМЖ В 1 СУТКИ ЖИЗНИ								
30	♀	50,5±5,3	22,4±2,7	27,1±5,8	72.9±5,8	2,4±0,4	2,3±0,6	8,2±0,6
	♂	60,9±4,9	16,8±1,3	22,3±3,8	77,8±3,8	3,8±0,5	3,3±0,7	6,9±0,3
180	♀	66,9±3,5	20,9±2,6	12,2±1,3	87,8±1,3	3,5±0,6	5,8±0,7	8,4±0,9
	♂	62,3±3,2	25,7±2,7	12,0±0,7	88,0±0,7	2,6±0,4	5,3±0,6	8,5±0,6
ОПЫТ, ОДНОКРАТНОЕ ВВЕДЕНИЕ СМЖ В ВОЗРАСТЕ 10 СУТОК								
30	♀	61,2±3,0	24,5±2,2	14,3±2,7	85,7±2,7	2,6±0,4	5,2±1,3	9,3±0,5
	♂	69,1±1,1	16,5±1,6	14,4±1,9	85,6±1,9	4,4±0,4	5,2±0,7	8,7±0,6
180	♀	54,8±2,7	31,2±2,8	14,0±1,1	86,0±1,1	1,9±0,3	4,1±0,5	10,5±0,4*
	♂	58,4±2,7	29,2±2,9	12,4±2,1	87,6±2,1	2,1±0,3	5,5±1,1	9,5±0,6
ОПЫТ, ОДНОКРАТНОЕ ВВЕДЕНИЕ СМЖ В ВОЗРАСТЕ 30 СУТОК								
60	♀	61,1±2,1	23,7±1,3	15,2±1,2	84,8±1,2	2,6±0,2	4,1±0,4	8,0±0,4
	♂	60,5±0,8	25,3±0,8	14,2±0,8	85,8±0,8	2,4±0,1	4,3±0,3	7,3±0,3
90	♀	55,3±2,8	31,7±4,2	12,9±2,3	87,1±2,3	1,9±0,4	4,7±0,6	9,6±0,6
	♂	63,4±1,1*	25,8±0,9*	10,8±0,8	89,2±0,8	2,5±0,1**	6,0±0,5*	9,7±0,5
180	♀	63,3±1,9	24,5±1,7	12,3±0,9	87,7±0,9	2,7±0,3	5,3±0,6	10,0±0,4*
	♂	67,5±0,9	22,4±1,1	10,1±0,8	89,9±0,8	3,1±0,2	6,9±0,6	8,3±0,1

Примечание. В контрольной группе: * – отличия по сравнению с предыдущей возрастной группой, в подопытных группах – по сравнению с контролем, «●» – отличия между самками с различным репродуктивным статусом контрольной группы. Один символ – вероятность ошибки P<0,05; два – P<0,01. Репродуктивный статус обозначен так: 180 – крысы, не имевшие приплод; 180 р – рожавшие самки, забитые через месяц после отъема крысят; 180 л – лактирующие. К – контроль, О – опыт

щадь стромы больше на 43,9%, P<0,05;фолликулярно-коллоидный индекс меньше на 51,7%, P<0,05, индекс склерозирования меньше на 47,1%, P<0,01.

При введении СМЖ во внутриутробном периоде развития беременной самке выявлены значительные изменения строения щитовидной железы у приплода, связанные с проницаемостью фетоплацентарного комплекса. У самок на раннем этапе наблюдения выявлена стойкая задержка дифференцировки щитовидной железы (преобладание относительной площади эпителиального компонента на 12,8-13,9%, P<0,05), а у самцов, напротив, – ускорение темпа возрастных преобразований (увеличение относительной площади коллоида и стромы (на 23,7-63,2%, P<0,05 и 27,8-36,0%, P<0,05 соответственно), уменьшение площади эпителия (на 14,0-25,2%, P<0,05-0,01), фолликулярно-коллоидного индекса и индекса склерозирования (на 54,9% и 47,4% соответственно, P<0,05) по сравнению с контролем.

У самки при введении СМЖ на третьей неделе беременности в отдаленном периоде наблюдается: увеличение относительной площади паренхимы за счет эпителия (на 9,4% и 40,1% соответственно, P<0,01), уменьшение относительной

площади коллоида и стромы (на 31,3%, P<0,05и 47,0%, P<0,01), рост фолликулярно-коллоидного индекса, индекса склерозирования и уменьшение индекса Брауна (на 102,2%, P<0,05, 162,0%, P<0,01, 25,4%, P<0,05 соответственно).

Данная динамика, по-видимому, связана с каскадом регуляторных реакций СМЖ, развивающихся при ее поступлении вне естественного резервуара – за пределами гематоэнцефалического барьера.

Выводы

1. Ксеногенная СМЖ вызывает стойкие изменения биометрических параметров щитовидной железы на тканевом уровне исследования.

2. Максимально чувствительными структурами ткани щитовидной железы к ксеногенному ликвору являются тироциты, деление и рост которых обусловливает увеличение относительной площади эпителиального компонента ткани.

3. Максимально чувствительна щитовидная железа самок в период беременности, когда выявлена значимая стойкая динамика тканевых структур, сказывающаяся на биометрических показателях железы у потомства.

Перспективы дальнейших исследований

Перспективно исследование изменений щитовидной железы на клеточном и субклеточном уровнях исследования, а также биохимического содержания гормонов гипофиза и щитовидной железы при введении ксеногенной СМЖ.

Литература. 1.*Ликвор* как гуморальная среда организма / [В.С. Пикалюк, Е.Ю. Бессалова, В.В. (мл.) Ткач и др.]. — Симферополь, ИТ «АРИАЛ», 2010. — 192 с. 2.The some immunobiological properties of a cerebrospinal fluid: cytotoxic, cytolytic effects, use of a cerebrospinal fluid as a nutrient medium for the cultivation of cells and tissues / M.A.Kriventsov, V.V. (jr.) Tkach, Ye. Yu. Bessalova, V.V. Kiselev // Таврический медико-биологический вестник (English Edition). — 2007. — Т. 10, № 3. — С. 257–259. 3.Кубышкин А.В. Ликворотерапия – новое в лечении нервно-психических заболеваний / А.В. Кубышкин, В.В. (мл.) Ткач, Д.Б. Жирко // Таврический медико-биологический вестн. — 2003. — Т.6, № 2. — С. 239–244. 4.Хмельницкий О.К. Щитовидная железа как объект морфометрического исследования / О.К. Хмельницкий, М.С. Третьякова // Архив патологии. — 1998. — Т. 60, № 4. — С. 44–46.

БУДОВА ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ БІЛИХ ЩУРІВ ПРИ ВВЕДЕННІ КСЕНОГЕННОЇ СПИННОМОЗКОВОЇ РІДИНИ ДО НАСТАННЯ СТАТЕВОГО ДОЗРІВАННЯ

Є. Ю. Бессалова

Резюме. За допомогою біометричних методів встановлений ефект ксеногенної СМР на тканинну структуру щитоподібної залози в онтогенезі. СМР викликає стійкі зміни гістометричних параметрів щитоподібної залози за умов уведення її у внутрішньоутробному періоді розвитку вагітній самці (у самки і у приплоду), зворотні зміни при введенні її в постнатальному періоді.

Ключові слова: спинномозкова рідина, щитоподібна залоза, морфологія, білі щури.

UDC 611.82:611.441:599.323.4

THE STRUCTURE OF WHITE RATS' THYROID GLANDS WHEN INJECTING XENOGENIC CEREBROSPINAL FLUID BEFORE PUBERTY

Ye. Yu. Bessalova

The aim of the research. To study the histometric indexes of rats' thyroid gland after parenteral injection of xenogenic cerebrospinal fluid in different periods of ontogenesis.

Methods. Cerebrospinal fluid intravitally obtained from lactating cows was injected to immature white rats at different ontogenetic periods. Extracted thyroid glands were examined to determine their histometric indexes.

Results. Cerebrospinal fluid injections cause significant statistically-valid long-lasting changes of white rats' thyroid glands if injected to pregnant females (changes were detected at both mother and offsprings). A significant but reversible effect was also detected after CSF injection to the animals at a postnatal immature period. Cerebrospinal fluid causes different effects in male and female rats: delay or acceleration of the thyroid gland postnatal development.

Conclusions. Lactating cows' CSF causes structural changes of white rats' thyroid gland due to regulatory reaction chain determined by CSF bioactive substances assembly.

Key words: cerebrospinal fluid, thyroid gland, morphology, white rats.

The Crimean State Medical University named after S.I. Georgievsky
Address: 95011, ul. KIM, app. 73, Simferopol, Crimea, Ukraine
Mob. phone: (050) 723 90 78
e-mail: evgu@ukr.net

Clin. and experim. pathol.- 2012.- Vol.11, №2(40).-P.12-14.

Надійшла до редакції 25.05.2012
Рецензент – проф. Т.В. Хмара
© Е. Ю. Бессалова, 2012

УДК 572.7: 611.441] – 073. 55

Т. М. Бойчук
А. А. Ходоровська
[1]С. Б. Єрмоленко
К. М. Чала

Буковинський державний медичний університет, м.Чернівці
Чернівецький національний університет ім. Ю. Федьковича[1]

ВИКОРИСТАННЯ МЕТОДІВ ЛАЗЕРНОЇ ПОЛЯРИМЕТРІЇ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ МОРФОЛОГІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Ключові слова: *щитоподібна залоза, морфологія, лазерна поляриметрія.*

Резюме. *У роботі вивчались особливості морфологічної будови та поляризаційної корелометрії тканини щитоподібної залози оптично тонких зрізів. А також показані методом лазерної поляриметрії поляризаційні особливості тканини щитоподібної залози.*

Вступ

На сьогоднішній день можливості використання методів лазерної поляриметрії для визначення морфологічних особливостей біологічних тканин, а саме: залозистого епітелію фолікулів щитоподібної залози, є ще одним із методів, що дозволяє виявити просторово розподілені властивості об'єкта, визначити наявність розподілу ділянок дисипації, отримати локальну високочастотну інформацію про залозистий епітелій фолікулів щитоподібної залози. За останнє десятиліття в процесі розвитку методів біомедичної діагностики було встановлено [2], що особливістю будови біологічних тканин є двокомпонентна аморфно-кристалічна структура. Використання лазерів у біомедичній оптиці зумовило розвиток напрямку досліджень – лазерної поляриметрії біологічних тканин, яка заснована на статистичному аналізі поляризаційно-неоднорідних об'єктних полів [3-7]. Поле випромінювання, розсіяного біологічною тканиною, стає носієм інформації про її властивості. Така інформація міститься у фотометричних, спектральних, поляризаційних і кореляційних характеристиках світлових коливань [5]. Тому використання методів лазерної поляриметрії, а також світлової мікроскопії для виявлення морфологічних особливостей будови залозистого епітелію фолікулів щитоподібної залози є актуальним для диференційної діагностики патологічних процесів [6] щитоподібної залози.

Мета дослідження

Вивчити морфологічну будову та поляризаційну корелометрію залозистого епітелію фолікулів щитоподібної залози оптично тонких гістологічних зрізів.

Матеріал і методи

Дослідження проведено на 20 білих статевозрілих щурах-самцях із вихідною масою тіла 100-150 г. Тварини знаходилися на стандартному раціоні в приміщенні віварію при кімнатній температурі з вільним доступом до їжі та води. Для об'єктивної характеристики морфологічної будови залозистого епітелію видаляли щитоподібну залозу та фіксували її в 10%-ному розчині формаліну впродовж трьох діб із наступною заливкою в парафін. Виготовляли гістологічні зрізи товщиною 5±1 мкм, зафарбовували гематоксилін-еозином та вивчали особливості морфологічної будови щитоподібної залози у світловому мікроскопі "Біолам".

Поляризаційні зображення біологічних тканин (епітелію фолікулів щитоподібної залози) проводили за допомогою мікрооб'єктиву з проекцією зображення в площину світлочутливої площадки (800х600 пікселів) CCD-камери, яка забезпечувала діапазон вимірювання структурних елементів біологічних тканин для наступних розмірів 2 мкм – 2000 мкм. Для оцінки діагностичних можливостей статистичного аналізу зображень тканини епітелію фолікулів щитоподібної залози досліджували не- фарбовані депарафінізовані гістологічні зрізи (20 препаратів) фізіологічно незміненої залози тварин.

Обговорення результатів дослідження

Дослідження, виконанні за допомогою світлооптичної мікроскопії показали, що в паренхімі щитоподібної залози інтактних тварин спостерігаються характерні для неї елементи – фолікули, які являють собою замкнуті структури округлої форми. Стінка фолікула утворена з одного шару

© *Т. М. Бойчук, А. А. Ходоровська, С. Б. Єрмоленко, К. М. Чала, 2012*

залозистих клітин (тироцитів) кубічної форми, які розташовані на базальній мембрані. Просвіт фолікула заповнений колоїдом – секреторним продуктом тироцитів. Ядра тироцитів округлої форми з рівними контурами. Цитоплазма клітин гомогенна, базофільна з ацидофільним відтінком. Гемокапіляри занурені між прошарками пухкої волокнистої сполучної тканини та базальними мембранами залозистого епітелію (рис.1).

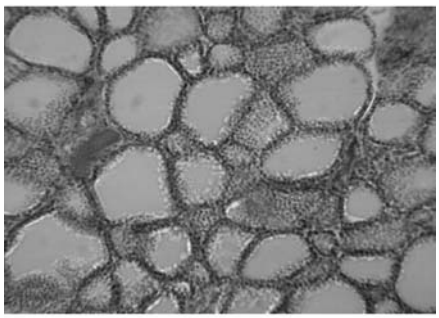

Рис. 1. Морфологічна будова щитоподібної залози в нормі. х180

Дослідження поляризаційних зображень залозистого епітелію фолікулів щитоподібної залози представлені оптичною схемою (рис. 2). Освітлення проводилося паралельним ($\varnothing = 10^4$мкм) пучком He-Ne лазера ($\lambda = 0{,}6328$ мкм, W = 5,0 мВт). Поляризаційний освітлювач складається з четвертьхвильових пластинок 3; 5 і поляризатора 4, що забезпечує формування лазерного пучка з довільним азимутом $0^0 \le \alpha \le 180^0$ або еліптичністю $0^0 \le \beta 0 \le 90^0$ поляризації.

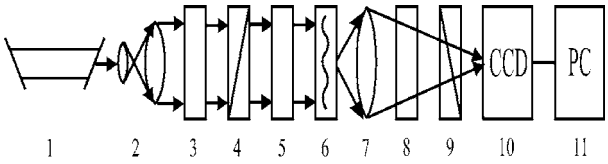

Рис. 2. Оптична схема досліджень статистичної структури поляризаційних зображень гістологічних зрізів тканини щитоподібної залози

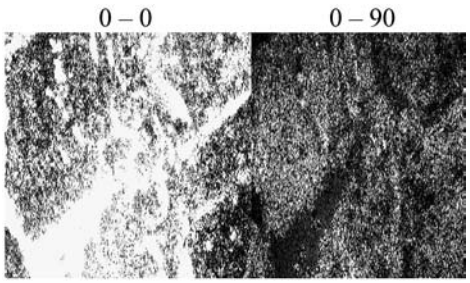

Рис. 3. Поляризаційні зображення оптично-тонких зрізів тканини щитоподібної залози одержані для співвісних (0 – 0) та перехрещених (0 – 90) поляризатора і аналізатора

Поляризаційні зображення представлені на (рис. 3) оптично-тонких гістологічних зрізів щитоподібної залози в нормі (коефіцієнт ослаблення $\tau \le 0{,}1$, геометрична товщина 40μm одержані для співвісних (0 – 0) та перехрещених (0 – 90) поляризатора 4 і аналізатора 9.

Як основний аналітичний інструмент для оцінювання сукупності випадкових величин, що характеризують зображення біологічного об'єкту (інтенсивності) та його оптико-геометричну структуру (напрямки орієнтацій протеїнових фібрил ρ та показник двопроменезаломлення їх речовини Δn) використовувалися статистичні моменти першого M, другого σ, третього A і четвертого E порядків їх величин, які обчислювалися шляхом усереднення відліків по кожному пікселю реєструючої CCD – камери.

Отримані дані демонструють тенденцію росту значень статистичних моментів розподілів орієнтацій тканини щитоподібної залози. Причому, найбільш швидко зростають статистичні моменти третього (Aρ) і четвертого (Eρ) порядку (табл.).

Отже, статистичний підхід в аналізі поляризаційних зображень [4] виявив значну діагностичну чутливість моментів вищих порядків розподілів інтенсивності зображення оптично тонких гістологічних зрізів тканини щитоподібної залози. Таким чином, одержані результати добре корелюють з попередніми даними статистичних досліджень поляризаційних властивостей тонких шарів біологічних тканин інших типів (дерма шкіри, м'язова тканина) [1-5].

Висновок

Дослідження статистичної структури розподілів інтенсивності поляризаційних зображень оптично-тонких зрізів щитоподібної залози підтвердили ефективність методів лазерної поляриметрії у диференціації фізіологічного стану різних типів біологічної тканини.

Перспективи подальших досліджень

Перспективним у данному напрямку є вивчення інтенсивності поляризаційних зображень оптично-тонких зрізів щитоподібної залози за умов стресового чинника.

Таблиця

Статистичні моменти 1 – 4 порядків координатних розподілів інтенсивності зображень щитоподібної залози

I	I(0 – 0)	I(0 – 90)
M	0,9 ± 5%	0,6 ± 4%
σ	0,23 ± 4%	0,29 ± 6%
A	38,6 ± 7%	26,8 ± 11%
E	74,2 ± 9%	132,8 ± 14%

Література. 1.*Ванчуляк О. Я.* Поляризаційно-кореляційний аналіз динаміки зміни мікроструктури м'язової тканини / О. Я. Ванчуляк, О. Г. Ушенко, В. Т. Бачинський // Клін. та експерим. патол. – 2002. – Т. 1, № 1. – С. 69-74. 2.*Поляризаційна корелометрія* біологічних тканин людини / Ушенко О.Г., Пішак В.П., Пересунько О.П., Ушенко Ю.О. – Чернівці: Рута, 2007. - 606с. 3.*Ушенко О.Г.* Лазерна поляриметрія фазово-неоднорідних об'єктів і середовищ / Ушенко О.Г. – Чернівці: Медакадемія, 2000. – 256 с. 4.*Ушенко О. Г.* Лазерна поляризаційна морфологія біологічних тканин: статистичний і фрактальний підходи: Монографія / О. Г. Ушенко, В. П. Пішак, О. В. Ангельський, Ю. О. Ушенко. – Чернівці: Колір-Друк, 2007. – 314 с. 5.*Тучин В.В.* Исследование биотканей методами светорассеяния / В.В. Тучин // Успехи физ. наук. – 1997. – Т.167. – С.517-539. 6.*Laser polarimetry* tomography of biotissue pathological changes / S. Yermolenko, O. Angelsky, A. Ushenko [et al.] // Proc. SPIE. – 2001. – Vol. 4425. – P. 117-123. 7.*A.G.Ushenko* Laser Polarimetry of Biological Tissue. Principles and Applications / A.G.Ushenko, V.P.Pishak. // in Coherent-Domain Optical Methods. Biomedical Diagnostics, Environmental and Material Science, ed. V.Tuchin. - Kluwer Academic Publishers, 2004. – P.67.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДОВ ЛАЗЕРНОЙ ПОЛЯРИМЕТРИИ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Т.М.Бойчук, А.А.Ходоровская, С.Б.Ермоленко [1], К.М. Чалая

Резюме. В работе изучались особенности морфологического строения и поляризационной корелометрии ткани щитовидной железы оптически тонких срезов. А также показаны методом лазерной поляриметрии поляризационные особенности ткани щитовидной железы.

Ключевые слова: щитовидная железа, морфология, лазерная поляриметрия.

UDK 572.7: 611.441] – 073. 55

A USE OF LASER POLARIMETRY METHODS TO IDENTIFY MORPHOLOGICAL FEATURES OF THE THYROID GLAND

T.M. Boychuk, A.A. Khodorovska, S.B.Ermolenko, K.M.Chala

Purpose. The specific characteristics of morphological structure and polarization corelometry of glandular epithelium of the thyroid gland follicles of optically thin sections were studied.

Design. The morphological structure of the gland was studied with light microscope. Unstained, dewaxing optically thin histological sections were investigated to estimate statistical analysis of pictures.

Findings. Statistical approach in the analysis of polarization images revealed significant diagnostic sensitivity of high orders moments of image distribution intensity of optically thin histological sections of the thyroid gland tissue.

Research limitations. Investigation of statistical structure of distribution intensity of polarization images for the thyroid gland sections confirmed the effect of methods of laser polarimetry in the differentiation of physiological state of different types of biological tissues.

Originality. A use of laser polarimetry methods as well as light microscopy to identify morphological features of glandular epithelium structure of the thyroid gland follicles is urgent for differential diagnosis of the thyroid gland pathological processes.

Key words: thyroid gland, morphology, laser polarimetry.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2012.- Vol.11, №2(40).-P.15-17.

Надійшла до редакції 25.05.2012
Рецензент – проф. І. Ю. Олійник
© Т. М. Бойчук, А. А. Ходоровська, С. Б. Єрмоленко, К. М. Чала, 2012

УДК 618.3-06:616.24-002.5-02:616.155

А. П. Боюк
С. П. Польова

Хмельницька обласна лікарня

ІМУННІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ АНЕМІЇ ВАГІТНИХ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

Ключові слова: *анемія вагітних, туберкульоз, імунний гомеостаз .*

Резюме. *Наведені результати досліджень стану імунного гомеостазу за умов анемії вагітних у хворих на туберкульоз легень. Показано, що анемія вагітних у жінок, хворих на туберкульоз, перебігає на тлі значних порушень абсолютної та відносної кількості провідних імунокомпетентних клітин, що сприяє ускладненому перебігу гестації.*

Вступ

Серед причин, що викликають загострення туберкульозного процесу під час вагітності та ускладнюють пологи у жінок, хворих на туберкульоз легень, найчастіше спостерігається залізодефіцитна анемія (ЗДА), яка виявляється у 21-56% випадків серед популяції, а, відповідно, у хворих на туберкульоз – у 3,5 раза частіше [3,4,5]. Це пов'язано з витратами заліза на процеси гестації та побудову плаценти на тлі туберкульозної інтоксикації, що значно ускладнює засвоєння заліза. Середній та тяжкий ступінь ЗДА реєструється утричі частіше за активних форм туберкульозу, а ніж при залишкових змінах специфічного процесу [5,6,7]. Отже, ступінь тяжкості анемії вагітних тісно корелює з активністю і поширенням туберкульозного процесу і зумовлений складним комплексом взаємодії інфекційного агента з гестацією. Стан імунної системи вагітної у цьому випадку відіграє вирішальну роль, у зв'язку з чим створюються передумови для поглибленого вивчення функціонування імунної системи за ускладненого анемією перебігу вагітності у жінок з різною активністю туберкульозного процесу [1, 2, 8].

Мета дослідження

Визначити імунні механізми розвитку анемії вагітних у жінок, хворих на туберкульоз легень.

Матеріал і методи

Проведено клінічно-лабораторне обстеження 76 вагітних, хворих на туберкульоз легень з анемією (основна група), із них 47 вагітних, хворих на вперше виявлений туберкульоз легень та 29 - хворі на туберкульоз із залишковими явищами і 30 жінок - (контрольна група) з фізіологічним перебігом вагітності. Досліджено показники абсолютної та відносної кількості імунокомпетентних клітин у периферійній крові, неспецифічної ефекторної системи протиінфекційного захисту у вагітних, хворих на туберкульоз, вагітність яких ускладнилася ЗДА.

Обговорення результатів дослідження

У більшості (70,5%) вагітних, хворих на туберкульоз легень, виявлена ЗДА вагітних I та II ступеня тяжкості, а у жінок контрольної групи I ступінь анемії спостерігали у 9 (30%) осіб.

Результати дослідження показали, що вагітність, ускладнена анемією сприяла тенденції до зменшення відносної кількості загальної популяції нейтрофільних лейкоцитів (сегментоядерних і паличкоядерних), еозинофілів, абсолютної (на 41,8%) та відносної (на 23,3%) кількості лімфоцитів, індексу нейтрофільного зсуву (на 22,1%), індексу неспецифічної резистентності (на 16,4%) та індексу імунної реактивності (на 43,6%).

Результати визначення показників лейкограми (імунокомпетентних клітин) клінічного аналізу периферійної крові вагітних, хворих на туберкульоз легень, із супутньою анемією вагітних наведені у таблиці 1.

На цьому тлі формувалася тенденція до збільшення відносної кількості моноцитів (на 17,1%), нейтрофільно-лімфоцитарного коефіцієнту (на 19,9%), лейкоцитарного індексу інтоксикації (на 13,1%), алергізації (на 17,3%) та швидкості осідання еритроцитів (на 5,5%).

Вказані зміни засвідчили незначні відхилення абсолютної та відносної кількості імунокомпетентних клітин, у вагітних на тлі ЗДА від контрольних показників, які відповідають, в основному, I ступеню імунних порушень і не потребують імунокорекції. Разом з тим, у вагітних, хворих на туберкульоз легень, із супутньою анемією вагітних формується I, II та III ступінь імунних порушень.

© *А. П. Боюк, С. П. Польова, 2012*

Таблиця 1

Показники лейкограми (кількості імунокомпетених клітин), клінічного аналізу периферійної крові вагітних жінок, хворих на туберкульоз легень, ускладнених залізодефіцитною анемією вагітних

Показники	Одиниці виміру	Вагітні із залізодефіцитною анемією				Вагітні контрольної групи (n=30)	P	P1
		Основна група (n=47)	СІП	Група з неактивним процесом (n=29)	СІП			
Лейкоцити	г/л	7,95±0,42	I	7,47±0,35	I	7,18±0,36	>0,05	>0,05
Нейтрофільні лейкоцити:	%	75,00±2,31	I	65,30±2,21	I	67,10±2,52	<0,05	<0,05
– Сегментоядерні	%	71,60±2,25	I	63,62±2,24	I	64,60±2,73	>0,05	<0,05
– Паличкоядерні	%	3,30±0,18	II	1,82±0,27	I	2,40±0,14	<0,05	<0,05
Еозинофіли	%	2,06±0,15	II	0,76±0,21	I	0,80±0,20	<0,01	<0,001
Лімфоцити	%	20,31±2,37	I	19,70±2,33	I	24,30±2,54	>0,05	>0,05
	г/л	1,42±0,23	II	1,48±0,15	II	2,10±0,23	<0,01	>0,05
Моноцити	%	6,86±0,24	III	4,10±0,36	I	3,50±0,40	<0,001	<0,05
Нейтрофільно-лейкоцитарний коефіцієнт	од.	3,69±0,13	II	3,31±0,12	I	2,76±0,11	<0,05	<0,05
Індекс нейтрофільного зсуву	%	32,97±1,29	I	33,83±1,33	I	41,33±1,91	<0,05	>0,05
Лейкоцитарний індекс інтоксикації	од.	2,57±0,09	I	2,66±0,08	I	2,35±0,07	<0,05	>0,05
Індекс алергізації	од.	0,62±0,05	II	0,54±0,04	I	0,46±0,04	<0,05	>0,05
Індекс неспецифічної резистентності	од.	28,37±1,27	I	30,97±1,31	I	36,21±1,73	<0,05	>0,05
Індекс імунної реактивності	од.	3,26±0,13	III	4,99±0,15	II	7,17±0,12	<0,001	<0,01
ШОЕ	мм/год	16,60±0,18	III	7,60±0,30	I	7,20±0,12	<0,001	<0,001
Співвідношення молодих форм нейтрофілів	од.	0,05±0,005	I	0,03±0,003	I	0,04±0,01	>0,05	<0,05

Примітка. СІП – ступінь імунних порушень; Р – порівняння показників вагітних основної групи із ЗДА (вперше виявлений туберкульоз) з показниками вагітних контрольної групи; Р1 – порівняння показників вагітних основної групи із ЗДА (із залишковими явищами туберкульозу) з показниками вагітних контрольної групи;

Таблиця 2

Показники неспецифічної ефекторної системи протиінфекційного захисту вагітних жінок, хворих на туберкульоз легень, ускладнених залізодефіцитною анемією

Показники	Одиниці виміру	Вагітні із анемією				Вагітні контрольної групи (n=30)	P	P1
		Основна група (n=47)	СІП	Група з неактивним процесом (n=29)	СІП			
Фагоцитарний індекс	%	37,50±1,64	I	41,20±1,33	I	44,30±1,17	<0,05	>0,05
НСТ-тест спонтанний	%	16,80±1,01	II	10,73±1,04	I	12,50±0,92	<0,05	<0,05
НСТ-тест стимульований	%	33,70±2,16	I	40,51±1,53	I	44,20±2,75	<0,05	>0,05
Показник фагоцитарного резерву	од.	1,08±0,26	III	2,74±0,31	I	2,53±0,46	<0,05	<0,05
Індекс стимуляції фагоцитозу	%	2,01±0,02	III	3,78±0,03	I	3,54±0,04	<0,001	<0,001
Вміст катіонних білків	од.	2,40±0,08	I	2,68±0,06	I	2,86±0,04	<0,01	<0,05
Імунологічний коефіцієнт	%	26,75±1,03	II	15,66±0,87	I	16,91±0,87	<0,01	<0,01
0-лімфоцити	%	14,00±1,37	I	16,30±1,42	I	15,30±1,51	>0,05	>0,05
Лейко-нульовий індекс	од.	0,57±0,15	I	0,46±0,13	I	0,47±0,13	>0,05	>0,05

Примітка. СІП – ступінь імунних порушень; P – порівняння показників вагітних основної групи із ЗДА (вперше виявлений туберкульоз) з показниками вагітних контрольної групи; P1 – порівняння показників вагітних основної групи із ЗДА (із залишковими явищами туберкульозу) з показниками вагітних контрольної групи

Спостерігаються зміни практично всіх показників абсолютної та відносної кількості імунокомпетентних клітин.

У даної категорії вагітних настає тенденція компенсаторного збільшення лейкоцитів за рахунок зростання відносної кількості поліморфноядерних нейтрофілів, еозинофілів та моноцитів. На такому тлі знижується відносна кількість лімфоцитів на 19,65%, а абсолютна їх кількість - на 47,89%.

Характерним для вагітних, хворих на туберкульоз легень, є значне зниження неспецифічної резистентності (на 27,63%) та імунної реактивності у 2,2 раза. Результати досліджень засвідчили про значне зниження чинників та механізмів неспецифічного протиінфекційного імунітету II рівня захисту організму. Тому наступним етапом дослідження було визначення показників неспецифічної ефекторної системи протиінфекційного захисту у відповідних клітинах периферичної крові (табл. 2).

У жінок контрольної групи із ЗДА встановлено перший ступінь імунних порушень. Ці порушення пов'язані із зниженням на 7,52% фагоцитарної активності. Бактерицидна активність фагоцитуючих клітин знижена на 16,50%, а потенційна здатність до бактерицидної активності – на 9,11%. При цьому показник фагоцитарного резерву зростав на 8,30%. Практично не змінювався вміст катіонних білків та індекс стимуляції фагоцитозу. Лише на 7,98% знизився імунологічний коефіцієнт, що стало підставою до поглибленого вивчення чинників та механізмів специфічного імунного протиінфекційного захисту.

Значно глибші зміни показників неспецифічного протиінфекційного захисту встановлені у вагітних жінок, хворих на вперше виявлений туберкульоз легень, з наявною ЗДА вагітних (основна група). У цієї категорії пацієнток встановлені I, II та III ступені імунних порушень.

У результаті досліджень установлено, що ускладнення вагітності, зумовлені ЗДА вагітних, несуттєво впливають на показники неспецифічної ефекторної системи протиінфекційного захисту, через те необхідно було встановити вплив туберкульозної інфекції на вагітність у жінок, що страждають анемією. Порівняння показників неспецифічної резистентності вагітних жінок із ЗДА з такими даними у вагітних, хворих на туберкульоз легень, що також страждають анемією, показало, що в основній групі жінок знижується фагоцитарна активність на 9,8%, бактерицидна активість фагоцитувальних клітин – на 20,2%, а показник фагоцитарного резерву – у 2,54 раза.

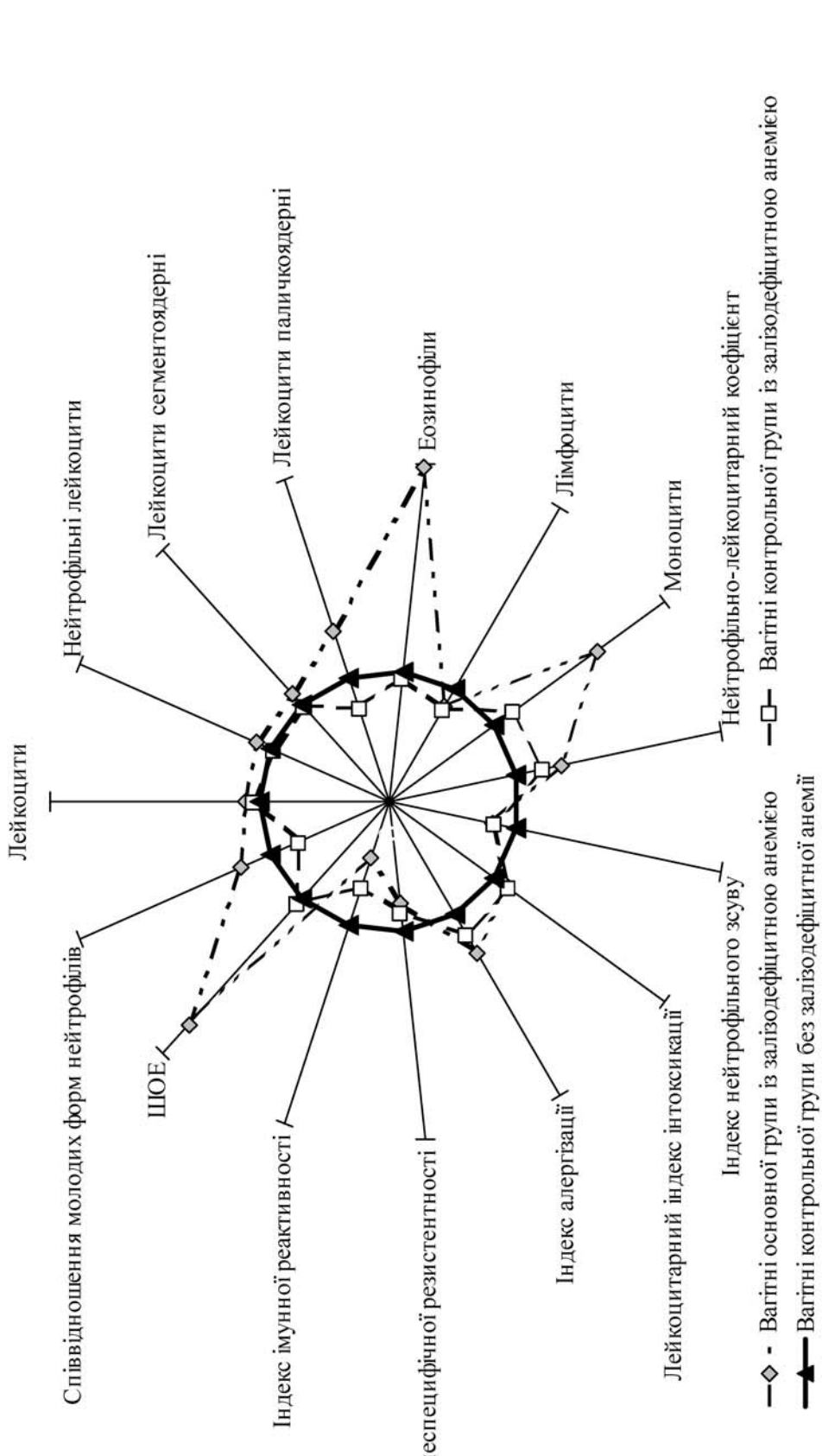

Рис. Співвідношення показників абсолютної та відносної кількості імунокомпетентних клітин та гематологічних індексів у вагітних жінок, хворих на туберкульоз, із ускладненням ЗДА вагітних, у вагітних жінок із залізодефіцитною анемією та у жінок з фізіологічним перебігом вагітності

Також знижується індекс стимуляції фагоцитозу на 88,0%, вміст катіонних білків – на 11,6% та відносна кількість 0-лімфоцитів – на 16,4%. Разом з тим, у пацієнток основної групи встановлена вища на 15,5% бактерицидна активність фагоцитувальних клітин, лейко-нульовий індекс – на 23,9% та імунологічний коефіцієнт вищий на 70,8% (рис.).

Таким чином, у вагітних, хворих на туберкульоз легень, із супутньою ЗДА вагітних, туберкульозна інтоксикація сприяє тенденції до зниження, або до суттєвого зниження фагоцитарної активності, особливо потенційної здатності до бактерицидної активності фагоцитувальних клітин та фагоцитарного резерву, вмісту катіонних білків, індексу стимуляції фагоцитозу та відносної кількості 0-лімфоцитів. Формується компенсаторна реакція організму вагітних, яка проявляється зростанням неспецифічної бактерицидної активності фагоцитувальних клітин та підвищенням загальної імунологічної реакції.

Висновки

1. Анемія вагітних, хворих на туберкульоз легень, є чинником ризику низки акушерських ускладнень, і суттєво залежить від змін імунного гомеостазу.

2. Особливості імунної реактивності за умов туберкульозу у вагітних, сприяють більш тяжкому перебігу анемії та тривалій протианемічній терапії.

Перспективи подальших досліджень

У перспективі планується вивчення показників імунного протиінфекційного захисту – клітинної ланки системного імунітету у вагітних, хворих на туберкульоз легень з різною активністю туберкульозного процесу.

Література. 1.*Никифорович И.И.* Уровень цитокинов у беременных с анемией /И.И. Никифорович, А.Н. Иванян, А.В. Литвинов// Рос. Вест. Акушер.- гинеколога. – 2010. - №4. – С. 3-5. 2.*Никифорович И.И.* Роль гепсидина в развитии анемии у беременных /И.И. Никифорович, А.В. Литвинов, А.Н. Иванян// Рос. Вест. Акушер.- гинеколога. – 2010. – Т. 10, №1. – С. 11-14. 3.*Польова С.П.* Анемія як фактор ризику ускладнень вагітності у жінок, хворих на туберкульоз / С. П. Польова // Інтегративна антропологія. – 2007. – №1(9). – С. 41-45. 4.*Польова С.П.* Перебіг вагітності у хворих на туберкульоз, жінок інфікованих M. Tuberculosis сімейства *Beijing* // С. П. Польова, Ю. І. Бажора // ПАГ. – 2009. – № 4 (434). – С. 88-89. 5.*Польова С.П.* Поліморфізм гена *HLADRB1* у вагітних із залізодефіцитною анемією, хворих на туберкульоз / С. П. Польова, Ю. І. Бажора // ПАГ. – 2009. – № 5 (435). – С. 88-89. 6.*Продукция* цитокинов децидуальными макрофагами при физиологической беременности и синдроме задержки внутриутробного развития плода / Н. Ю. Сотникова, А. В. Кудряшова, Н. В. Крошкина [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2006. – Т. 5, №1. – С. 16-20. 7.*Туберкулез* легких у беременных: особенности иммунного реагирования и перинатальные исходы / А. В. Якимова, А. Н. Трунов, А. П. Шваюк [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т 6, №1. – С. 9-14. 8.Чернушенко К. Ф. Імунологічні методи у діагностиці туберкульозу / К.Ф.Чернушенко // Лабораторна діагностика. – 2005. – №2(32). – С. 61-66.

ИММУННЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ АНЕМИИ БЕРЕМЕННЫХ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

А.П. Боюк, С.П. Полевая

Резюме. Приведены результаты исследований состояния иммунного гомеостаза при анемии беременных у больных туберкулезом легких. Показано, что анемия беременных у женщин, больных туберкулезом, протекает на фоне существенных нарушений абсолютного и относительного количества основных иммунокомпетентных клеток, что способствует осложненному течению гестации.

Ключевые слова: анемия беременных, туберкулез, иммунный гомеостаз .

IMMUNE MECHANISMS OF ANEMIA DEVELOPMENT IN PREGNANT WOMEN WITH PULMONARY TUBERCULOSIS

A.P. Boyuk, S.P. Polyova

Abstract. The results of studies of immune homeostasis conditions in case of anemia in pregnant women with pulmonary tuberculosis are presented. It has been shown that anemia in pregnant women with pulmonary tuberculosis, runs against a background of significant disorders of absolute and relative number of major immunocompetent cells, that contributes to the complicated course of gestation.

Key words: anemia of pregnant women, tuberculosis, immune homeostasis.

Regional Hospital (Khmelnytsky)

Clin. and experim. pathol.- 2012.- Vol.11, №2(40).-P.18-22.

Надійшла до редакції 25.05.2012
Рецензент – проф. Л.Д. Тодоріко
© А. П. Боюк, С. П. Польова, 2012

УДК 617.717.4–001.5–089.84

В. Л. Васюк
О. А. Брагар
П. Є.Ковальчук
А. Т. Зінченко

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

АНАЛІЗ ВІДДАЛЕНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ПЕРЕЛОМІВ ПЛЕЧОВОЇ КІСТКИ ЗАЛЕЖНО ВІД УРАХУВАННЯ ТОПОГРАФО-АНАТОМІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ПРОМЕНЕВОГО НЕРВА

Ключові слова: *перелом, плечова кістка, променевий нерв, віддалені результати лікування.*

Резюме. *На підставі аналізу віддалених результатів хірургічного лікування переломів плечової кістки через 1 та 3 місяці встановлено, що врахування топографо-конституційних особливостей пацієнтів дозволило отримати вірогідно кращі результати відновлення функцій кінцівки, знизити відносний ризик незадовільного результату оперативного лікування переломів плечової кістки на 92%, абсолютний ризик – на 41,3%. Водночас, проведення оперативного лікування переломів плечової кістки без урахування топографічно-конституційних особливостей променевого нерва в ділянці плеча вказувало на відносний ризик розвитку невропатії даного нерва 7,2 (95% ДІ 4,2-12,5) із співвідношенням шансів 13,5 та абсолютним ризиком 43%.*

Вступ

Успішне виконання оперативних втручань у ділянці плеча та зниження інтра- та післяопераційних ускладнень під час оперативної репозиції та фіксації уламків плечової кістки потребують вичерпних знань топографо-анатомічних особливостей будови плеча [1,2]. Особливо небезпечним ускладненням після травматологічних операцій є пошкодження променевого нерва, для якого притаманні тісні синтопічні зв'язки з плечовою кісткою [4]. Установлення закономірностей топографії та варіантної анатомії променевого нерва в ділянці плеча у взаємозв'язку із статтю та конституційним типом є актуальним завданням клінічної анатомії, вирішення якого дозволить ефективно планувати та індивідуалізувати оперативні втручання на плечі, зменшити термін втрати працездатності та післяопераційні неврологічні ускладнення.

Вивчення взаєморозташування променевого нерва та однойменної борозни, кісткових орієнтирів плеча, місця прикріплення м'язів поясу верхньої кінцівки у взаємозв'язку з антропометричними дослід-женнями, може слугувати морфологічною передумовою прогнозування виникнення ускладнень під час відкритої репозиції перелому плечової кістки [3,5,6].

Виходячи з цього, є доцільним вивчити віддалені результати в когорті пацієнтів, яким проводилося хірургічне лікування переломів плечової кістки з вивченням у післяопераційному періоді ризику розвитку невропатій променевого нерва в ділянці діафізу плечової кістки (за даними електронейроміографії (ЕНМГ)), залежно від передопераційного врахування топографо-конституційних особливостей пацієнтів[7].

Мета дослідження

На підставі аналізу віддалених результатів оцінити ефективність хірургічного лікування переломів плечової кістки залежно від передопераційного врахування топографо-конституційних особливостей пацієнтів.

Матеріал і методи

На базі травматологічного відділення для дорослих ОКУ «Лікарня швидкої медичної допомоги» з дотримання принципів біоетики обстежено 29 пацієнтів, оперативне лікування переломів плечової кістки в яких здійснювалося на підставі передопераційного врахування топографічно-конституційних особливостей (I клінічна група, основна) та проведено аналіз 22 карт стаціонарних хворих, яким проводилося хірургічне лікування переломів плечової кістки без урахування топографічно-конституційних особливостей (II клінічна група, група порівняння). Середній вік хворих I клінічної групи становив 44,2±1,3 роки, а пацієнтів групи порівняння – 40,8±1,8 роки (P>0,05). Не встановлено також вірогідних відмінностей у

© В. Л. Васюк, О. А. Брагар, П. Є.Ковальчук, А. Т. Зінченко, 2012

розподілі пацієнтів груп порівняння за тяжкістю пошкодження.

Клінічні показники відновлення функцій кінцівки в пацієнтів групі порівняння оцінювалися в балах через 1 та 3 місяці після хірургічного лікування за наступними критеріями: біль, рівень активності, положення кінцівки, вираженість сили, підняття кінцівки вперед, відновлення функції кисті, оцінка чутливості, оцінка скорочень відносно рухів у суглобах. Кожен критерій оцінювався за 10-бальною шкалою (окрім показника вираженості сили – за 25-бальною шкалою). Зростання кількості балів свідчило про кращий клінічний результат, зокрема, результат оцінювався як «добрий» при сумі балів більше 80, «задовільним» вважали показник у межах 61-80 балів, сума нижче 61 балу, вказувала на «незадовільний» результат.

Наявність нейропатії променевого нерва верифікували за клінічними та інструментальними критеріями, зокрема, за результатами стимуляційної електронейроміографії, виконаної за допомогою електроміографа фірми Keypont (Медтронік США) з комплектами електродів (реєстраційне посвідчення МЗ 2003/86 від 13.02.2006 р.). Клінічні прояви нейропатії характеризувалися широким спектром: від легкого онімінням шкіри в зоні автономної іннервації ушкодженого нерва до парезу м'язів, або повного їх паралічу[8,9].

Результати аналізували методами варіаційної статистки з вираховуванням середньої арифметичної величини (x) та середньоквадратичної похибки середньої арифметичної (xS). Для визначення достовірності відмінностей обчислювали довірчий коефіцієнт - t-критерій Стьюдента з визначенням величини вірогідності (P). Відмінності вважали вірогідними при значеннях ступеня ймовірності P <0,05. Оцінка ризику реалізації події проводилася з урахуванням вірогідності величин відносного, атрибутивного ризиків та співвідношення шансів, а також визначення їх довірчих інтервалів. Ефективність проведеного лікування оцінювали з урахуванням зниження абсолютного, відносного ризику із урахуванням числа хворих, яких необхідно пролікувати для отримання одного позитивного результату [10]. Дослідження проведене з урахуванням основних положень GCP ICH та Гельсінської декларації щодо біомедичних досліджень, у яких людина виступає їх об'єктом та наступних її переглядів (Сеул, 2008) [11].

Обговорення результатів дослідження

У табл.1 наведені результати оцінки клінічних показників відновлення функції кінцівки у хворих обох клінічних груп після хірургічного лікування переломів плечової кістки через 1 міс. після оперативного втручання.

Як свідчать наведені дані, у пацієнтів, яким оперативне втручання проведене з урахування топографії променевого нерва в ділянці плеча, сума бальної оцінки виявилася вірогідно вищою, ніж у хворих групи порівняння. Даний показник досягнутий, в першу чергу, за рахунок вірогідно нижчої оцінки больових проявів та вірогідно виразнішого відновлення сили в ураженій кінцівці у хворих основної групи в порівнянні з II клінічною групою.

У табл.2 наведені результати оцінки клінічних показників відновлення функції кінцівки у хворих обох клінічних груп після хірургічного лікування переломів плечової кістки через 3 міс. після оперативного втручання.

Результати оцінки відновлення функцій кінцівки в пацієнтів груп порівняння через 3 міс. після хірургічного лікування свідчать про вірогідно вищу оцінку в осіб основної групи за рахунок вірогідної відмінності бальної оцінки більшості клінічних показників, зокрема, меншої виразності больового синдрому, виразнішої активності та сили у хворій кінцівці, кращих можливостей підняття кінцівки вперед, відновлення функції кисті та чутливості.

Клінічні ознаки невропатії променевого нерва, підтвердженої результатами електронейроміографічного дослідження у вигляді падіння амплітуди М-відповіді, спостерігалися у 6,8% пацієнтів основної групи, водночас, у групі порівняння клінічно-інструментальні ознаки невропатії променевого нерва мали місце вірогідно частіше, у кожного другого хворого (50%, $p_{ж}\varphi<0,05$).

Таким чином, проведення оперативного лікування переломів плечової кістки без урахування топографічно-конституційних особливостей променевого нерва в ділянці плеча вказує на відносний ризик розвитку невропатії даного нерва 7,2 (95% ДІ 4,2-12,5) із співвідношенням шансів 13,5 та абсолютним ризиком 43%.

Якісна оцінка показників хірургічного лікування переломів плечової кістки (рис.1) свідчить про вірогідно більшу частку задовільних та добрих результатів у пацієнтів основної групи через 1 міс. (55,2%) та 3 міс. (96,5%), ніж у хворих групи порівняння (9%, $p_{ж}\varphi<0,05$ та 36%, $p_{ж}\varphi<0,05$ відповідно).

Динамічна оцінка відновлення функцій кінцівки у пацієнтів груп порівняння впродовж 3 міс. після хірургічного лікування (через 1 та 3 місяці) продемонструвало вірогідне покращання бальної оцінки у пацієнтів I клінічної групи (79,2±4,2 бали через 3 міс. проти 60,6±3,6 балів

Таблиця 1

Клінічні показники оцінки відновлення функцій кінцівки у пацієнтів груп порівняння через 1 міс. після хірургічного лікування (бали, x ± Sx)

Показник (у балах)	I група, n=29	II група, n=22	p
Біль (бали)	7,8±0,6	5,0±0,8	p<0,05
Рівень активності (бали)	7,6±0,8	5,8±0,8	p>0,05
Положення кінцівки (бали)	7,6±0,8	6,4±0,8	p>0,05
Вираженість сили (бали)	10,5±2,0	6,0±1,0	p<0,05
Підняття кінцівки вперед (бали)	6,9±0,5	5,8±0,6	p>0,05
Відновлення функції кисті (бали)	6,4±0,5	5,4±0,7	p>0,05
Оцінка чутливості (бали)	6,5±0,8	6,1±0,9	p>0,05
Оцінка скорочень відносно рухів в суглобах (бали)	6,6±0,8	5,6±0,9	p>0,05
Сума (бали)	60,6±3,6	46,1±2,9	p<0,05

Примітка. p – ступінь вірогідності різниці показників у порівнянні з I групою

Таблиця 2

Клінічні показники оцінки відновлення функцій кінцівки у пацієнтів груп порівняння через 3 міс. після хірургічного лікування (бали, x ± Sx)

Показник (у балах)	I група, n=29	II група, n=22	p
Біль (бали)	9,4±0,4	7,0±0,8	p<0,05
Рівень активності (бали)	9,6±0,7	6,6±0,7	p<0,05
Положення кінцівки (бали)	9,4±0,8	7,2±0,6	p<0,05
Вираженість сили (бали)	15,6±2,2	6,7±0,8	p<0,05
Підняття кінцівки вперед (бали)	8,7±0,5	6,3±0,7	p<0,05
Відновлення функції кисті (бали)	8,8±0,6	6,0±0,6	p<0,05
Оцінка чутливості (бали)	8,9±0,6	7,0±0,6	p<0,05
Оцінка скорочень відносно рухів в суглобах (бали)	8,7±0,6	7,1±0,7	p>0,05
Сума (бали)	79,2±4,2	54,4±3,1	P<0,05

Примітка. p – ступінь вірогідності різниці показників у порівнянні з I групою

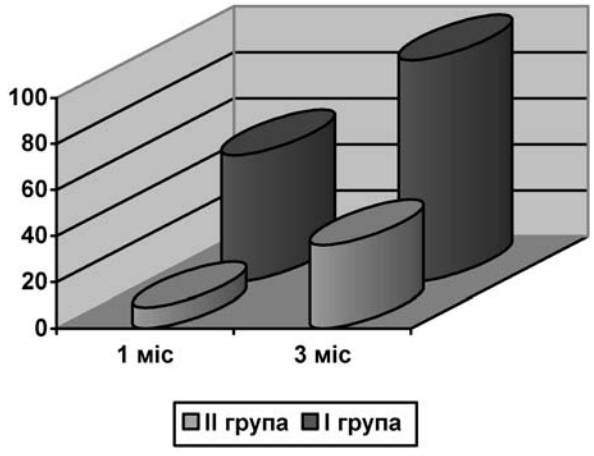

Рис. 1. Частка добрих та задовільних результатів у пацієнтів клінічних груп на 1 та 3 міс. після хірургічного лікування

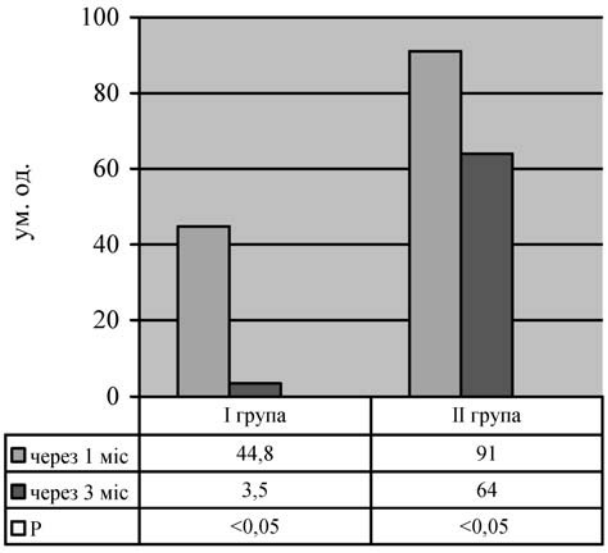

Рис. 2. Оцінка незадовільних результатів відновлення функцій кінцівки у пацієнтів груп порівняння через 1 та 3 міс. після хірургічного лікування у клінічних групах

через 1 міс, P<0,05)). У пацієнтів групи порівняння вказана динаміка не набула вірогідної відмінності, що вказує на незначний прогрес відновлення функції ушкодженої кінцівки (54,4±3,1 балів проти 46,1±2,9 балів, P>0,05).

У хворих обох клінічних груп спостерігалося вірогідне зменшення незадовільних результатів при оцінці в динаміці через 1 та 3 міс. після хірургічного лікування переломів плечової кістки в клінічних групах (рис. 2).

Таким чином, зниження відносного ризику незадовільного результату оперативного лікування переломів плечової кістки в І клінічній групі склало 92%, зниження абсолютного ризику – 41,3%, а число хворих, що необхідно пролікувати для досягнення одного задовільного результату – 2,9. Водночас, показники ефективності лікування в хворих групи порівняння виявилися нижчими, зокрема, зниження відносного ризику незадовільного результату оперативного лікування переломів плечової кістки склало 29%, зниження абсолютного ризику – 27%, а число хворих, що необхідно пролікувати для досягнення одного задовільного результату – 3,7.

Висновки

1. Оперативне лікування переломів плечової кістки проведене з урахуванням топографії променевого нерва в ділянці плеча характеризується вірогідно вищою сумою бальної оцінки через 1 та 3 місяці, що свідчить про вірогідно кращі результати відновлення функцій кінцівки у даної когорти пацієнтів.

2. Проведення оперативного лікування переломів плечової кістки без урахування топографо-конституційних особливостей променевого нерва в ділянці плеча вказує на відносний ризик розвитку невропатії даного нерва 7,2 (95% ДІ 4,2-12,5) із співвідношенням шансів 13,5 та абсолютним ризиком 43%.

3. Кращими виявилися показники ефективності лікування пацієнтів (щодо зниження відносного ризику незадовільного результату), хірургічне лікування яких проведене з урахуванням топографії променевого нерва в ділянці плеча, ніж у хворих групи порівняння.

Перспективи подальших досліджень

Полягають у визначенні ефективності хірургічного лікування переломів плечової кістки на підставі результатів об'єктивізуючих методів обстеження, зокрема, сонографії та магнітно-резонансної томографії променевого нерва в ділянці плеча.

Література. 1. *Васюк В.Л.* Хірургічне лікування переломів плечової кістки / В.Л.Васюк, І.М.Рубленик // Ортопедия, травматол. и протезир. – 2002. – №2. – С. 37-39. 2. Золотов А.С. Визуализация лучевого нерва при хирургическом доступе к плечевой кости / А.С.Золотов, Ю.А.Золотова // Весн. травматол. и ортопедии им.Н.Н.Приорова. – 2008. – №2. – С. 69-72. 3. The relation of sulcus nervi radialis with the fracture line of humerus fracture and radial nerve injury / H.Ozden, A.Demir, G.Guven [et al.] // Surg. Radiol. Anat. – 2009. – V. 31. – P. 283-287. 4. Van Sint J.S. Quantifield rela-tionship of the radial nerve with the radial groove and selected hu-meral landmarks / J.S.Van Sint, D.V.Nguyen, M.Rooze / Surg. Radiol. Anat. – 2008. – V. 10. – P.1007-1388. 5. Surgical anatomy of the radial nerve at the elbow / M.Artico, S.Telera, C.Tiengo [et al.] / Surg. Radiol. Anat . – 2009. – V. 31. – P. 101-106. 6. Calibration and validation of 6 DOF instrumented spatial linkage for biomechanical applications; practical approach / V.Sholukha, P.Salvia, I.Hilal [et al.] // Med. Eng. Physics. – 2004. – V. 26. – P. 251-260. 7. Бояршинов М.А. Анализ результатов лечения повреждений двигательной ветви лучевого нерва с использованием микрохирургической техники / М.А. Бояршинов Г.А. Швец Ю.А. Баренцев // Гений ортопедии - 2002 - N1 – С.51-54. 8.Команциев В.Н. Методические основы клинической электронейромиографии, руководство для врачей / В.Н. Команциев, В.А. Заболотных // Санкт-Петербург.- 2001.- С.189-191. 9. Пинчук Д.Ю. Биологическая обратная связь по электромиограмме в неврологии и ортопедии. Справочное руководство / Д.Ю. Пинчук, М.Г. Дудин// Ленинград. – 2002.- с. 5-56 10. Біостатистика: [за ред. проф. В.Ф. Москаленка]. – К.: Книга плюс, 2009. – 184 с. 11. WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects: (59th WMA General Assembly, Seoul, October, 2008) [Електронний ресурс] / World Medical Association. – 2008. – 7 с.

АНАЛИЗ ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПЕРЕЛОМОВ ПЛЕЧЕВОЙ КОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПЕРЕДОПЕРАЦИОННОГО УЧЕТА ТОПОРГАФО-АНАТОМИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ЛУЧЕВОГО НЕРВА

В. Л. Васюк, А. А. Брагарь, П. Е. Ковальчук, А. Т. Зінченко

Резюме. На основании анализа отдаленных результатов хирургического лечения переломов плечевой кости через 1 и 3 месяца установлено, что учет топографо-конституциональных особенностей пациентов позволил получить достоверно лучшие результаты восстановления функции конечности, снизить относительный риск неудовлетворительного результата оперативного лечения переломов плечевой кости на 92%, абсолютный риск - на 41,3%. Вместе с тем, проведение оперативного лечения переломов плечевой кости без учета топографически-конституциональных особенностей лучевого нерва в области плеча указывало на относительный риск развития невропатии данного нерва 7,2 (95% ДИ 4,2-12,5) с соотношением шансов 13,5 и абсолютным риском 43%.

Ключевые слова: Перелом, плечевая кость, лучевой нерв, отдаленные результаты лечения.

UDC 617.717.4–001.5–089.84

ANALYSES OF THE REMOTE RESULTS OF SURGICAL TREATMENT IN CASE OF HUMERUS FRACTURE DEPENDING ON CONSIDERATION OF THE RADIAL NERVE TOPOGRAPHO-ANATOMICAL PECULIARITIES

V. L.Vasiuk, O. A. Bragar, P. Ye. Kovalchuk, A. T. Zinchenko

Purpose. To estimate the efficacy of a surgical treatment in case of humerus fractures depending upon pre-operative consid-

erations of topographo-constitutional peculiarities of patients.

Design / Approach. On the basis of the traumatogical department for adults RMY (Regional Municipal Institution) "Emergency Hospital", adhering to the bio-ethical principles we examined 29 patients whose surgical treatment of humerus fractures was performed on the basis of pre-operative consideration of topographo-constitutional peculiarities (1 clinical group, the basic one), and carried out the analysis of 22 cards of hospital patients who were given a surgical treatment of humerus fractures without taking into account the topographo-constitutional peculiarities (II clinical group, the group of comparison.

Findings. Clinical signs of the radial nerve neuropathy confirmed by the results of electroneuromyographical examination in the form of amplitude M-response falling were observed in 6,8% representatives of the basic group, at the same time clinico-instrumental signs of the radial nerve neuropathy were observed probably more often in every second patient (50%, P<0,05) in the group of comparison.

Qualitative assessment of the indices of a surgical treatment of humerus fractures is indicative of the greater part of satisfactory and good results in patients of the basic group in 1 month (55,2%) and 3 months (96,5%) than in comparative group of patients (9%, Pφ<0,05 and 36%, Pφ<0,05 respectively).

Conclusions. A surgical treatment of humerus fractures performed with consideration of the radial nerve topography in the shoulder region is characterized with probably higher numerical score in 1 and 3 months that is indicative of better results of extremity function restoration for this cohort of patients.

Originality. Performing a surgical treatment of humerus fractures without consideration of topographo-constitutional peculiarities of the radial nerve in the shoulder region shows a relative risk of neuropathy development of the given nerve 7,2 (95% CI 4,2-12,5) with chance correlation of 13,5 and 43% of the absolute risk.

Key words: fracture, humerus, radial nerve, remote results of treatment.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Alexandr Bragar, bylvar Geroiv Stalingrada,4\196, Chernivtsi, Ukraine, 58032

e-mail: sandrbragar@gmail.com

Clin. and experim. pathol.- 2012.- Vol.11, №2(40).-P.23-27.

Надійшла до редакції 19.04.2012
Рецензент – проф. В.П.Польовий
© В. Л. Васюк, О. А. Брагар, П. Є.Ковальчук, А. Т. Зінченко, 2012

УДК 616.63:616.613

А. Я. Велика

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

ВПЛИВ ВОДНОГО ТА СОЛЬОВОГО НАВАНТАЖЕННЯ НА ПОКАЗНИКИ ЕКСКРЕТОРНОЇ ФУНКЦІЇ НИРОК ЩУРІВ

Ключові слова: *водне навантаження, сольове навантаження, клубочкова фільтрація, екскреції натрію, діурез, креатинін, білок,*

Резюме. *Встановлено, що водне навантаження призводить до зростання діурезу в результаті зростання ШКФ. Збільшення концентрації та екскреції натрію було в першу чергу наслідком зменшення його канальцевої реабсорбції. Хоча одночасно, судячи із змін екскреції креатиніну та при розрахунках клубочкової фільтрації у тварин, яким вводили NaCl, зростала також клубочкова фільтрація з одночасним збільшенням фільтраційного заряду іонів натрію.*

Вступ

Нирки беруть участь у регуляції водного балансу організму, об'ємів поза- та внутрішньоклітинних водних просторів, його балансу і складу рідин внутрішнього середовища організму внаслідок селективних змін у них за допомогою екскреції іонів із сечею [1, 6]. Сталість водно-сольового обміну є обов'язковою умовою нормальної життєдіяльності організму. Після вживання води, чи при її надлишку в організмі понижується концентрація розчинних осмотично активних речовин у крові і знижується її осмоляльність. Це зменшує активність центральних осморецепторів, що розташовані в ділянці супраоптичного ядра гіпоталамуса, а також периферійних осморецепторів, які є в печінці, нирці й інших органах, які сприяють зниженню секреції АДГ нейрогіпофізу і збільшенню виділення води ниркою. При обезводненні організму і введенні в судинне русло гіпертонічного розчину NaCl збільшується концентрація осмотично активних речовин в плазмі крові, збуджуються осморецептори, підсилюється секреція АДГ, зростає всмоктування води в канальцях, зменшується сечовиділення і виділяється осмотично концентрована сеча [3, 5]. Зміни функцій нирок реалізуються на рівні канальцевої реабсорбції та активації секреції, не залежать від пошкодження нирок [2].

Тому актуальним є дослідження екскреторної функції нирок щурів при водному та сольовому навантаженні.

Мета дослідження

З'ясувати особливості впливу водного та різного виду сольового навантаження на екскреторну функцію нирок щурів.

Матеріал і методи

Дослідження проведено на білих нелінійних статевозрілих щурах-самцях, масою 180±10г. Тварини перебували в умовах віварію зі сталим температурним та світловим режимами і були розподілені на групи: 1-ша група (n=6) – контрольна (тварини,які не отримували водного та сольового навантаження); 2-га група (n=6) – тварини, які отримували 5% водне навантаження (5 мл води на 100 г маси тіла тварини); 3-тя група (n=6) – тварини, які отримували 3% сольове навантаження (з розрахунку 3 мл розчину NaCl на 100 г тіла тварини); 4-та група (n=8) – тварини, яким проводилось 0,75% сольове навантаження (з розрахунку 0,75 мл розчину NaCl на 100 г тіла тварини). Проводили збір сечі і визначали величину діурезу (мл /2 год /100г маси тіла). Водне та сольове навантаження проводили за 2 години до евтаназії, внутрішньошлунково через металевий зонд. Сечу збирали впродовж 2 годин після навантаження і визначали величину діурезу (мл /2 год /100 г маси тіла).

Через 2 год після навантаження проводили евтаназію тварин шляхом декапітації під легким ефірним наркозом, відповідно до вимог Європейської конвенції з захисту експериментальних тварин (86/609 ЄЄС). Функціональний стан нирок досліджували за умов спонтанного діурезу та водного навантаження У першому випадку тварини знаходяться в метаболічних клітках з вільним доступом до води та корму, збір сечі проводиться за 24 год. У другому випадку щурам вутрішньошлунково за допомогою металевого зонда уводять водопровідну воду підігріту до температури 37°С в кількості 5% від маси тіла.

Величину діурезу (V) оцінюють в мл/2 год/100 г чи кг маси тіла. Після водного навантаження з метою отримання плазми проводимо евтаназію тварин шляхом декапітації під легким ефірним наркозом, кров збирають у пробірки з гепарином. Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) оціню-

© *А. Я. Велика, 2012*

ють за кліренсом ендогенного креатиніну, яку розраховують за формулою: $C_{cr} = U_{cr} \times V/P_{cr}$, де U_{cr} і P_{cr} – концентрація креатиніну в сечі і плазмі крові відповідно [4].

Обговорення результатів дослідження

Проведені дослідження показали, що при водному навантаженні виникли зміни показників функціональної діяльності нирок. За умов спонтанного діурезу та водного навантаження відмічено зростання величини самого діурезу на 13% у порівнянні з контролем, який становив – 3,81 мл/2 год. Поруч із цим, за умов 3% та 0,75% сольового навантаження добовий діурез вірогідно не змінився порівняно зі значеннями контрольної групи (табл.).

Спостерігали зростання швидкості клубочкової фільтрації на 50% у щурів на фоні 5% водного навантаження порівняно з контролем , що становив 405, 9±19,85 мкл/хв. При 3% сольовому навантажені відмічено зростання ШКФ відносно контролю на 26%, а при 0,75% сольовому навантаженні – на 37% відповідно.

Також при водному навантаженні залишався в межах норми і показник реабсорбції води, дещо зменшилася концентрація креатиніну в сечі. Не спостерігалося змін у виділенні іонів калію з сечею в порівнянні з контролем на фоні 5% водного навантаження. Відмічено відсутність суттєвих змін в концентрації білка, що свідчить про те, що водне навантаження не викликає суттєвих порушень функції клубочкового та канальцевого апарату нирок.

При сольовому навантаженні зміни екскреторної функції нирок були дещо виражені, що проявлялось у збільшенні діурезу приблизно в 1,1 рази при сольовому навантаженні у двох випадках у порівнянні з контролем. Діурез зростав за рахунок збільшення швидкості клубочкової фільтрації, яка зросла аналогічно в 1,2 раза та у 1,4 раза, що зумовлено підвищенням кліренсу ендогенного креатиніну в 1,17 раза при двох сольових навантаженнях.

Слід відмітити, що концентрація та екскреція іону калію зросла достовірно у порівнянні з контролем лише при 3% сольовому навантаженні відповідно в 1,4 раза та 1,6 раза. Сольове навантаження також збільшило концентрацію білка при 0,75% у 1,5 раза та при 3% у 2,5 раза.

Отже, водне навантаження призводить до зростання діурезу в результаті зростання ШКФ. Збільшення концентрації та екскреції натрію було в першу чергу наслідком зменшення його канальцевої реабсорбції. Хоча одночасно, судячи зі змін екскреції креатиніну та при розрахунках клубочкової фільтрації у тварин, яким вводили NaCl, зростала також клубочкова фільтрація з одночасним збільшенням фільтраційного заряду натрію.

Висновки

1. Зростання діурезу в результаті зростання швидкості клубочкової фільтрації спостерігали за умов водного навантаження.

2. При сольовому навантаженні не відмічено вірогідних змін показника діурезу порівняно з контролем.

3. Зросла концентрація та екскреція іонів калію порівнянно з контролем при 3% сольовому навантаженні в середньому в 1,5 раза.

4. Сольове навантаження призвело до збільшення концентрації білка при 0,75% навантаженні – в 1,5 раза та при 3% навантаженні – у 2,5 раза.

Перспективи подальших досліджень

У подальшому планується вивчення водного та сольового навантаження на функціональний стан нирок, на фоні сулемової нефропатії.

Таблиця

Зміни показників екскреторної функції нирок при водному та сольовому навантаженні, M±m, n=6

Показник	Контроль	5%	3% сольове	0,75% сольове
Діурез, мл/2 год	3,81±0,045	4,27±0,130*	4,08±0,078*	4,18±0,089*
ШКФ, мкл/хв	405,87±19,847	612,90±59,652*	510,87±43,410*	555,84±36,089*
Ukr, ммоль/л	0,35±0,016	0,38±0,025	0,43±0,019*	0,39±0,022
Pkr, мкмоль/л	27,83±0,477	22,83±1,223	29,68±2,667*	24,66±1,202
КЕК од	12,79±0,659	17,06±1,310*	15,01±1,148	15,9±1,065*
R_{H2O}, %	96,07±0,406	93,92±0,571*	93,13±0,540*	93,58±0,504*
U_{K^+}, ммоль/л	4,75±0,403	4,25±0,512	6,92±0,473*	4,25±0,461
E_{K^+}, мкмоль/2 год	18,08±1,468	18,08±2,186	28,09±1,678*	17,7±1,783
U білка, г/л $\times 10^{-3}$	0,013±0,0006	0,014±0,001	0,032±0,003*	0,02±0,001*

Примітки. Ukr – концентрація креатиніну в сечі; Pkr – концентрація креатиніну в плазмі крові; R_{H2O} – реабсорбція води; U_{K^+} – концентрація іонів калію в сечі; E_{K^+} – екскреція іонів калію; U білка – концентрація білка в сечі; E білка – екскреція білка; * – показник вірогідності різниці з даними контролю ($p \leq 0,05$)

Література. 1. *Бурлака Н.И*. Адаптационные изменения функционального состояния почек у крыс в зависимости от содержания натрия в рацион / Н.И.Бурлака // Загальна патол. та патол. фізіол. – 2007. – Т. 2. – № 2. – С. 21-23. 2. *Бурлака Н.И*. Состояние почечного резерва у крыс при введении раствора сулемы в зависимости от натриевого баланса в организме / Н.И. Бурлака // Загальна патол. та патол. фізіол. – 2007. – Т. 2. – № 3. – С. 15-18. 3. *Гоженко А.І.* Нирковий функціональний резерв при хронічних токсичних нефропатіях / А.І.Гоженко, С.Г.Котюжинська, Н.І.Бурлака, О.М. Случченко // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2007. – № 1(7). – С.131-134.]. 4. *Магаляс В. М*. Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії / В. М.Магаляс, А.О.Міхєєв, Ю.Є.Роговий та ін.//. – Чернівці:БДМА, 2001. – 42с.. 5.*Нирки.* Лабораторні методи дослідження : навч. посіб. / М.Р. Гжегоцький, О.Г. Мисаковець, Ю.С. Петришин та ін.– Львів: Світ, 2002. – 88 с. 6. Lot Ch. Principles of renal physiology / Ch. Lot. – 4th ed. " Boston; London: Kluver Academic Pablishers Dordrecht, 2000. – 291 p.

ВЛИЯНИЕ ВОДНОЙ И СОЛЕВОЙ НАГРУЗКИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ЭКСКРЕТОРНОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК КРЫС

А. Я. Велшкая

Резюме. Установлено, что водная нагрузка приводит к увеличению диуреза в результате повышения СКФ. Увеличение концентрации и экскреции натрия было в первую очередь последствием снижения его канальцевой реабсорбции. Хотя одновременно, выходя из изменений экскреции креатинина и при расчетах клубочковой фильтрации у животных, которым вводили NaCl, увеличилась также клубочковая фильтрация с одновременным увеличением фильтрационного заряда натрия.

Ключевые слова: водная нагрузка, солевая нарузка, клубочковая фильтрация, экскреция натрия, диурез, креатинин, белок.

INFLUENCE OF THE SALT AND WATER LOADING UPON THE INDEXES OF THE RENAL EXCRETORY FUNCTION OF RATS

A. Ya. Velyka

Abstract. It has been established that water loading leads to an increase of diuresis as a result of increased GFR (glomerular filtration rate). An increase of concentration and sodium excretion was in the first place the consequence of canalicular reabsorption decrease. Though at the same time, judging from changes in creatinin excretion and in case of glomerular filtration calculation in animals injected with NaCl, glomerular filtration also increased with simultaneous increase of filtrated charge of sodium.

Key words: water loading, salt loading, glomerular filtration, sodium excretion, diuresis, creatinin, protein.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2012.- Vol.11, №2(40).-P.28-30.

Надійшла до редакції 25.05.2012
Рецензент – проф. Ю.Є. Роговий
© А. Я. Велика 2012

УДК 616.517.-085.35

М.Ю. Гаєвська

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці,

КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ПСОРІАЗУ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ СИСТЕМНОГО ПОЛІЕНЗИМНОГО ЗАСОБУ

Ключові слова: *псоріаз, лікування, поліензимна терапія.*

Резюме. *У статті представлено дані щодо застосування в комплексній терапії хворих на псоріаз системного поліензимного засобу "Вобензиму", який є комбінацією високоактивних ферментів рослинного та тваринного походження із протизапальною, розсмоктувальною, імуномодулювальною та антиоксидантною діями, що сприяло покращанню клінічних наслідків їх лікування з вірогідним зменшенням індексу PASI порівняно з пацієнтами, які отримали лише засоби базової терапії дерматозу.*

Вступ

Актуальною задачею сучасної дерматології є підвищення ефективності лікування псоріазу [1, 2, 12]. Актуальність даного дерматозу визначає його поширеність (на псоріаз хворіє від 2% до 6% населення світу), а також збільшення частки хворих на тяжкі форми дерматозу з поширеним ураженням шкіри, частими рецидивами, торпідними до засобів базової терапії, що є причиною тривалої непрацездатності пацієнтів, зниження якості їх життя та соціальної активності, що, в цілому, визначає важливе медичне та соціальне значення псоріазу [4, 5, 14].

Встановлено, що псоріаз є мультифакторним дерматозом, у виникненні й перебігу якого мають значення генетична детермінованість, вплив несприятливих чинників зовнішнього середовища, а також зміни імунної й нейроендокринної регуляції, розлади обмінних і мікроциркуляторних процесів, вплив вогнищ фокальної інфекції тощо [2, 5, 13].

Як засвідчують сучасні дослідження, істотне значення в патогенезі псоріазу відіграють метаболічні порушення, що обгрунтовує призначення в їх лікуванні засобів системної ензимотерапії [4, 8, 9, 11]. В останні роки є повідомлення щодо ефективності застосування при хронічних дерматозах (вугровій хворобі, трихомікозах, осередковій алопеції та ін.) поліензимного засобу "Вобензим" [3, 7, 10].

Мета дослідження

Підвищити ефективність лікування хворих на псоріаз шляхом застосування в їх комплексній терапії поліензимного засобу системної дії "Вобензиму".

Матеріал і методи

Проведено аналіз результатів лікування 67 осіб, хворих на псоріаз, з них 35 (56,5%) чоловіків та 32 (43,5%) жінки віком від 19 до 76 років, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в Чернівецькому обласному шкірно-венерологічному диспансері впродовж 2009-2011 рр.

Для об'єктивної оцінки виразності клінічних проявів псоріазу та оцінки ефективності різних методів терапії дерматозу в пацієнтів визначали індекс ураження шкіри й тяжкості псоріатичного процесу – PASI за загальноприйнятою методикою [1, 11].

З метою оцінки ефективності різних методів лікування псоріазу взяті на облік пацієнти були поділені на дві групи, подібні за статтю, віком, клінічною картиною дерматозу: І-ша (порівняльна) – 35 осіб, які отримали препарати базової терапії псоріазу (згідно Наказу МОЗ України №312 від 08.05.2009 р.) [6] та ІІ-га (основна) група – 32 пацієнти, які на тлі базової терапії отримали засіб системної поліензимної дії "Вобензим".

Обговорення результатів дослідження

Серед обстежених хворих у більшості (49 – 73,1%) осіб діагностовано звичайний (вульгарний) псоріаз, у решти (18 – 26,9%) – його ускладнені форми (ексудативний чи артропатичний псоріаз, псоріатична еритродермія) з тривалістю дерматозу від 1-го до 32-х років. Практично у всіх (65–97,0%) пацієнтів патологічний процес на шкірі мав поширений характер і лише у 2-х (3,0%) осіб – був обмеженим. У 56-ти (83,6 %) хворих діагностовано прогресуючу стадію псоріазу, в 11 (16,4%) – стаціонарну. Середнє значення індексу PASI в обстежених хворих на початку лікування склало 24,7±0,821.

У процесі лікування хворі на псоріаз були поділені на дві групи: І-ша (порівняльна) група – 35 осіб, які отримали препарати базової терапії дерматозу – седативні, гіпосенсибілізуючі, дезінток-

© *М.Ю. Гаєвська, 2012*

сикаційні, антигістамінні, гепатопротектори, вітамінні препарати та засоби зовнішньої терапії (залежно від стадії та клінічних проявів дерматозу), згідно "Протоколу надання медичної допомоги хворим на псоріаз" (Наказ МОЗ України №312 від 08.05.2009 р.) [6], та II-а (основна) група – 32 пацієнти, яким на тлі базової терапії призначали поліензимний засіб системної дії "Вобензим".

Поліензимний засіб "Вобензим" – це комбінація високоактивних ферментів рослинного (папаїн, бромелаїн, рутин) і тваринного (панкреатин, хімотрипсин, трипсин, амілаза) походження. Згідно фармакокінетики вобензиму, після перорального прийому частина ензимів всмоктується в тонкому кишечнику в кров, де досягає максимальної концентрації через 2-4 години. У крові протеолітичні ферменти утворють комплекс зі специфічним білком – α_2-макроглобуліном (α_2M), в якому ензим зберігає свою активність відносно низькомолекулярних пептидів та уникає інактивації іншими інгібіторами плазми. Комплекс "фермент-α_2M" транспортується в пошкоджені тканини, де реалізує свою дію шляхом гідролізу запальних пептидів, а також рецепторного механізму контролю активності імуноактивних речовин (цитокінів, факторів росту), видалення імунних комплексів та молекул адгезії. Таким чином, поліензимний засіб "Вобензим" у цілому виявляє протизапальну, фібринолітичну, гіполіпідемічну, імунокоригувальну та антиоксидантну дію на організм пацієнтів [3].

За даними клініко-лабораторних досліджень, вобензим позитивно впливає на перебіг запального процесу, обмежує патологічні прояви автоімунних та імунокомплексних процесів, прискорює лізис токсичних продуктів обміну речовин і некротичних тканин, нормалізує проникність стінок судин, нормалізує в'язкість крові та мікроциркуляцію, поліпшує живлення тканин киснем і поживними речовинами тощо [8].

Взятим на облік хворим на псоріаз основної групи поліензимний препарат "Вобензим" призначали по 4-5 драже тричі на добу впродовж 10 днів і по 3-4 драже тричі на добу – наступні 10-15 днів; курс лікування в середньому тривав 3-4 тижні.

Ефективність лікування хворих на псоріаз із застосуванням базової терапії (порівняльна група) та з додатковим застосуванням поліензимного препарату "Вобензим" (основна група) оцінювали за динамікою клінічних проявів дерматозу – покращанням суб'єктивних проявів у вогнищах ураження шкіри (зменшення та припинення свербежу, покращання сну), швидкістю регресу еритематозних та інфільтративних проявів у ділянці висипки, клінічними наслідками лікування, ступенем зменшення індексу PASI. Водночас у процесі динамічного спостереження слідкували за переносимістю пацієнтами застосовуваного їм лікування.

Згідно із даними клінічних спостережень, у хворих на псоріаз II-ї (основної) групи, які на тлі базової терапії отримували комбінований ензимний засіб "Вобензим", уже на 4–5-й день зменшилося відчуття свербежу, покращився сон, що мало сприятливий вплив на психоемоційний стан пацієнтів, а на 6–8-й день відзначено істотне зменшення ознак гіперемії та інфільтрації в ділянці папул.

У цілому, терміни лікування хворих на псоріаз порівняльної й основної груп вірогідно не відрізнялися (відповідно 24,7±0,73 та 22,4±1,01 ліжко-дні, $p>0,05$), разом із тим, унаслідок додаткового застосування в комплексній терапії дерматозу поліензимного засобу "Вобензиму", констатовано кращі клінічні результати лікування пацієнтів основної групи. Так, серед хворих на псоріаз з основної групи в стані клінічного одужання виписано 7 (21,9%) осіб, а у порівняльній групі – 3 (8,6%), зі значним покращанням – відповідно 23 (71,9%) і 24 (68,6%) пацієнти, з покращанням – 2 (6,2%) і 8 (22,8%) осіб.

Наприкінці лікування відзначено зменшення показника індексу PASI у хворих на псоріаз обох груп, однак найбільш істотне зменшення індексу PASI встановлено в пацієнтів основної групи (на 78,1%) порівняно з хворими на псоріаз, які отримали лише засоби базової терапі (на 63,7%), що склало вірогідну ($p<0,01$) різницю між показниками індексу PASI у хворих на псоріаз основної та порівняльної груп під час виписки зі стаціонару.

Важливо також відзначити хорошу переносимість поліензимного засобу "Вобензим", упродовж його застосування ускладнень чи побічних реакцій у хворих на псоріаз основної групи відмічено не було.

Висновок

Додаткове застосування у комплексній терапії хворих на псоріаз поліензимного засобу системної дії "Вобензиму" сприяє покращанню клінічних результатів їх лікування з вірогідним зменшенням індексу PASI порівняно з пацієнтами, які отримали лише засоби базової терапії дерматозу.

Перспективи подальших досліджень

Перспективою є вивчення віддалених наслідків комплексного лікування хворих на псоріаз із застосуванням системного поліензимного засобу "Вобензиму", а також визначення його

впливу на показники ліпідного обміну та системного імунітету пацієнтів.

Література. 1. *Буянова О. В.* Досвід клінічного використання препарату "Кардонат" у комплексному лікуванні псоріазу / О. В. Буянова, С. М. Гринюк / Нова медицина. – 2005. – № 1. – С. 75-76. 2. *Галникіна С. О.* Ефективність поєднаного застосування Діаформіну та Кверцетину в лікуванні хворих на дисемінований псоріаз з метаболічним синдромом / С. О. Галникіна, М. В. Козлова // Ліки України. – 2011. – № 1. – С. 82-86. 3. *Денисенко О. І.* Застосування поліензимного засобу в комплексному лікуванні трихомікозів / О. І. Денисенко, О. В. Єрошкіна // Укр. ж. дерматол., венерол., косметол. – 2011. – № 1. – С. 75-77. 4. *Кешилева Р. К.* Системная энзимотерапия при псориатическом артрите / Р. К. Кешилева, А. Б. Рахматов // Укр. ж. дерматол., венерол., косметол. – 2010. – № 3. – С. 82-84. 5. *Клинико-экономический* анализ применения устекинумаба (стелара) у пациентов с тяжелыми клиническими формами псориаза / М. Сура, М. Авксентьева, В. Омельяновский, А. Кубанова // Вестн. дерматол. и венерол. – 2011. – № 3. – С. 63-69. 6. *Наказ* МОЗ України № 312 від 08.05.2009 р. "Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим на дерматовенерологічні захворювання". 7. *Повалюхина А.* Вобэнзим в лечении больных акне / А. Повалюхина, Э. Должикова, Е. Шугинина // Дерма. – 2002. – № 1. – С. 6-7. 8. *Системная* энзимотерапия в дерматологии и дерматокосметологии : методические рекомендации / Т. В. Проценко, Я. А. Гончарова, Н. Г. Шаповал [и др.] / Донецкий гос. мед. ун-т им. М. Горького. – Донецк, 1999. – 28 с. 9. *Суліма Г. Г.* Нові аспекти метаболічних порушень ліпідів у розвитку псоріазу та ензимотерапія дерматозу / Г. Г. Суліма // Ліки України. – 2002. – № 4. – С. 44-46. 9. *Юрлова Л. В.* Патогенетическое обоснование применения вобензима у больных гнездной алопецией / Л. В. Юрлова // Дерматол. та венерол. – 2008. – № 1. – С. 77-81. 10. *Alsufyani M. A.* Psoriasis and the metabolic syndrome / M. A. Alsufyani, A. K. Golant, M. Lebwohl // Dermatol. Therapy. – 2010. – Vol. 23, № 2. – P. 137-143. 11. *Ashcroft D. M.* Trade-offs between the benefits and risks of drug treatment for psoriasis: a discrete choice experiment with U.K. dermatologists / D. M. Ashcroft, E. Seston, C. E. Griffiths // Brit. J. Dermatol. – 2006. – Vol. 155, № 6. – P. 1236-1241. 12. *Denysenko O.* Characteristics of macro- and microelements homeostasis of patients with psoriasis from different climato-geographical districts of Chernivtsi region (North Bukovina) / O. Denysenko, T. Vysochanska // Abstract book of 9th International Congress of Young Medical Scientists. – 2009. – P. 70. 13. *Naldi L.* Epidemiology of comorbidities in psoriasis / L. Naldi, S. R. Mercuri // Dermatologic Therapy. – 2010. – Vol. 23, № 2. – P. 114-118.

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПСОРИАЗА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СИСТЕМНОГО ПОЛИЭНЗИМНОГО СРЕДСТВА

М.Ю. Гаевская

Резюме. В статье представлены данные относительно использования в комплексной терапии больных псориазом системного полиэнзимного средства «Вобензима», который является комбинацией высокоактивных ферментов растительного и животного происхождения с противовоспалительным, рассасывающим, имуномодулирующим та антиоксидантным действием, что способствовало улучшению клинических последствий их лечения с достоверным уменьшением индекса PASI сравнительно с пациентами, которые получали только базовое лечение дерматоза.

Ключовые слова: псориаз, лечение, полиэнзимная терапия.

UDC 616

HOLIATRY OF PSORIASIS USING SYSTEMIC POLYENZYMATIC AGENT

M. Yu. Gaievska

Purpose. To raise the efficacy of treating patients with psoriasis by means of using a polyenzymatic agent of the systemic action "Vobenzyme" in their multimodality treatment.

Design/Approach. An analysis of the clinical results of treating 67 patients with psoriasis has been performed,35 patients of them (comparative group) having been given preparations of dermatosis basic therapy whereas 32 patients (the basic group) additionally having been administered an agent of systematic action "Vobenzyme".

Results. It has been established that the use of a systemic polyenzymatic agent "Vobenzyme"being a combination of enzymes of plant and animal origin with antiinflammatory , absorbable, immunomodulatory and antioxidant actions in a course of multimodality treatment of patients with psoriasis promotes an improvement of clinical consequences of their treatment with a probable decrease of the PASI index in comparison with patients, who received only agents of dermatosis basic therapy.

Research limitations/implications. For the first time the data pertaining to clinical efficiency and tolerance of the polyenzymatic agent of the systemic action "Vobenzyme" used in multimodality treatment of psoriasis have been presented.

Originality/value. The paper presents evidence of efficiency using polyenzymatic agent of systemic action "Vobenzyme" in the multimodality treatment of the patients which promotes an improvement of clinical consequences of their treatment with a probable decrease of PASI index as compared with patients who received only agents of dermatosis basic therapy.

Key words: psoriasis, treatment, polyenzymatic therapy.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2012.- Vol.11, №2(40).-P.31-33.

Надійшла до редакції 25.05.2012
Рецензент – проф. І.І.Заморський
© М.Ю. Гаєвська, 2012

УДК 616.972:618]-08

М. Ю. Гаєвська

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

ДО ПРОБЛЕМИ ЛІКУВАННЯ СИФІЛІСУ У ВАГІТНИХ ЖІНОК

Ключові слова: *сифіліс, вагітність, лікування.*

Резюме. *У статті представлено дані щодо переносимості та ефективності специфічного лікування сифілітичної інфекції у вагітних жінок Чернівецької області, що слід враховувати при плануванні лікувально-профілактичних та санітарно-освітніх заходів стосовно цієї категорії пацієнтів.*

Вступ

Сифілітична інфекція є однією з найбільш значущих захворювань соціального характеру, зважаючи на її поширеність, можливість ураження, окрім шкіри й слизових оболонок, внутрішніх органів і систем пацієнта, а також через несприятливий вплив даної інфекції на плід, перебіг вагітності та здоров'я майбутніх дітей [4, 5, 9]. У зв'язку з цим, підвищення ефективності лікування сифілітичної інфекції є одним з найбільш актуальних завдань сучасної венерології [6, 8].

Лікування сифілісу проводиться згідно діючих інструкцій з лікування сифілітичної інфекції, затверджених МОЗ України [2, 3]. Разом з тим, при лікуванні сифілісу на сучасному етапі виникають певні труднощі із-за розвитку у частини пацієнтів непереносимості до лікарських засобів, причому нерідко – полівалентної медикаментозної сенсибілізації, а також формування торпідності до засобів специфічної етіотропної терапії даної інфекції, яка проявляється уповільненням негативації серологічних реакцій чи розвитком серорезистентності, що потребує призначення таким пацієнтам додаткових курсів лікування та подовження термінів їх диспансерного спостереження [1, 5]. У зв'язку з цим, дослідження переносимості та ефективності лікування сифілітичної інфекції, особливо у хворих на сифіліс вагітних жінок, є однією з актуальних задач клінічної венерології [4, 6].

Мета дослідження

Встановити переносимість та ефективність специфічного лікування сифілітичної інфекції у вагітних жінок Чернівецької області.

Матеріал і методи

Проведено аналіз результатів специфічного лікування 47 вагітних жінок, хворих на сифіліс, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в Чернівецькому обласному шкірно-венерологічному диспансері (ОШВД) упродовж 2006-2010 рр. Серед хворих на сифіліс вагітних жінок переважали жителі міст (53,2% проти 46,8% – мешканців сільських населених пунктів); найбільша частка пацієнток (44,7%) була у віці 21-25 років, четверту частину (27,6%) склали особи 26-30 років, найменшу кількість склали вагітні 31-39 та 19-20 років (відповідно 17,0% та 10,6%).

Усім вагітним, хворим на сифіліс, призначали курс специфічного лікування відповідно до діючих Наказів МОЗ України (№ 286 від 07.06.2004 р.; № 312 від 06.07.2009 р.) [2, 3]. У процесі обстеження та лікування хворим проводили комплекс серологічних реакцій (КСР) на сифіліс на базі серологічної лабораторії ОШВД, який включав мікрореакцію преципітації з кардіоліпіновим антигеном (якісну й кількісну) та реакцію зв'язування комплемента (реакцію Васермана) з трепонемним та кардіоліпіновим антигенами (якісну й кількісну) за стандартними методиками [7].

Обговорення результатів дослідження

З 47 хворих вагітних жінок сифіліс первинний (Lues I) діагностовано лише у 1 (2,1%) пацієнтки, сифіліс вторинний свіжий (Lues II recens) – у 2 (4,3%) осіб, сифіліс вторинний рецидивний (Lues II recidiva) – у 7 (14,9%), а у більшості – 37 (78,7%) вагітних – сифіліс прихований ранній (Lues latens praecox), який є найбільш небезпечним у плані загибелі плода чи розвитку вродженого сифілісу [4-6].

Аналіз результатів серологічного дослідження крові у хворих на сифіліс вагітних жінок виявив низькі титри КСР (3+, 4+ з титрами 1:4–1:10) у більшості (у 41 – 87,2%) пацієнток, середні й високі титри КСР (1:40 – 1:80) встановлено лише в 6 (12,8%) хворих на сифіліс вагітних.

Аналіз термінів вагітності, в які було виявлено наявність сифілітичної інфекції у вагітних жінок, показав, що в I триместрі вагітності

© *М. Ю. Гаєвська, 2012*

сифіліс діагностовано лише у 8 (17,0%) осіб, у II триместрі – у 20 (42,6%) жінки і в III триместрі – у 19 (40,4%) осіб. У цілому, в першій половині вагітності, коли адекватна специфічна терапія хворої матері дозволяє з великою вірогідністю попередити вроджений сифіліс у дитини [6], сифілітична інфекція була виявлена лише у 15 (31,9%) вагітних жінок, а у більшої частини (у 32 – 68,1%) вагітних сифіліс був виявлений лише в другій половині вагітності, коли можливе трансплацентарне зараження плода інфекцією з негативними наслідками сифілісу для майбутньої дитини [9].

Всі вагітні жінки, хворі на сифіліс отримали курс специфічного етіотропного лікування відповідно до "Протоколу надання медичної допомоги вагітним, хворим на сифіліс", затвердженого МОЗ України (Наказ № 312 від 06.07.2009 р.), та Наказу МОЗ України № 286 від 07.06.2004 р. "Про удосконалення дерматовенерологічної допомоги населенню України" [2, 3]. Пацієнткам із обтяженим алергологічним анамнезом перед призначенням курсу специфічного лікування проводили алергологічні тести (імунотермістометрію) на переносимість медикаментів.

Аналіз даних медичних карт вагітних жінок, хворих на сифіліс, засвідчив, що більшість із них (36 осіб – 75,6%) отримували препарати пеніцилінового ряду, з них 20 (42,6%) хворих – бензилпеніциліну натрієву сіль, інші 16 (34,0%) осіб (відповідно до результатів імунотермістометрії) – пролонговані форми пеніциліну (біциліни, ретарпен). Водночас практично кожна четверта (11 осіб – 23,4%) хвора на сифіліс вагітна жінка через наявність сенсибілізації до препаратів пеніцилінового ряду (відповідно до результатів імунотермістометрії) отримала антибактеріальні засоби з групи резерву (цефазолін, роваміцин, еритроміцин), які виявляють меншу спірохетоцидну дію і хворим їх призначають у вигляді 3-5 курсів (залежно від стадії сифілітичної інфекції).

Аналіз результатів серологічного дослідження крові наприкінці лікування виявив тенденцію до негативації КСР у половини (у 24 – 51,1%) вагітних жінок, хворих на сифіліс, разом із тим, в іншої половини (у 23 – 48,9%) пацієнток помітних змін КСР наприкінці лікування не зареєстровано. Констатовано, що відсутність тенденції до негативації КСР частіше відзначалася у вагітних жінок, хворих на сифіліс, які отримували пролонговані препарати пеніцилінового ряду – у 9 (56,3%) з 16 осіб та препарати резерву – у 6 (54,5%) з 11 осіб, рідше – у 8 (40,0%) з 20 осіб, які отримали водорозчинні препарати пеніциліну.

Висновки

1. Серед вагітних жінок Чернівецької області, хворих на сифіліс у 2006-2010 рр., у переважної більшості (93,6%) осіб діагностовано пізні форми інфекції – сифіліс латентний ранній (у 78,7%) та сифіліс вторинний рецидивний (у 14,9%), які є найбільш несприятливими в плані загибелі плода чи розвитку вродженого сифілісу.

2. Більшість (75,6%) хворих на сифіліс вагітних жінок отримали специфічне лікування сифілісу з використанням препаратів пеніцилінового ряду, які найкраще проникають через плацентарний бар'єр, однак у кожної четвертої (23,4%) вагітної встановлено наявність сенсибілізації до препаратів пеніцилінового ряду (за результатами імунотермістометрії), через що їм призначено антибактеріальні засоби з групи резерву, які виявляють меншу спірохетоцидну дію і хворим їх призначають багатокурсовим методом.

3. Після специфічного лікування в половини (51,1%) вагітних жінок, хворих на сифіліс, встановлено тенденцію до негативації КСР за її відсутності в іншої половини (48,9%) осіб, причому найчастіше після застосування пролонгованих препаратів пеніцилінового ряду (в 56,3% випадків) та антибактеріальних засобів з групи резерву (в 54,5% випадків).

4. Встановлені особливості клініки та ефективності лікування сифілісу у вагітних жінок Чернівецької області слід враховувати при плануванні диспансерної та санітарно-освітньої роботи серед вагітних жінок, а також при призначенні їм специфічної етіотропної терапії.

Перспективи подальших досліджень

Перспективою є вивчення віддалених наслідків специфічного лікування сифілісу у вагітних жінок залежно від термінів вагітності та застосованих методів специфічного лікування в них сифілітичної інфекції.

Література. 1. *Мавров Г. И.* Проблемы современной сифилидологии / Г. И. Мавров // Дерматол. та венерол. – 2006. – № 2. – С. 9-22. 2. *Наказ* МОЗ України № 286 від 07.06.2004 р. "Про удосконалення дерматовенерологічної допомоги населенню України". 3. *Наказ* МОЗ України № 312 від 08.05.2009 р. "Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим на дерматовенерологічні захворювання". 4. *Пасічник І. П.* Сучасні аспекти впливу сифілісу на перебіг вагітності та адаптацію новонароджених / *І. П. Пасічник* // Дерматол. та венерол. – 2008. – № 3 (41). – С. 47-52. 5. *Пацеля М. В.* Сифілітична інфекція та її наслідки у вагітних жінок / М. В. Пацеля // Репродуктивное здоровье у женщины. – 2007. – № 1. – С. 222-224. 6. *Перебіг* вагітності та її результат у залежності від терміну лікуванні сифілітичної інфекції / Л. Д. Калюжна, М. В. Пацеля, М. В. Хіменко [та ін.] // Дерматол. та венерол. – 2008. – № 4 (42). – С. 34-40. 7. *Уніфікація* лабораторних методів дослідження в діагностиці захворю-

вань, що передаються статевим шляхом / І. І. Мавров, О. П. Белозоров, Л. С. Тацька [та ін.]. – Харків : Факт, 2000. – 119 с. 8. *De Maubeuge J.* The syphilis / J. De Maubeuge // Rev. Med. Brux. – 2005. – Vol. 26. – P. 364-366. 9. *Lugo A.* Congenital syphilis / A. Lugo, S. Sanchez, J. Sanchez // Pediatr. Dermatol. – 2006. – Vol. 23, № 3. – P. 16-23.

К ПРОБЛЕМЕ ЛЕЧЕНИЯ СИФИЛСА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

М. Ю. Гаевская

Резюме. В статъте представлены данные относительно непереносимости и эффективности специфического лечения сифилитической инфекции у беременных женщин Черновицкой области, что следует учитывать при планировании лечебно-профилактических и санаторно-образовательных мероприятий согласно той категории пациентов.

Ключовые слова: сифилис, беременность, лечение.

UDC 616.972:618]-08

ON THE PROBLEM OF TREATING SYPHILIS IN PREGNANT WOMEN

M.Yu.Gaievska

Purpose. To establish tolerance and efficiency of a specific treatment of syphilic infection in pregnant women of the Chernivtsi region.

Design/approach. An efficiency analysis of syphilis treatment was carried out in 47 pregnant women, undergoing inpatient treatment in the Chernivtsi regional dermatologic dispensary in 2006-2010/

Results. Late forms of syphilis (latent early – in 78,7%, secondary recurent in 14,9%) were diagnosed in a majority of pregnant women (93,65%) of the Chernivtsi region suffering from syphilis in 2006-2010. The majority (75,6%) of the pregnant women received a specific treatment for syphilis using agents of penicillin series, however every fourth (23,4%) patient was diagnosed to have sensitization to preparations of penicillin series that is why they were prescribed antibacterial agents from the group of reserve, which were prescribed as a multicourse method. Following specific treatment of syphilis a tendency to a negativation of KCP was determined in half of the pregnant women (51,1%) absent in the other halh being deprived of it (48,9%) more often following the use of a durable action agents of penicillin series and antibacterial agents from the reserve group (in 56,3% and 54,5% of the cases).

Research implications/limitations. The peculiarities of the clinical picture and efficiency of treating syphilis determineed in pregnant women of the Chernivtsi region must be considered when planning dispensary and sanitary-educational work among pregnant women as well as prescibing them specific therapy.

Originality/value. The paper presents up-to –date data pertaitning to the clinical picture and efficiency of specific treatment of the syphilis infection in pregnant women that must be taken into consideration when planning sanitation and sanitary-educational measures as to the given category of pstients.

Key words: syphylis, pregnancy, treatment.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2012.- Vol.11, №2(40).-P.34-36.

Надійшла до редакції 25.05.2012
Рецензент – проф. А.М.Сокол
© М. Ю. Гаєвська, 2012

УДК 616.37/Д48

А.А. Галагдина
С.С. Ткачук
І.Й. Сидорчук

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

МІКРОБНА ЕКОЛОГІЯ ПРИЕПІТЕЛІАЛЬНОЇ БІОЛОГІЧНОЇ ПЛІВКИ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

Ключові слова: *цукровий діабет, ротова порожнина, мукозна мікрофлора.*

Резюме. *Досліджено вплив стрептозотоцин-індукованого цукрового діабету на мікробну екологію приепітеліальної біологічної плівки слизової оболонки ротової порожнини. Встановлено, що в щурів із чотиримісячним цукровим діабетом виникають якісні та кількісні зміни складу мікробіоти слизової оболонки ротової порожнини за рахунок елімінації з приепітеліальної біоплівки або формування вираженого дефіциту автохтонних облігатних пропіоновокислих бактерій, лактобактерій, сарцин, коагулазонегативних стафілококів та аеробних стрептобацил і контамінації даного біотопу умовно патогенними коагулазопозитивними стафілококами, ешерихіями та дріжджоподібними грибами роду Candida.*

Вступ

Порожнина рота є унікальною екологічною системою для найрізноманітніших мікроорганізмів, від тих, що формують автохтонну облігатну та факультативну мікрофлору, до алохтонних мікроорганізмів, що потрапляють до рота із зовнішнього середовища або з інших біотопів власного організму [9, 11-13]. Більшість умовно патогенних мікроорганізмів у складі нормальної мікробіоти за певних умов відіграють суттєву роль в етіології і патогенезі карієсу, захворювань пародонту та слизової оболонки порожнини рота [2, 3, 10]. Зазвичай, значна кількість ефективних захисних бар'єрів у вигляді ротової рідини з її антибактеріальними властивостями і бактерицидними компонентами (імуноглобуліни, особливо секреторний імуноглобулін А, лізоцим, ферменти та ін.), а також потужного епітеліального покрову, обмежує можливості оральних мікроорганізмів викликати патологічні зміни [3, 15, 15]. Але в ряді випадків фактори неспецифічного протиінфекційного захисту порожнини рота не можуть протистояти патогенним та умовно патогенним мікроорганізмам. У першу чергу, це стосується пацієнтів, у яких формується набутий імунодефіцитний стан або захворювання, при яких дефекти механізмів протиінфекційного захисту (неспецифічної ефекторної системи протиінфекційного захисту, гуморальної та клітинної імунної ланки) сприяють активації умовно-патогенних мікроорганізмів. До таких захворювань належить і цукровий діабет [1, 4, 5, 7, 16]. Однак, із відомих причин, у людей подібні визначення проводяться в ротовій та ясенній рідині, а комплексні дослідження, спрямовані на вивчення якісного та кількісного складу мікробіоти приепітеліальної біологічної плівки слизової оболонки (мукозної мікрофлори) ротової порожнини відсутні.

Мета дослідження

вивчити видовий склад мікрофлори слизової оболонки ротової порожнини щурів з експериментальним цукровим діабетом.

Матеріал і методи

Дослідження проведено на білих нелінійних самцях щурів. Цукровий діабет (ЦД) моделювали шляхом однократного внутрішньочеревного уведення щурам двомісячного віку стрептозотоцину (Sigma, США, 60 мг/кг маси тіла) [8]. Тварин виводили з експерименту через чотири місяці від початку моделювання діабету. У дослід брали щурів із рівнем глікемії вище 10 ммоль/л.

Показники мікрофлори (якісні та кількісні) визначали шляхом бактеріологічного та мікологічного дослідження з подальшим розрахунком індексу постійності, частоти зустрічання, коефіцієнта кількісного домінування (ККД) та значущості (КЗ) кожного виду (родини) мікроорганізму в мікробіоценозі приепітеліальної біоплівки слизової оболонки ротової порожнини [6, 14].

© *А.А. Галагдина, С.С. Ткачук, І.Й. Сидорчук, 2012*

Статистичну значимість відмінностей оцінювали за t-критерієм Стьюдента для незалежних виборок. Дані представлені у вигляді середніх арифметичних та стандартного відхилення.

Обговорення результатів дослідження

Результати досліджень наведені у таблиці 1. Вони свідчать, що в інтактних тварин константними мікроорганізмами слизової оболонки по-

Таблиця 1

Видовий склад мікрофлори слизової оболонки ротової порожнини експериментальних тварин з довготривалою ішемією (реперфузією) головного мозку

Мікроорганізми	Цукровий діабет (n=5)			Контроль (n=5)			p
	виділено штамів	індекс постійності	частота зустрічання	виділено штамів	індекс постійності	частота зустрічання	
1.Анаеробні бактерії							
Лактобактерії	2	40,0	0,10	4	80,0	0,19	p<0,05
Пропіоновокисні бактерії	0	-	-	2	40,0	0,10	
2.Аеробні та факультативно анаеробні мікроорганізми							
Сарцини	3	60,0	0.15	5	100,0	0,24	p<0,05
Коагулазонегативні стафілококи	4	80,0	0,20	5	100,0	0,24	
Коагулазопозити-вні стафілококи	2	40,0	0,10	0	-	-	
Стрептобацили	5	100,0	0,25	4	80,0	0,19	
Ешерихії	1	20,0	0,05	0	-	-	
Дріжджоподібні гриби роду Candida	3	60,0	0,15	0	-	-	

Примітка. p – достовірність змін порівняно з контролем

Таблиця 2

Популяційний рівень(M+m) мікрофлори слизової оболонки ротової порожнини у щурів з експериментальним цукровим діабетом

Мікроорганізми	Цукровий діабет (n=5)			Контроль (n=5)			P
	Популяційний рівень (lgКЦД/т)	ККД	КЗ	Популяційний рівень (lgКЦД/т)	ККД	КЗ	
1.Анаеробні бактерії							
Лактобактерії	3,58+ 0,15	43,0	0,11	4,21+ 0,14	75,2	0,18	p<0,05
Пропіоновокислі бактерії	0	-	-	3,37+ 0,09	30,1	0,08	
2.Аеробні та факультативно анаеробні мікроорганізми							
Сарцини	3,89+ 0,06	66,3	0,17	4,89+0,09	109,2	0,26	p<0,001
Коагулазонегативні стафілококи	4,09+0,04	93,0	0,23	4,92+0,02	109,8	0,26	p<0,001
Коагулазопозитивні стафілококи	3,79+0,07	86,1	0,11	0	-	-	
Стрептобацили	3,20+0,04	90,9	0,23	5,00+0,13	89,3	0,21	p<0,001
Ешерихії	2,0	11,4	0,03	0	-	-	
Дріжджоподібні гриби роду Candida	3,86+0,04	65,8	0,16	0	-	-	

Примітка. ККД – коефіцієнт корисного домінування; КЗ- коефіцієнт значущості; p – достовірність змін порівняно з контролем

рожнини рота виступають аеробні та факультативно анаеробні сарцини, коагулазонегативні стафілококи, лактобактерії та аеробні грампозитивні стрептобацили, часто зустрічаються пропіоновокислі бактерії.

У тварин із ЦД константними мікроорганізмами за індексом постійності та частотою зустрічання стають коагулазонегативні стафілококи, сарцини, аеробні грампозитивні стрептобацили, лактобактерії, ешерихії та коагулазопозитивні стафілококи; часто зустрічаються дріжджоподібні гриби роду Candida, що свідчить про значні якісні зміни мікробіоти слизової оболонки ротової порожнини. Ці зміни обумовлені тим, що за умов ЦД настає елімінація автохтонних фізіологічно корисних лактобактерій, пропіоновокислих бактерій. На цьому фоні здійснюється контамінація слизової оболонки ротової порожнини умовно патогенними коагулазопозитивними стафілококами, алохтонними для цього біотопу ешерихіями та дріжджоподібними грибами роду Candida.

Результати вивчення кількісного складу мікробіоти слизової оболонки ротової порожнини експериментальних тварин з ЦД наведено у таблиці 2.

За популяційним рівнем, ККД та КЗ домінантними мікроорганізмами приепітеліальної біоплівки ротової порожнини тварин із ЦД залишаються аеробні стрептобацили та сарцини, коагулазонегативні стафілококи, а також стають домінантними умовно патогенні коагулазопозитивні стафілококи та дріжджоподібні гриби роду Candida, що засвідчує порушення мікробіоти вказаного біотопу. За популяційним рівнем показано дефіцит автохтонних облігатних для цього біотопу лактобактерій, пропіоновокислих бактерій, сарцин, коагулазонегативних стафілококів та аеробних стрептобацил. На цьому фоні популяційний рівень мікроорганізмів, що контамінували слизову оболонку ротової порожнини, досяг помірного рівня, що демонструє її колонізацію. За популяційним рівнем, ККД позитивні стафілококи (золотистий стафілокок) та умовно патогенні алохтонні для цього біотопу ешерихії стають домінантними, що формує ризик виникнення запального процесу у ротовій порожнині.

У щурів із ЦД виявлено не тільки зміни видового складу мікробіоти, а також зміни популяційного рівня (кількісних показників) мікробіоти слизової оболонки ротової порожнини. На слизовій оболонці формується суттєвий дефіцит лактобактерій ($p<0,05$), сарцин ($p<0,001$), аеробних грампозитивних стрептобацил та коагулазонегативних стафілококів ($p<0,001$). Таким чином, при формуванні експериментального ЦД у щурів відмічається виражений дефіцит на слизовій оболонці автохтонних облігатних для цього біотопу лактобактерій, сарцин, коагулазонегативних стафілококів та аеробних стрептобацил, що породжує ризик контамінації слизової оболонки патогенними та умовно патогенними автохтонними факультативними та алохтонними мікроорганізмами. При цьому настає контамінація приепітеліальної біоплівки слизової оболонки ротової порожнини умовно патогенними коагулазопозитивними стафілококами, ешерихіями та дріжджоподібними грибами роду Candida, які у цьому біотопі досягають помірного та високого популяційного рівня.

Висновок

1. Чотиримісячний стрептозотоцин-індукований цукровий діабет у щурів супроводжується негативними змінами як якісного, так і кількісного складу мікробіоти слизової оболонки ротової порожнини за рахунок елімінації з приепітеліальної біоплівки або формування вираженого дефіциту автохтонних облігатних пропіоновокислих бактерій, лактобактерій, сарцин, коагулазонегативних стафілококів та аеробних стрептобацил та контамінації слизової оболонки ротової порожнини умовно патогенними коагулазопозитивними стафілококами, ешерихіями та дріжджоподібними грибами роду Candida, які в цьому біотопі досягають помірного та високого популяційного рівня.

Перспективи подальших досліджень

Планується вивчення мікробіоти слизової оболонки ротової порожнини при поєднанні цукрового діабету з гострим порушенням мозкового кровообігу в басейні сонних артерій.

Література. 1,*Амирасланов Ю.Ф., Земляной А.Б.* Сахарный диабет и хирургическая инфекция //Лекции по гнойной хирургии / под ред. В.Д.Федорова, А.М. Светухина. М., 2005.- С. 137-152. 2.Григорьян А.С. Роль и место феномена повреждения в патогенезе заболевания пародонта / А.С.Григорьян // Стоматология. - 1999. - №1. - С.17-20. 3.Зубачик В.М. Місцева гуморальна протибактеріальна резистентність у хворих на генералізований пародонт / В.М.Зубачик, М.В.Ліснічук, Г.О.Потьомкіна // Современ. стоматол. - 2009. - №1. - С.38-42. 4.Імунний статус хворих на цукровий діабет, що страждають на дисбактеріоз кишечнику / [Сидорчук І.Й., Маслянко В.А., Паньків В.І. та ін.] ; //Актуальні питання клініко-лабораторної діагностики захворювань людини. – Чернівці, 2001. – С. 22-23. 5.Козлов В.А. Особенности течения воспалительных заболеваний одонтогенной этиологии у больных сахарным диабетом / В.А.Козлов // Мед. акад. журн. - 2008. - Т.8,№1. - С. 242-247. 6.Основные методы лабораторных исследований в клинической бактериологии / Руководство ВОЗ.- Женева, 1994. – 132 с. 7.Особенности обследования и лечения генерализованного парадонтита на фоне сахарного диабета / И.Я.Пиекалните, Г.Н.Саввиди, В.В.Битюков // Матер. X Междунар. конф. челюстно-лицевых хирургов и стоматологов. - СПб., 2007. - С. 187-188. 8.Ткачук С.С. Експресія білків Hif-1α, p53 та Bcl-2 в головному мозку за умов двобічної каротидної ішемії-реперфузії на тлі цукрового діабету в самців-щурів / С.С. Ткачук, О.М. Лєньков // Клін. та эксперим. патол. - 2010. - Т.IX, №2(32). - С.111-113.

9.Adherence to Streptococci Facilitates Fusobacterium nucleatum Integration into an Oral Microbial Community / X.He, W.Hu, C.W. Kaplan [et al.] //Microbial Ecology - 2012.- Vol. 63, Is.3. - P. 532-542 10.Chavez de Paz L.E. Gram-positive rods prevailing in teeth with apical periodontitis undergoing root canal treatment / L.E.Chavez de Paz, A.Molander, G.Dahlen // Int. Endod. J. - 2004. - Vol.37,№9. - P.579-587. 11.Colonization of Lactobacillus rhamnosus GG in the oral cavity / H.Yli-Knuuttila, J. Snall, K.Kari, J.H.Meurman // Oral Microbiol. Immunol. - 2006. - Vol.21,№2. - P. 129-131. 12.Ecology of Lactobacilli in the Oral Cavity: A Review of Literature / C. Badet, N.B Thebaud // Open Microbiol. J. - 2008. - №2. - P.38-48. 13.Filoche S.K. Biofilm growth of Lactobacillus species is promoted by Actinomyces species and Streptococcus mutans / S.K.Filoche, S.A.Anderson, C.H. Sissons // Oral Microbiol. Immunol. - 2004. - Vol.19, №5. - P.322-326. 14.Influence of sample type and collection method on Streptococcus mutans and Lactobacillus spp counts in the oral cavity / C.Motisuki, L.M.Lima, D.M.Spolidorio, L.Santos-Pinto //Arch. Oral Biol.- 2005.- Vol.50,№3.- P. 341-345. 15.Molecular analysis of microbial diversity in advanced caries / K.L.Chhour, M.A.Nadkarni, R.Byun [et al.] // J. Clin. Microbiol. - 2005. - Vol.43,№2. - P. 843-849. 16.Roles of Salivary Components in Streptococcus mutans Colonization in a New Animal Model Using NOD/SCID.e2f1"/" Mice / T.Ito, T.Maeda, H.Senpuku // PLoS One. - 2012. - Vol.7, №2. - P. 32063.

МИКРОБНАЯ ЭКОЛОГИЯ ПРИЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ПЛЕНКИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

А.А. Галагдина, С.С.Ткачук, И.И.Сидорчук

Резюме. Исследовано влияние стрептозотоцин-индуцированного сахарного диабета на микробную экологию приэпителиальной биологической пленки слизистой оболочки ротовой полости. Показано, что у крыс с четырехмесячным сахарным диабетом возникают качественные и количественные изменения состава микробиоты слизистой оболочки ротовой полости за счет элиминации из приэпителиальной биопленки или формирования выраженного дефицита автохтонных облигатных пропионовокисных бактерий, лактобактерий, сарцин, коагулазонегативных стафилококков и аэробных стрептобацилл и контаминации данного биотопа условно патогенными коагулазопозитивными стафилококками, ешерихиями и дрожжеподобными грибами рода Candida.

Ключевые слова: сахарный диабет, ротовая полость, мукозная микрофлора.

MICROBE ECOLOGY OF THE PERIEPITELIAL BIOLOGICAL FILM OF THE ORAL MUCOSA IN RATS WITH EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS

A.A. Galagdina, S.S. Tkachuk, I.Jo. Sydorchuk

Abstract. The influence of streptozotocin-induced diabetes mellitus upon a microbial ecology of a periepitelial biofilm of oral mucosa has been investigated. It is shown that in rats with a four-month diabetes occur qualitative and quantitative changes in the composition of the microbiota of the mucous membrane of the mouth due to the elimination of periepitelial biofilm formation or pronounced lack of autochthonic obligate propionic acid bacteria, lactobacteria, sarcina, coagulase-negative staphylococci and aerobic streptobacilli and contamination of this biotope by the conditionally pathogenic coagulase-positive staphylococci, escherichiae and yeast-like fungi of the genus Candida.

Key words: diabetes mellitus, oral cavity, mucosa microflora.

Bucovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2012.- Vol.11, №2(40).-P.37-40.

Надійшла до редакції 25.05.2012

Рецензент – проф. В.Ф.Мислицький

© А.А. Галагдина, С.С. Ткачук, І.Й. Сидорчук, 2012

УДК 612.017,1: 616.61-092

***Л. Г. Доцюк*[1]**
***Г. І. Кокощук*[1]**
***Т. М. Бойчук*[2]**
***І. Г. Кушнір*[1]**

Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича[1]
Буковинський державний медичний університет[2]

РОЛЬ ДОФАМІНУ В РЕГУЛЯЦІЇ ЦИРКАДІАННОГО РИТМУ ГЛОМЕРУЛО-ТУБУЛЯРНОГО БАЛАНСУ В НЕФРОНІ

Ключові слова: *циркадіанний ритм гломеруло-тубулярного і тубуло-тубулярного балансу, дофамін.*

Резюме. *В експериментах на щурах показано, що блокада центрального пейсмекера (СХЯ) тривалим постійним освітленням супроводжується депресією показників екскреторної функції нирок, хоча гломеруло-тубулярний баланс і тубуло-гломерулярний зворотній зв'язок зберігаються. Підвищення рівня дофаміну під впливом селегіліну, селективного інгібітора моноамінооксидази-В, знижує чутливість рецепторів macula densa до концентрації іонів натрію і зменшує ефект тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку .*

Вступ

Водно-сольовий гомеостаз виступає центральною ланкою в забезпеченні функціонального стану всіх органів і систем. Нирка контролює і підтримує основні параметри внурішнього середовища завдяки особливостям її структурно-функціональної організації, зокрема функціонуванню нефронів з їх гломеруло-тубулярним балансом і тубуло-гломерулярним зворотнім зв'язком (tubulo-glomerular feedback (TGF)). Спряженість функції клубочкового і канальцевого апарату нефрону і оцінка її ефективності представляють собою «динамічну, незбагнену, математично аналізуючу систему, де окремі дані про цю взаємодію фрагментарні і непереконливі» [19]. Ключовою інтраренальною структурою, що визначає ефективність роботи нефрону є епітелій щільної плями (macula densa (MD)) в дистальному звивистому канальці. Величина фільтраційного завантаження проксимального канальця впливає на проксимальний транспорт іонів натрію, що визначає кількість іонів даного електроліту, які поступають у широку частину петлі Генле і дистальний каналець. Ефективність реабсорбції іонів натрію в дистальному відділі нефрону «оцінюється» епітелієм MD, який запускає механізми TGF, що впливає на тонус a. afferens і секрецію реніну клітинами юкстагломерулярного апарату (ЮГА). Встановлено, що при підвищенні концентрації іонів натрію в області MD пригнічується TGF, активуються А-аденозинові рецептори, розширюється a. afferens, підвищується проксимальний ($TpNa^+$) і знижується дистальний ($TdNa^+$) транспорт іонів натрію [8, 20, 22]. В останні роки констатовано, що в нирці експресуються як мінімум A_1 і A_2-аденозинові рецептори, причому активація A_1-рецепторів призводить до зниження реактивності TGF, а стимуляція A_2- рецепторів супроводжується активацією TGF, розширенню v. afferens і збільшенню величини фільтраційного завантаження нефрону [8]. У пошуках додаткових механізмів регуляції TGF ми звернули увагу на можливу роль дофаміну, який розглядається як «інтраренальний ключ в інтерактивній регуляції натрієвого метаболізму» [7]. Дофамін активно синтезується нирковою паренхімою [14], стимулює натріурез, блокуючи Na^+/K^+АТФазу. Важливо зазначити, що в останні 10 років у літературі дискутується питання про наявність у кожному органі своїх локальних пейсмекерних систем, які реагують на біохімічне мікрооточення, маючи свій циркадіанний ритм активності генетичного апарату Per-1, Per-2, Cry-1, Cry-2, Bmal-1 [5, 18]. Констатовано, що дофамін може впливати на активність Per-2 через активацію D_1 і D_2-рецепторів [11]. Між активністю генів Per-1 і Per-2 та добовим ритмом секреції дофіну виявлені реципрокні взаємини [6]. Раніше нами показано, що в нирці зберігається гломеруло-тубулярний баланс і при блокаді центрального пейсмекера [3], хоча роль біологічних амінів: дофаміну і серотоніну в даній роботі не вивчалась.

Мета дослідження

Вияснити пейсмекерну роль дофаміну в регуляції циркадіанного ритму функціонального стану гломеруло-тубулярного балансу.

Матеріал і методи

Досліди проведені на 24 щурах-самцях лінії Вістар, масою 150-180 г, яких утримували на по-

© *Л. Г. Доцюк, Г. І. Кокощук, Т. М. Бойчук, І. Г. Кушнір, 2012*

стійному харчовому режимі (зерно) при вільному доступі до 1% розчину натрію хлориду на водопровідній воді, що нівелювало низько натрієвий раціон. Тварин адаптували 10 діб до умов експерименту, після чого в спеціальних обмінних клітках збирали діурез за дві години в середині дня (11^{00} до 13^{00}) і в середині ночі (23^{00} до 1^{00}), після використання 5% водно-етанолового внутрішньошлункового навантаження. Блокаду циркадіанного ритму СХЯ здійснювали шляхом утримування тварин за умов 10 денного постійного освітлення (500 люкс) [4].

З метою підвищення рівня дофаміну в нирках і крові використали селегілін – селективний інгібітор моноамінооксидази-В [9, 12, 15]. Препарат вводили в дозі 2,5 мг/кг внутршньочеревно о 9^{00} та 21^{00}.

У плазмі крові і сечі тварин досліджували концентрацію ендогенного креатиніну колориметрично з пікриновою кислотою та іонів натрію і калію методом полум'яної фотометрії. Титровані кислоти і солі амонію в сечі визначали за методикою С.І. Рябова та співавт. (1979) [2]. Стан гломеруло-тубулярного і тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку оцінювали за розрахованими параметрами: фільтраційного заряду натрію (FNa^+), проксимального транспорту ($TpNa^+$) і проксимальної реабсорбції натрію ($RpNa^+$), завантаженню дистального канальцю іонами натрію ($LDNa^+$), дистальним транспортом ($TdNa^+$) і реабсорбцією натрію ($RdNa^+$), концентрацією іонів натрію в області macula densa ($CMDNa^+$).

Цифровий матеріал проаналізовано з використанням комп'ютерної програми "Statistica for Windows", "Version 5" з визначенням t критерію Стьюдента.

Обговорення результатів дослідження

У результаті проведених експериментальних досліджень констатовано, що після блокади біоритмічної активності СХЯ під впливом тривалого постійного освітлення основні параметри циркадіанного ритму гломеруло-тубулярного балансу зберігаються: в «суб'єктивну» темнову фазу добового циклу має місце підвищення швидкості гло-

Таблиця

Швидкість клубочкової фільтрації і канальцевої реабсорбції іонів натрію і води під впливом селегіліну на тлі постійного освітлення (M±m)

Характер експерименту / Досліджувані показники	Години дослідження 11^{00}-13^{00}		Години дослідження 23^{00}-1^{00}	
	До введення селегіліну	Після введення селегіліну	До введення селегіліну	Після введення селегіліну
	I група n = 12	II група n = 12	III група n = 12	IV група n = 12
FH_2O (мкл/хв)	533,9±24,8	491,1±38,8	616,7±24,8 $p_1<0,05$	451,1±9,30 $p_4<0,05$
FNa^+ (мкекв/хв)	72,1±3,35	66,3±5,25	83,2±3,35 $p_1<0,05$	60,9±1,24 $p_4<0,05$
$TpNa^+$ (мкекв/хв)	67,8±3,17	62,2±4,48	78,5±3,23 $p_1<0,05$	57,6±0,97 $p_4<0,05$
$RpNa^+$ %	94,03±0,14	94,85±0,92	94,29±0,23	94,72±0,51 $p_4>0,05$
$LdNa^+$ (мкекв/хв)	4,5±0,20	4,13±0,55	4,7±0,24	3,25±0,35 $p_4<0,05$
$TdNa^+$ (мкекв/хв)	2,01±0,21	3,25±0,43 $p_3<0,05$	3,50±0,29 $p_1<0,05$	2,75±0,36
$RdNa^+$ (%)	45,16±5,38	78,15±8,73 $p_3<0,05$	72,51±3,23 $p_1<0,05$	82,31±3,42 $p_4<0,05$
$CMDNa^+$ (мкекв/мкл)	0,113±0,016	0,028±0,009 $p_3<0,05$	0,036±0,003 $p_1<0,05$	0,021±0,002 $p_4<0,05$
RNa^+ (%)	94,77±0,84	98,60±0,50 $p_3<0,05$	98,39±0,19 $p_1<0,01$	99,17±0,09 $p_4<0,05$
RH_2O (%)	94,03±0,14	93,78±0,77	94,27±0,23	94,71±0,51
D (мкл/хв)	31,74±1,50	30,50±3,98	35,15±1,77	24,1±2,62 $p_4<0,05$
ENa^+ (мкекв/хв)	3,59±0,50	0,87±0,29 $p_3<0,01$	1,27±0,10 $p_1<0,05$	0,51±0,06 $p_4<0,01$

Примітка. Статистичні пари порівняння: p_1 (I-III), p_2 (II-IV), p_3 (I-II), p_4 (III-IV)

мерулярної фільтрації і фільтраційного заряду натрію на тлі активації $TpNa^+$, що не призводило до зміни показника $LDNa^+$. Реабсорбція іонів натрію в дистальному канальці $RdNa^+$ різко зростала паралельно із збільшенням абсолютних величин його транспорту ($TdNa^+$), що призводило до суттєвого зниження концентрації іонів натрію в області macula densa з 0,113 ± 0,016 до 0,036 ± 0,003 мкекв/мкл. Такі зміни функціонального стану гломеруло-тубулярного балансу на тлі блокади центрального пейсмекера призводили до десинхронозу екскреторної функції нирок, зокрема втрати акрофази показників діурезу і екскреції іонів натрію в «суб'єктивну» темнову фазу добового циклу. Раніше нами показано, що депресія параметрів екскреторної функції нирок під дією тривалого постійного освітлення може бути зумовлена ефектами серотоніну та дофаміну [1]. Після введення тваринам селегіліну, який селективно блокуючи моноамінооксидазу-В, підвищує рівень у крові і тканинах дофаміну, констатовано, що в «суб'єктивно» темнову фазу добового циклу швидкість клубочкової фільтрації і фільтраційного заряду натрію знижується, падає показник $TpNa^+$, який при збереженні інтенсивності реабсорбції натрію в проксимальному сегменті нефрону приводив до зменшення показника навантаження дистального канальця $LDNa^+$ іонами натрію. У результаті інтенсифікації іонів натрію в дистальному канальці концентрація даного електроліту в області macula densa знижувалась (табл.).

Відомо, що підвищення рівня дофаміну в нирковій паренхімі призводить до зниження чутливості епітелію macula densa і пригніченню ефектів TGF[13, 14, 17]. У результаті зниження чутливості епітелію macula densa і зменшення ефектів TGF на клітини ЮГА втрачається реакція v. afferens на зменшення $CDMNa^+$, не збільшується швидкість гломерулярної фільтрації і фільтраційного заряду натрію. Стимуляція D_1-рецепторів дофаміном призводить до збільшення синтезу реніну, що може призвести до активації ренін-ангіотензин-альдостеронового механізму стимуляції реабсорбції іонів натрію в дистальному канальці і зниженні його екскреції із сечею як в «суб'єктивну» світлову, так і в «суб'єктивно» темнову фази добового циклу.

Висновки

1. Гломеруло-тубулярний, тубуло-тубулярний баланс і тубуло-гломерулярний зв'язок в нефроні зберігаються і на тлі блокади біоритмічної активності центрального пейсмекера.

2. Дофамін виступає важливим регулятором чутливості рецепторів епітелію macula densa до концентрації іонів натрію, зумовлюючи зниження чутливості TGF.

Перспективи подальших досліджень

Зважаючи на високу нефротропну активність серотоніну, наявність реципрокних взаємин серотоніну і дофаміну в регуляції реабсорбції іонів натрію в нефроні, перспективним є подальше вивчення ролі серотоніну і дофаміну в регуляції гломеруло-тубулярного балансу і TGF.

Література. 1.Кушнір І.Г. Нейротрансмітерні механізми циркадіанного ритму/ І. Г. Кушнір // Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти. – 2010. – Т.6 - № 1. – С. 32-37. 2.Рябов С.И. Функциональная нефрология / С.И. Рябов, Ю.В. Наточин – СПб.: «Лань». – 1997. – 300 с. 3.Циркадіанний ритм гломеруло-тубулярного балансу в нефроні на лі блокади центрального пейсмекера тривалим постійним освітленням / Л.Г. Доцюк, Т.М. Бойчук, І.Г. Кушнір, Г.І. Кокощук // Клін. та експер. патологія. – 2011. –Т. X. – С. 32-35. 4.Acute light exposure suppreses circadian rhytms in clock gene expression / B.P.Grone, P.Borgin, V. Cao, R.D. Fernaid, H.C. Heller, N.F. Ruby et al. // J. Biol. rhytms. – 2011. – Vol. 26. – N 1. – P. 78-81. 5.Adrenal peripheral clock controls the autonomous circadian rhythm of glucocorticoid by causing rhythmic steroid production / G. H. Son, S. Chung, H. K. Choe // PNAS. – 2008. – Vol. 105. – N 52. – P. 20970-20975. 6.Anatomical and functional characterization of clock gene expression in neuroendocrine dopaminergic neurons / M.T. Selix, M. Egli, M. O. Poletini, [et al.] // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2006. – Vol. 290. – P. R1309-R1323. 7.Aperia A.C. Intrarenal dopamine: a key signal in the interactive regulation of sodium metabolism / A.C. Aperia // Annual review of Physiology. – 2000. – Vol. 62. – N 1. – P. 621-647. 8.Carlstrцm M. Adenosine A_2 receptors modulate tubuloglomerular feedback / M. Carlstrцm, C.S. Wilcox, W.J. Welch // Am. American Physiol. Renal Physiol. – 2010. – Vol. 299. – N 2. – P. 412-417. 9.Deleu D. Clinical pharmacokinetic and pharmacodinamic properties of drugs used in the treatment of Parkinson disease / D. Deleu, M.G. Northway, Y. Hanssens // Clin Pharmacokinet. – 2002. – V. 41. – N 4. – P. 261-309. 10.Dopamine receptor-mediated regulation of neuronal "clock" gene expression / M. Imbesi, S. Yildiz, A. Dirim Arslan et al. // Neuroscience. - 2009. – Vol. 158. – N 2. – P. 537-544. 11.Endogenous Dopamine Regulates the Rhythm of Expression of the Clock Protein PER2 in the Rat Dorsal Striatum via Daily Activation of D2 Dopamine Receptors / S. Hood, P. Cassidy, M.-P. Cossette et al. // The Journal of Neuroscience. – 2010. - 30(42). – P. 14046-14058. 12.Fernandez H.H. Monoamine oxidase-B inhibition in treatment of Parcinson's disease / H.H. Fernandez, J.J. Chen // Pharmacotherapy. – 2007. – V. 27. –N 12 Pt 2. – P. 174S-185S. 13.Hдberle D.A. Inhibition of tubuloglomerular feedback by the D_1 agonist fenoldopan in chronically salt-loaded rats / D.A. Hдberle, B.Kцnigbauer // J. Physiol. – 1991. – V. 441. – P. 23-24. 14.Intrarenal Dopaminergic System Regulates Renin Expression / M.-Z. Zhang, B. Yao, X. Fang et al. // Hypertension. – 2009. – V. 53. – P. 564-570. 15.Mahmood I. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of selegiline. An update / I. Mahmood // Clin. Pharmacokinet. – 1997. – Vol. 33. – N 3. – P. 91-102. 16.Regulation of BMAL1 protein stability and circadian function by GSK3beta-mediated phosphorylation /S. Sahar et al. // PLos One. -2010. – Vol. 1. – N 5(1). – P. 8561. 17.Renal blood flow control by tubuloglomerular feedback (TGF) in normal and spontaneously hypertensive rats – role for dopamine and adenjsine / D.A. Hдbrele, B. Kцnigbauer, M. Kawabata, Y. Ushiogi // Journal of Molecular Medicine. – 1991. – V. 69. – N 13. – P. 587-596. 18.Stow L.R. The circadian clock in the kidney / L.R. Stow, M.L.Gumz // JASN. – 2011. – V. 22. – N 4. – P. 598-604. 19.Thomson S.C. Glomerulo-tubular balance, Tubulo-glomerular Feedback, and Salt homeostasis / S.C. Tomson, R.C. Blantz // JASN. – 2008. - Issue 19. – H. 2272-2275. 20.Valon V. Adenosine and kidney function / V. Valon, B. Muhlbauer, H. Osswald // Physiol. Rev. – 2006. – Vol. 86. – N 3. –P. 901-940. 21.Vasoconstrictor and vasodilator effects of adenosine in the mouse kidney due to

preferential activation of A_1 or A_2 adenosine receptors / P.B. Hansen, S. Hashimoto, M. Oppermann et al. // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2005. – Vol. 315. – N 3. – P. 1150-1157. 22.Welch W.J. Roles of NO and oxygen radicals in tubuloglomerular feedback in SHR / W.J. Welch, A. Tojo, C.S. Wilcox //Am. J. Physiol Renal. Physiol. – 2000. – Vol 278. – N 5. – P. 769-776.

РОЛЬ ДОФАМИНА В РЕГУЛЯЦИИ ЦИРКАДИАННОГО РИТМА ГЛОМЕРУЛО-ТУБУЛЯРНОГО БАЛАНСА В НЕФРОНЕ

Л.Г. Доцюк[1], Г.И. Кокощук[1], Т.М.Бойчук[2], И.Г. Кушнир [1]

Резюме. В экспериментах на крысах показано, что блокада центрального пейсмекера (СХЯ) длительным постоянным освещением сопровождается депрессией показателей экскреторной функции почек, хотя гломеруло-тубулярний баланс и тубуло-гломерулярная обратная связь сохраняется. Повышение уровня дофамина под влиянием селегилина, селективного ингибитора моноаминоксидази-В снижает чувствительность рецепторов macula densa к концентрации ионов натрия и уменьшает эффект тубуло-гломерулярной обратной связи .

Ключевые слова: циркадианный ритм гломеруло-тубулярного и тубуло-тубулярного баланса, дофамин.

UDC 612.017,1: 616.61-092

ROLE OF DOPAMINE IN REGULATION OF CIRCADIAN RHYTHM OF GLOMERULOTUBULAR BALANCE IN THE NEPHRON

L.G. Dotsiuk, G.I. Kokoshchuk, .M. Boichuk, I.G. Kushnir

Purpose. Glomerulotubular balance (GTB) and tubuloglomerular feedback (TGF) are the basic regulation mechanisms of kidney function (Thomson S. et al., 2007). A key structure that physiologically supports the justified balances between glomerular filtration rate and tubular reabsorbtion is the receptors of epithelium macula densa, which determine the TGF. Research of the circadian rhythm under the influence of dopamine in the litherature is not investigated.

Methods. In experiments on rats we investigated the influence of dopamine on TGB and TGF in intact animals and those with blocked by central pacemaker means of steady-state lighting the suprachiasmatic nucleus (SCN). Selegilin was injected intraperitonealy at 9 a.m. and 21 p.m. Forced diuresis after 5% hydroethanol loading was collected for 2 hours (11 a.m.-13 p.m. and 23 p.m.-1 p.m.). GTB and TGF were determined according to the parameters: FNa^+, $TpNa^+$, $RpNa^+$, $LDNa^+$, $TdNa^+$, $RdNa^+$ and $CMDNa^+$. Such material was analized mathematically.

Results. GTB and TGF both in intact and blocked SCN remained. Selegilin reduced FNa^+, $TpNa^+$ and $LDNa^+$. $RdNa^+$ increased that led to a decrease of $CMDNa^+$. Decrease of natrium concentration in the region of macula densa did not led to activation of TGF and increasing FNa^+.

Conclusion. GTB and TGF are important factors in regulating the function of the nephron both in intact and blocked central pacemacker. Dopamine decreases sensitivity of macula densa and thus affects circadian rhythm of GTF.

Key words: circadian rhythm of glomerulotubular and tubulotubular balance, dopamine.

Yu.Fedkovich National University (Chernivtsi)
Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)
Clin. and experim. pathol.- 2012.- Vol.11, №2(40).-P.41-44.

Надійшла до редакції 06.03.2012
Рецензент – проф. Ю. Є. Роговий
© Л. Г. Доцюк, Г. І. Кокощук, Т. М. Бойчук, І. Г. Кушнір, 2012

УДК 616.831-001-036.869-02:616.839-009.86]-07

Б.В.Задорожна

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

КЛІНІКО-БІОХІМІЧНІ СПІВСТАВЛЕННЯ ПРИ СИНДРОМІ ВЕГЕТОСУДИННОЇ ДИСТОНІЇ ВІДДАЛЕНОГО ПЕРІОДУ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ

Ключові слова: *віддалений період ЧМТ, синдром вегетосудинної дистонії, нуклеїнові кислоти, нуклеази, ПОЛ, СМ, оксид азоту.*

Резюме. *Наведені результати дослідження вмісту нуклеїнових кислот, середніх молекул (СМ), L-аргініну, активності нуклеаз, перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у сироватці крові та вмісту нітратів у сечі хворих у співставленні з клінічною симптоматикою домінуючого синдрому вегетосудинної дистонії віддаленого періоду черепно-мозкової травми (ЧМТ).*

Вступ

Найбільш частими віддаленими наслідками закритої ЧМТ, за даними ряду авторів [1, 7, 9, 13] є вегетосудинна дистонія, яка проявляється цефалгією, загальною слабістю, підвищеною втомлюваністю, зниженням працездатності, підвищеною дратівливістю, емоційною лабільністю тощо.

Наявність у хворих у віддаленому періоді ЧМТ синдрому вегетосудинної дистонії може призвести до значного зниження або навіть тимчасової втрати працездатності [16, 17].

На даний час питання щодо особливостей перебігу синдрому вегетосудинної дистонії у віддаленому періоді ЧМТ вивчене ще не достатньо. Тому залишається актуальним питання пошуку біохімічних показників, використання яких змогло б допомогти клініцистам доповнити існуючі уявлення про патогенетичні механізми формування синдрому вегетосудинної дистонії у віддаленому періоді ЧМТ, у постановці адекватного діагнозу, а відтак і проведенні патогенетичної терапії з урахуванням його чільних клініко-біохімічних особливостей.

Одним із таких перспективних напрямків є дослідження гомеостазу нуклеїнових кислот, рівня СМ, активності нуклеаз, ПОЛ, обміну оксиду азоту.

Мета дослідження

Вивчити особливості синдрому вегетосудинної дистонії у віддаленому періоді ЧМТ на основі співставлення результатів клініко-неврологічного обстеження пацієнтів з травматичною хворобою головного мозку та дослідження гомеостазу нуклеїнових кислот і нуклеаз, рівня ендогенної інтоксикації та обміну оксиду азоту.

Матеріал і методи

Для розв'язання поставлених завдань проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження 43 пацієнтів у віддаленому періоді ЧМТ, у яких у клінічній картині травматичної хвороби головного мозку домінував синдром вегетосудинної дистонії. Факт перенесеної травми, її важкість та характер визначали на основі вивчення анамнезу і медичних даних лікувальних закладів, де хворі знаходилися на лікуванні в гострому періоді травми. Важкість травми визначалася відповідно до прийнятої у нашій країні класифікації черепно-мозкових травм [12]. Середній вік хворих становив 40,00±0,64 років. Групу контролю I (контрольна група I) склали 22 практично здорові особи середнього віку 38,27±1,81 років та 20 осіб у віці 39,60±2,10 років, що перенесли ЧМТ, але не мали ніяких проявів порушення функції мозку (контрольна група II). Хворі обстежувалися через 6 місяців з моменту отримання травми до 20 і більше років, що дозволило охопити практично увесь резидуальний період перебігу травматичної хвороби головного мозку.

Кров для дослідження брали із ліктьової вени натще. Вміст нуклеїнових кислот у сироватці крові визначали за методом, запропонованим Р.Г. Цанаєвим та Г.Г. Марковим [11]. Активність нуклеаз сироватки крові визначали за модифікованими спектрофотометричними мікрометодами В.М. Коновець і А.П. Левицького для РНК-аз [5], О.І. Самойлюк та ін. – для ДНК-аз [8]. Для кількісної оцінки одержані результати виражали в міліодиницях на мілілітр (мО/мл). Визначення продуктів ПОЛ у сироватці венозної крові проводилося за спектрофотометричним методом Р.А.Тімірбулатова і Є.І.Селезньова (1981) [10]. Для кількісної оцінки отриманих результатів використовували величину оптичної густини (умовні одиниці). Вміст СМ в сироватці крові визначали за скринінговим методом Н.І. Габріелян та В.І. Ліпатової [3]. Вміст L-аргініну в сироватці крові визначали за допомогою фотометричного методу, в основу якого покладена реакція α –нафтолу з гіпобромідним реактивом [2]. Пробу сечі забирали з ранкової порції, вміст нітратів визначали за методом П.П. Голікова і співавторів [4].

© *Б.В.Задорожна, 2012*

Обговорення результатів дослідження

Синдром вегетосудинної дистонії проявлявся як перманентними (вегето-судинними і вегетовісцеральними) розладами, так і пароксизмальними станами (панічними атаками). Клінічно простежувалися: постуральна тахікардія, ортостатична лабільність, порушення терморегуляції (субфебрилітет, термоасиметрії), екстралемніскові розлади чутливості (плямисто-мозаїчного характеру), парестезії і соматалгії. Пароксизмальні розлади змішаного (симпатоадреналового і вагоінсулярного характеру) проявлялися загальною слабкістю, болем голови, головокружінням, серцебиттям, ознобами, лабільністю артеріального тиску і іншими симптомами, а також вітальним страхом. Наші спостереження не розходяться з існуючим уявленням про даний синдром, як про психовегетативний, що має в собі компоненти психопатологічних (зазвичай емоційних) порушень. Вегетативна дистонія у поєднанні з астенічним синдромом зустрічалася у 34 хворих. Вочевидь, розлади вегетативної регуляції внаслідок ураження структур лімбіко-ретикулярного комплексу значно сприяють розвитку астенічного синдрому.

Вегетативна дистонія, як і астенічний синдром, була провідним синдромом у клінічній картині віддаленого періоду тільки легкої ЧМТ. Частка хворих із перенесеним забоєм головного мозку легкого ступеня становила 30,2%. Пацієнтів із перенесеним струсом головного мозку було вдвічі більше (69,8%), ніж осіб із забоєм головного мозку легкого ступеня.

Синдром вегетосудинної дистонії найчастіше зустрічався у пацієнтів із давністю травми від 1 до 5 років (табл. 1).

Синдром вегетосудинної дистонії незначно переважав у осіб чоловічої статі (53,5%) і частіше зустрічався в осіб у віці 40-49 років і до 30 років (37,2% і 30.2% відповідно).

Результати дослідження вмісту нуклеїнових кислот, СМ, L-аргініну, активності нуклеаз, ПОЛ в сироватці крові та вмісту нітратів у сечі здорових осіб та хворих із домінуючим синдромом вегетосудинної дистонії у віддаленому періоді ЧМТ представлені в таблиці 2.

Як видно із табл. 2, у хворих із синдромом вегетосудинної дистонії вірогідних змін ($p>0,05$) вмісту ДНК та активності лужних і кислих ДНК-аз у відношенні до обох контрольних груп не було. Кількість РНК у сироватці крові цих пацієнтів вірогідно ($p<0,05$) перевищувала в 1,2 та 1,1 раза показники I та II контрольних груп відповідно і становила в середньому 520,7±14,9 мг/л (табл. 2).

Активність лужних РНК-аз у периферичній крові хворих з синдромом вегетосудинної дистонії (15,08±0,50 мО/Мл) вірогідно ($p<0,05$) перевищувала (в 1,2 раза) показники I і II контрольних груп (табл. 2).

Як видно з табл. 2, активність кислих РНК-аз у периферичній крові хворих із вегетосудинною дистонією (16,61±0,46 мО/Мл) була достовірно ($p<0,05$) вищою (в 1,1 раза) від показників двох контрольних груп.

Як свідчить табл. 2, у периферичній крові хворих із вегетосудинною дистонією рівень ПОЛ, складаючи в середньому 0,109±0,009 ум. од., достовірно ($p<0,05$) перевищував параметри I (у 1,7 раза) і II (у 1,6 раза) контрольних груп.

У хворих з синдромом вегетосудинної дистонії кількість СМ в сироватці крові вірогідно ($p<0,05$) перевищувала показники обох контрольних груп (у 1,5 раза) та складала в середньому 0,426±0,026 ум. од. (див. табл. 2).

Вміст L-аргініну в крові хворих із синдромом вегетосудинної дистонії, складаючи в середньому 15,92±0,84 мкг/мл (табл. 2), був достовірно ($p<0,05$) нижчим (у 1,2 раза) від показників I і II груп контролю.

Як видно з табл. 2, у групі хворих із вегетосудинною дистонією вміст нітратів у сечі хворих, складаючи в середньому 1,036±0,215 мкмоль/л, істотно не перевищував значення, отримані у обох групах контролю ($p>0,05$).

Таким чином, отримані нами дані показують, що у хворих у віддаленому періоді ЧМТ із домінуючим синдромом вегетосудинної дистонії спостерігається достовірний ріст у сироватці крові РНК. Це, мабуть, можна пояснити тим, що вказаний післятравматичний синдром, в основному є наслідком легких ЧМТ, при яких відсутні виражені органічні ураження головного мозку.

Вірогідний ріст кількості РНК у всіх обстежених хворих дозволяє припустити ураження при травматичній хворобі головного мозку нейрональної цитоплазми, до складу якої входить РНК, без порушення цілісності ядра клітини при наслідках перенесеної легкої ЧМТ (достовірні зміни ДНК при синдромі вегетосудинної дистонії в порівнянні з групами контролю відсутні).

Очевидно, що внаслідок травматичного ушкодження головного мозку запускається каскад деструктивних процесів руйнації нейронів, що продовжується і після гострого клінічного періоду захворювання, та призводить до виникнення травматичної хвороби головного мозку.

Назагал відомо, що нуклеази є вкрай необхідними ферментами, без яких неможливий клітинний обмін нуклеїнових кислот, бо вони беруть участь як у розпаді останніх, так і в їх синтезі, що і пояснює, на нашу думку, аналогічну до нуклеїно-

Таблиця 1

Частота синдрому вегетосудинної дистонії з урахуванням тривалості віддаленого періоду ЧМТ

Давність травми	6 місяців–1 рік		1–5 років		5–10 років		10–20 років		20 і більше років		Всього	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Синдром вегето-судинної дистонії	4	9,3	19	44,2	10	23,3	6	13,9	4	9,3	43	100

Таблиця 2

Вміст ДНК, РНК, нуклеїнових кислот, ПОЛ, СМ, L-аргініну у венозній крові та нітратів у сечі хворих із синдромом вегетосудинної дистонії у віддаленому періоді ЧМТ та осіб груп контролю

Досліджуваний показник	Хворі з синдромом вегетосудинної дистонії	Контроль I	Контроль II
ДНК (мг/л)	4,20±0,29 $P_0>0,05$ $P_1>0,05$	3,63±0,15	3,69±0,19
РНК (мг/л)	520,7±14,9 $P_0<0,05$ $P_1<0,05$	423,6±15,8	462,7±19,2
Лужна ДНК-аза (мО/мл)	15,86±0,47 $P_0>0,05$ $P_1>0,05$	14,81±0,84	14,89±0,17
Лужна РНК-аза (мО/мл)	15,08±0,50 $P_0<0,05$ $P_1<0,05$	12,59±0,96	12,77±0,10
Кисла ДНК-аза (мО/мл)	14,11±0,45 $P_0>0,05$ $P_1>0,05$	13,19±0,71	12,44±0,13
Кисла РНК-аза (мО/мл)	16,61±0,46 $P_0<0,05$ $P_1<0,05$	14,60±0,81	14,79±0,26
ПОЛ (ум. од.)	0,109±0,009 $P_0<0,05$ $P_1<0,05$	0,065±0,006	0,067±0,003
СМ (ум. од.)	0,426±0,026 $P_0<0,05$ $P_1<0,05$	0,281±0,031	0,282±0,026
L-аргінін (мкг/мл)	15,92±0,84 $P_0<0,05$ $P_1<0,05$	19,15±0,52	19,19±0,29
Нітрати (мкмоль/л)	1,036±0,215 $P_0>0,05$ $P_1>0,05$	0,595±0,049	0,611±0,039

Примітка. P_0 – вірогідність відмінностей у порівнянні з групою контролю I; P_1 – вірогідність відмінностей у порівнянні з групою контролю II

вих кислот динаміку змін їхньої активності. Окрім цього, можна припустити, що виявлений нами ріст активності РНК-аз сироватки венозної крові у хворих із домінуючим посттравматичним синдромом вегетосудинної дистонії може свідчити про постійні репаративні процеси нейронального оновлення головного мозку внаслідок підвищення руйнації його клітин у відповідь на дію пошкоджуючих факторів.

Значне підвищення інтенсивності вільнорадикального окиснення може відігравати важливу роль у патогенезі деструктивних процесів і розвитку синдрому ендогенної інтоксикації при виникненні посттравматичних синдромів. Активація ПОЛ і накопичення проміжних продуктів обміну в клітинних мембранах призводить до зміни ліпід-білкової взаємодії в них з наступним порушенням процесів проникності і виходом продуктів метаболізму в екстрацелюлярний матрикс. У результаті вказаних процесів спостерігається прогресуючий розвиток поліорганної недостатності, що замикає порочне коло ендотоксикозу.

Підйом рівня СМ при синдромі вегетосудинної дистонії підтверджує наявність в обстежених хворих із травматичною хворобою головного мозку прогресуючих метаболічних порушень. Наші дані співпадають із даними різних авторів, які довели, що за ступенем вираженості синдрому ендогенної інтоксикації можна судити про важкість основного захворювання та прогнозувати його перебіг [6, 15].

За нашими даними дослідження СМ як показників ендогенної інтоксикації дозволить отримати додаткову інформацію про характер метаболічних порушень при домінуючому посттравматичному синдромі вегетосудинної дистонії та об'єктивно оцінити ступінь тяжкості травматичної хвороби.

Зниження вмісту L-аргініну при домінуючому післятравматичному синдромі вегетосудинної дистонії пов'язане з необхідністю синтезу більшої кількості, аніж у нормі, оксиду азоту, що при даній патології виступає як речовина, яка покращує мікроциркуляцію за рахунок розслаблення гладких м'язів мікросудин і покращання реологічних

властивостей крові – гальмуючи процеси агрегації і адгезії тромбоцитів. Відомо, що оксид азоту підвищує стійкість тканини головного мозку до ішемії. При виникненні гіпоксії нейронів головного мозку значна частина синтезованого з L-аргініну оксиду азоту накопичується саме в мозковій тканині [14], щоб забезпечити протекцію від наявної ішемізації, тому, при зменшеному вмісті амінокислоти L-аргініну в сироватці венозної крові рівень нітратів у сечі залишається незмінним у хворих із домінуючим післятравматичним синдромом вегетосудинної дистонії.

Висновок

Підсумовуючи результати проведених нами досліджень, можна зробити висновок, що при синдромі вегетосудинної дистонії поруч із клінічними проявами захворювання існують виражені порушення гомеостазу нуклеїнових кислот (високий вміст РНК при нормальному вмісті ДНК) і нуклеаз, обміну оксиду азоту (підвищення вмісту амінокислоти L-аргініну в сироватці венозної крові при нормальному рівні нітратів в сечі) та наявна ендогенна інтоксикація (підвищений рівень ПОЛ і СМ).

Перспективи подальших досліджень

Ми сподіваємося, що використання наведених нами алгоритмів діагностики синдрому вегетосудинної дистонії віддаленого періоду ЧМТ допоможе клініцистам у постановці адекватного діагнозу, а відтак і проведенні патогенетичної терапії з урахуванням його чільних клініко-біохімічних особливостей.

Література. 1.*Вейн М.А.* Вегетативные расстройства / М.А. Вейн. – М.: Медицина, 2003. – 746 с. 2.*Времеенко К.Н.* Протеолиз в норме и при патологи / Времеенко К.Н., Голобородько О.П., Кизим А.И. – К.: Здоров'я, 1988. – 198 с. 3.*Габриэлян Н.И.* Опыт использования показателей средних молекул и крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей / Н.И. Габриэлян, В.И. Липатова // Лабор. дело. – 1993. – № 3. – С. 138-140. 4.*Динамика* экскреции конечного продукта оксида азота нитрата с мочой при перитоните / П.П. Голиков, С.Б. Матвеев, Г.В. Пахомова [и др.] // Клин. лаб. диагностика. – 1999. - № 9. – С. 17-18. 5.Коновец В.М. Щелочная и кислая рибонуклеаза людей разного возраста / В.М. Коновец, А.П. Левицкий // Украинский биохимический журнал. – 1973. - № 4. – С. 21-22. 6.Корякина Е.В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений / Е.В. Корякина, С.В. Белова // Клиническая и лабораторная диагностика. — 2004. —№ 3. —С. 3 — 8. 7.Отдаленные последствия легких закрытых черепно-мозговых травм (частота, течение, критерии состояний компенсации и декомпенсации) / И.И. Шогам, М.С. Мелихов, Г.Ф. Череващенко [и др.] // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1991. - № 6. – С. 55-59. 8.Самойлюк О.И. Дезоксирибонуклеазы слюнных желез и плазмы: дис. … канд. мед. наук / О.И. Самойлюк. – К., 1979. – 250 с. 9.Современные аспекты диагностики и лечения нарушений венозного кровообращения / М.Я. Бердичевский, Г.Г. Музлаев, Д.В. Литвиненко [и др.] // Неврологический журнал. – 2004. - № 2. – С. 47-51. 10.Тимирбулатов Р.А. Метод повышения интенсивности свободнорадикального окисления липидсодержащих компонентов крови и его диагностическое значение / Р.А. Тимирбулатов, Е.И. Селезнев // Лаб. дело. – 1981. - №4. – С. 209-211. 11.Цанаев Р.Г. К вопросу о количественном спектрофотометрическом определении нуклеиновых кислот / Р.Г. Цанаев, Г.Г. Марков // Биохимия. – 1960. – Т. 25. - №1. – С. 151-159. 12.Черепно-мозкова травма: сучасні принципи невідкладної допомоги: [навч.-метод. посібник] / Є.Г. Педаченко, І.П. Шлапак, А.П. Гук, М.М Пилипенко. – К.: ВАРТА, 2007. – 312 с. 13.Чикина Э.С. Черепно-мозговые травмы: применение современных ноотропных препаратов в острый период и при лечении посттравматической энцефалопатии / Э.С. Чикина, В.В. Левин // Рус. врач. – 2005. - № 11. – С. 12-15. 14.Шаповал Л.Н. Роль оксида азота в нервном контроле функции кровообращения / Л.Н. Шаповал, В.Ф. Сагач // Архив клинической и экспериментальной медицины. - 2002. - Т. 11. - №1. - С. 39-44. 15.Clark W.R. Middle molecules and small-molecular-weight proteins in ESRD: Properties and strategies for their removal / W.R. Clark, J.F. Winchester // Adv. Ren. Replace Ther. – 2003. – Vol. 10, N 4. – P. 270–278. 16.King N. Emotional, neuropsychological and organic factors: their use in the prediction of persisting postcontussion symptoms after moderate and mild head injury / N. King // J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. – 1996. – Vjl. 61, N. 1. – P. 75-81. 17.Patten Y. Neurological Differential Diagnosis: An Illustrated Approach / Y. Patten. – Berlin: Springer-Verlag, 1992. – 292 p.

КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ ПРИ СИНДРОМЕ ВЕГЕТОСОСУДИСТОЙ ДИСТОНИИ ОТДАЛЕННОГО ПЕРИОДА ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

Б.В. Задорожная

Резюме. Приведены результаты исследования содержания нуклеиновых кислот, средних молекул (СМ), L-аргинина, активности нуклеаз, перекисного окисления липидов (ПОЛ) в сыворотке крови и содержания нитратов в моче больных в сосоставлении с клинической симптоматикой доминирующего синдрома вегетососудистой дистонии отдаленного периода черепно-мозговой травмы (ЧМТ).

Ключевые слова: отдаленный период ЧМТ, синдром вегетососудистой дистонии, нуклеиновые кислоты, нуклеазы, ПОЛ, СМ, оксид азота.

UDC 616.831-001-036.869-02:616.839-009.86]-07

CLINICO-BIOCHEMICAL COMPARISONS IN CASE OF VEGETO-VASCULAR DYSTONIA IN THE REMOTE PERIOD OF CRANIOCEREBRAL TRAUMA

B.V. Zadorozhna

Abstract. The results of investigation of nucleic acids content, middle mass molecules (MM), L-arginine, activity of nucleases, lipid peroxidation (LP) processes in the blood serum and nitrate concentration in patients' urine in comparison with clinical symptomology of the dominating syndrome of the vegeto-vascular dystonia in the remote period of craniocerebral trauma have been adduced in the article.

Key words: remote period of craniocerebral trauma, syndrome of vegeto-vascular dystonia, nucleic acids, nucleases, lipid peroxidation, middle mass molecules, nitric oxide.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Lviv)
79013, м. Львів, в. Карпінського, 3/5
067 711 31 31
E-mail: anzador@rambler.ru

Clin. and experim. pathol.- 2012.- Vol.11, №2(40).-P.45-48.

Надійшла до редакції 25.05.2012
Рецензент – проф. В. М. Пашковський
© Б.В.Задорожна, 2012

УДК 614.449:661.875

Р. Я. Іскра

Інститут біології тварин НААН, м.Київ

ФІЗІОЛОГО-БІОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЗМУ В САМЦІВ І САМОК ЩУРІВ ЗА ДІЇ ЦИТРАТУ НАНОХРОМУ

Ключові слова: *щурі, самці, вагітні самки, цитрат нанохрому.*

Резюме. *Досліджували вплив цитрату нанохрому, в дозі 10 мкг Cr^{3+}/кг маси тіла, на окремі метаболічні показники крові щурів різних статей. Встановлено, що за підвищеного рівня хрому в крові самців зростає кількість лейкоцитів, знижується вміст гемоглобіну і насичення трансферину та, на відміну від вагітних самок, підвищується загальна залізозв'язуюча здатність та активність лужної фосфатази.*

Вступ

Хром (Cr^{3+}) – незамінний мікроелемент для людини і тварин, необхідний для нормального метаболізму вуглеводів, білків і жирів [9]. Однак результати досліджень впливу хрому є неоднозначні, оскільки метаболічні ефекти залежать як від дози елемента, так і від форми його введення, зокрема не вивчені особливості впливу наночастинок хрому. Крім цього, експериментально підтверджені суттєві відмінності дії хрому на обмін речовин в організмі особин різної статі, що обумовлені різним гормональним фоном [5, 10], проте особливості впливу цитрату нанохрому не досліджені.

Мета дослідження

Вивчити вплив цитрату нанохрому на фізіолого-біохімічні показники крові, вміст окремих макроелементів та ліпідів у самців і вагітних самок.

Матеріал і методи

Дослідження проведені на 16 білих лабораторних щурах масою 180–200 г. Утримання тварин та всі маніпуляції проводилися відповідно до положень "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах", ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001р.). Вісім самців та стільки ж самок були розподілені на дві групи – контрольну і дослідну, по 4 тварини в кожній. Самці щурів дослідної групи з питною водою упродовж одного місяця отримували розчин цитрату нанохрому, з розрахунку 10 мкг Cr^{3+}/кг маси тіла. Самки щурів дослідної групи, за 10 днів до спаровування та упродовж 20 днів після нього, отримували аналогічний розчин цитрату нанохрому, який одержаний методом ерозійно вибухової нанотехнології [3]. Евтаназію дослідних тварин здійснювали під легким ефірним наркозом. У крові тварин за загальноприйнятими методиками визначали кількість клітин крові, вміст хрому, гемоглобіну, заліза сироватки крові, залізозв'язуючу здатність, насичення трансферину, вміст тригліцеролів, холестеролу, кальцію, фосфору та активність лужної фосфатази [1].

Обговорення результатів досліджень

У результаті проведених досліджень встановлено, що за умови випоювання щурам цитрату нанохрому вміст хрому підвищився в крові самок на 52,7%, самців – на 12,5%, що, очевидно, вплинуло на структурно – функціональну характеристику їх крові. Так, за дії цитрату нанохрому в самців дослідної групи зросла кількість лейкоцитів на 24,7 % (табл.). Незначний лейкоцитоз у самців, очевидно, є базовою захисною реакцією організму на введення нанохрому. У той же час у крові вагітних самок щурів дослідної групи кількість еритроцитів, як і у самців, не змінюється, проте кількість лейкоцитів – дещо знижується (табл.).

У вагітних самок контрольної групи виявлено дещо нижчий на 6,4 % вміст гемоглобіну, порівняно з самцями, а за дії цитрату нанохрому його вміст у самок вірогідно не змінюється. У той же час у самців, на тлі незмінного вмісту еритроцитів, за дії хрому вміст гемоглобіну зменшується на 15,3 % (табл.). Такий ефект може зумовлюватись пригнічувальною дією наночастинок хрому на синтез гемоглобіну. Оскільки відомо, що хром конкурує із залізом за місця зв'язування з трансферином, який транспортує залізо в крові до рецепторів на еритрокаріоцитах кіскового мозку, де і відбувається синтез гему. Таким чином, нанохром може певним чином впливати на забезпечення транспорту кисню до тканин.

Важливе значення для функціонування організму як самців, так і самок відіграє залізо сироватки крові (ЗС), яке умовно відповідає кількості заліза, зв'язаного з трансферином. Так, у дослід-

© *Р. Я. Іскра, 2012*

Таблиця

Метаболічні показники в організмі щурів за дії цитрату нанохрому в дозі 10 мкг Cr^{3+}/кг маси тіла (M±m, n=4)

Показник	Самки		Самці	
	К	Д	К	Д
Хром, мкг/л	0,55±0,084	0,84±0,030**	0,56±0,016	0,63±0,023*
Еритроцити, Т/л	5,75±0,12	5,56±0,12	5,77±0,26	5,83±0,21
Лейкоцити, Г/л	5,25±0,25	4,68±0,44	5,06±0,29	6,31±0,35*
Гемоглобін г/л	138,7±3,21	130,2±3,24	148,1±4,71	125,4±4,54**
Залізо сироватки крові (мкмоль/л)	25,6±0,57	23,7±1,27	28,3±1,14	30,4±1,36
Загальна залізозв'язуюча здатність (мкмоль/л)	43,8±2,67	34,9±2,15*	33,8±1,43	43,5±2,23**
Насичення трансферину, %	59,9±5,53	63,4±3,63	84,4±3,17	71,1±3,85*
Кальцій (ммоль/л)	2,57±0,125	2,62±0,118	2,37±0,125	2,32±0,063
Фосфор (ммоль/л)	2,85±0,155	2,83±0,285	3,27±0,373	3,45±0,417
Лужна фосфатаза (Е/л)	534,3±23,07	432,7±16,98**	653,2±20,76	802,6±47,41*
Тригліцероли (ммоль/л)	1,67±0,37	2,13±0,58	0,84±0,141	1,24±0,230
Холестерол (ммоль/л)	1,90±0,31	2,2±0,20	1,74±0,090	1,92±0,214

Примітка. Достовірність різниць показників порівняно до контролю: * - p<0,05; ** - p<0,025-0,01; *** - p<0,002-0,001

женнях встановлено, що у самок контрольної групи вміст ЗС на 9,5% нижчий, ніж у самців, а загальна залізозв'язуюча здатність сироватки (ЗЗЗС) на 29,6 % вища, що, очевидно свідчить про підвищення витрат заліза під час вагітності, що може створювати передумови до розвитку анемії.

За умови задавання вагітним самкам цитрату нанохрому вірогідно знижується ЗЗЗС на 20,3% та незначно – вміст ЗС на 7,4 %, проте дещо зростає на 5,8 % насичення трансферину. Наші дослідження підтверджують результати інших науковців, які показали, що рівень ЗС щурів та ЗЗЗС були знижені, відповідно на 28 і 11%, після щоденного прийому хрому (1 мг/кг) протягом 45 днів [4]. Зниження рівня ЗС та ЗЗЗС за дії нанохрому, очевидно, пояснюється конкуренцією хрому і заліза за сайти зв'язування з трансферином, що підтверджено у дослідженнях in vitro та in vivo [7].

У дослідженнях на самцях щурів за дії нанохрому нами встановлено зростання ЗЗЗС на 28,7% та зниження насичення трансферину на 15,8%. Механізм зростання ЗЗЗС у самців за дії хрому мало з'ясований, що, очевидно, вимагає додаткових досліджень. Проте, отримані результати підтверджують дані інших авторів, які виявили незначне зниження насичення трансферину залізом у крові чоловіків, яким додавали піколінат хрому [5].

Важливе значення для формування кісткової тканини щурів мають кальцій, фосфор та лужна фосфатаза. У наших дослідженнях не виявлено суттєвої різниці вмісту кальцію та фосфору в крові щурів за дії цитрату нанохрому. Проте, активність лужної фосфатази за дії нанохрому в крові самок зменшувалася на 19,0%, що, очевидно, зумовлено її високою активністю в кістковій тканині, що обґрунтовано посиленим формуванням кісткового матриксу як в матері, так і в плода. Зменшення активності ензиму в крові, можливо, пояснюється позитивним впливом цитрату нанохрому на регуляцію активності остеобластів, стабілізацію їхніх мембран, отже, синтез глікопротеїнів і колагену, що відповідно знижує вихід цього ензиму в кров [2].

У той же час у самців щурів за дії цитрату нанохрому активність лужної фосфатази, на відміну від самок, зростає на 22,9 %, що, можливо, пояснюється виходом його з остеобластів унаслідок їх руйнування та виділенням ензиму в кров. Тому, можливо, підвищення біохімічної активності лужної фосфатази у самців розглядається як прояв неспецифічної захисної пристосувальної реакції, спрямованої на нівелювання впливу цитрату нанохрому в дозі 10 мкг Cr^{3+}/кг.

Ліпідний обмін у самців і самок щурів має певні відмінності, оскільки під час вагітності підвищується концентрація ліпідних фракцій, що пов'язується з підвищеним їх синтезом унаслідок гіперінсулінізму та пригніченням активності ліпази під впливом гіперестрогенемії [8]. Дані літератури підтверджують результати проведених нами досліджень, в яких виявлено, що в крові самок контрольної групи значно вищий вміст тригліцеролів (на 98,8 %) та холестеролу (на 9,2 %), ніж у самців. За дії цитрату нанохрому в крові самок і самців виявлено зростання рівня тригліцеролів відповідно на 27,5% і 47,6% та холестеролу – на 15,8% і 10,3 %. Слід відмітити, що різними авторами отримано суперечливі результати впливу добавок хрому на показники ліпідного профілю [6], що можуть відображати вікові та аліментарні

відмінності впливу та забезпечення хрому в організмі. Цілком можливо, що лише організми з недостатнім споживанням хрому після його добавок, будуть отримувати позитивний вплив на ліпідний профіль крові.

Висновок

Таким чином, одержані результати щодо впливу цитрату нанохрому в дозі 10 мкг Cr^{3+}/кг на різні ланки обміну речовин у самок і самців, свідчать про різну ефективність дії та фізіологічний рівень досліджуваних метаболітів в їх організмі. Виявлено, що за підвищеного рівня хрому в крові самців зросла кількість лейкоцитів, знизився вміст гемоглобіну і насичення трансферину, та, на відміну від вагітних самок, підвищилася загальна залізозв'язуюча здатність і активність лужної фосфатази.

Перспективи подальших досліджень

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні впливу цитрату нанохрому на метаболізм в організмі щурів в інших дозах.

Література. 1.*Довідник:* Фізіолого-біохімічні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині / [Влізло В.В., Федорук Р.С., Макар І.А. та ін.] – Львів: видавництво «ВМС», 2004. – 399 с. 2.*Моравська О.В.* Зміни вмісту кальцію, фосфору та активності лужної фосфатази у крові ембріонів і гусенят залежно від рівня вітамінів А, D_3, Е в раціоні гусей у репродуктивний період / О.В.Моравська, С.О. Вовк // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2010. – № 2. – С.36–40. 3.*Патент 29856 UA.* МПК (2006): B01J 13/00, B82B 3/00. Спосіб отримання аквахелатів нанометалів «Ерозійно-вибухова нанотехнологія отримання аквахелатів нанометалів» / Косінов М. В., Каплуненко В. Г. – Опубл. 25.01.2008; Бюл. № 2/2008. 4.Ani M. The effect of chromium on parameters related to iron metabolism / M.Ani, A.A. Moshtaghie // Biological Trace Element Research. –1992. – V. 32. – P. 57–64. 5.Campbell W.W. Chromium picolinate supplementation and resistive training by older men: effects on iron-status and hematologic indexes / W.W.Campbell, J.L.Beard, L.J.Joseph et al. // Am J Clin Nutr. – 1997. –V. 66 (4). – P. 944–949. 6.Kobla H.V. Chromium, exercise, and body composition / H.V.Kobla, S.L. Volpe // Crit Rev Food Sci Nutr. – 2000. – V. 40(4). – P. 291–308. 7.Moshtaghie A.A. Comparative binding study of aluminum and chromium to human transferring / A.A.Moshtaghie, M.Ani, M.R. Bazrafshan // Biol Trace Elem Res. – 1992. –V.32. – P.39–46. 8.Sutter-Dub M. Th. Glucose metabolism in the female rat adipocyte: lipid synthesis from glucose during pregnancy and progesterone treatment / M.Sutter-Dub, Th., A.Sfaxi, P. Strozza // J Endocrinol May. – 1983. – V. **97 – P.**207–212. 9.Vincent J.B. The Nutritional Biochemistry of Chromium (III) – Department of Chemistry The University of Alabama Tuscaloosa, USA, 2007. – 277 p. 10.Volpe S. L. Effect of chromium supplementation and exercise on body composition, resting metabolic rate and selected biochemical parameters in moderately obese women following an exercise program / S. L.Volpe, H.W.Huang, K.Larpadisorn, I.I.Lesser // *J Am Coll Nutr* August. – 2001. – V. 20, N.4. – P.293–306.

ФИЗИОЛОГО-БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА У САМЦОВ И САМОК КРЫС ПРИ ДЕЙСТВИИ ЦИТРАТА НАНОХРОМА

Р. Я. Искра

Резюме. Исследовали влияние цитрата нанохрома, в дозе 10 мкг Cr^{3+}/кг, на отдельные метаболические показатели крови крыс разных полов. Установлено, что при повышенном уровне хрома в крови самцов растет количество лейкоцитов, снижается содержание гемоглобина и насыщение трансферрина и, в отличие от беременных самок, повышается общая железосвязывающая способность и активность щелочной фосфатазы.

Ключевые слова: крысы, самцы, беременные самки, цитрат нанохрома.

UDC 614.449:661.875

PHYSIOLOGICO-BIOCHEMICAL PECULIARITIES OF METABOLISM IN MALES AND FEMALES UNDER THE ACTION OF CITRATE NANOCHROMIUM

R. Ja. Iskra

Abstract. The effect of citrate nanochromium in doses of 10 mg Cr^{3+}/kg body weight, on some metabolic parameters of rats blood of different sexes was studied. It has been established that in case of an increased level of chrome in the blood of males the number of leukocytes grows, the hemoglobin content and transferrin saturation decrease and in contrast to the pregnant females the total ironcombining capasity and the alkaline phosphatase activity increase.

Key words: rats, males, pregnant females, citrate nanochromium.

Institute of Biology of Animals of NAAS
E-mail: iskra_r@ukr.net

Clin. and experim. pathol.- 2012.- Vol.11, №2(40).-P.49-51.

Надійшла до редакції 25.05.2012
Рецензент – проф. В. І. Швець
© Р. Я. Іскра, 2012

УДК 616.831 – 036.865 (477)

А. Г. Кириченко

Український НДІ
медико-соціальних проблем
інвалідності, м. Дніпропетровськ

ДИНАМІКА ПЕРВИННОЇ ІНВАЛІДНОСТІ ПРАЦЕЗДАТНОГО НАСЕЛЕННЯ УКРАЇНИ

Ключові слова: *первинна інвалідність, хвороби системи кровобігу, цереброваскулярні захворювання.*

Резюме. *Вивчено показники поширеності та інвалідності дорослого населення України за 2010 рік унаслідок цереброваскулярних захворювань. Проаналізовано динаміку первинної інвалідності дорослого населення працездатного віку за період 2001 - 2010 роки. Визначено регіональні відмінності показників поширеності та інвалідності від хвороб системи кровообігу та цереброваскулярних захворювань.*

Вступ

Підвищена увага світової спільноти до проблем інвалідності та інвалідів є стимулом для розробки нових підходів до їх вирішення, що ґрунтуються на позиціях загальної Декларації про права інвалідів та Стандартних правилах забезпечення рівних можливостей для інвалідів, прийнятих ООН, з врахуванням зростаючого в суспільстві розуміння необхідності інтеграції інвалідів у суспільство, включення їх до нормального соціального життя, що набуває особливого значення для осіб працездатного віку [2].

За оцінками експертів ООН, інваліди становлять у середньому 10% від усього населення планети (при коливаннях цього показника від 1% до 27% у різних країнах); це обумовлює зниження трудових ресурсів країни, певні економічні збитки, які з одного боку, дають недовиробництво матеріальних цінностей непрацездатними громадянами, з іншого боку – збитки, що пов'язані з витратами на їх утримання, включаючи виплати певних коштів на відновне або підтримуюче лікування та на засоби, необхідні для догляду за ними [1,3]. У зв'язку з цим у більшості розвинених країн розробляються різноманітні програми та методи пом'якшення наслідків чи попередження цієї проблеми.

Мета дослідження

Вивчити медико-соціальні аспекти первинної інвалідності дорослого населення в працездатному віці в Україні протягом 2010 року внаслідок це ребро-васкулярних захворювань (ЦВЗ).

Матеріал і методи

Матеріалами дослідження була державна статистична звітність медико-соціальних експертних комісій України за формою №14 «Звіт про заподій інвалідності, показання до медичної та соціально-трудової реабілітації за рік» за 2010 рік з усіх адміністративних територій та в цілому по Україні. Проведено математичну обробку даних з розрахунками інтенсивних показників первинної інвалідності на 10 тисяч дорослого населення в працездатному віці, екстенсивних показників розподілу первинної інвалідності.

Обговорення результатів дослідження

Встановлено, що в структурі первинної інвалідності населення працездатного віку (ПІПВ) внаслідок нервових хвороб найбільшу питому вагу мають ЦВЗ (44,2 %) проти наслідків черепно – мозкових травм (ЧМТ), вертеброгених ураженнь, інфекційно-алергічних захворюваннь (35,5%), що в першу чергу характеризує стресовий фактор як патогенетичний чинник розвитку захворювання.

Показник первинної інвалідності дорослого населення внаслідок ЦВЗ за останнє десятиріччя в середньому становив 12,2 на 10 тис. нас., у 2010 році в порівнянні з 2001 роком він знизився на 23,8% та становить сьогодні 11,2 на 10 тис. нас. Найвищі рангові місця за рівнем первинної інвалідності дорослого населення щодо цієї патології за вказаний термін посідали Київ (18,7), Севастополь (17,6), Миколаївська (16,3); найнижчі – Закарпатська (7,9), Тернопільська (9,3), Херсонська області (9,6 на 10 тис. нас.). Найбільше зростання даного показника за десятиріччя спостерігалось у Тернопільській (97,8%), Закарпатській областях (43,8%); найсуттєвіше зменшення – у АР Крим (57,9%), Києві (47,5%) та Львівському регіоні (34,9%).

У 2010 році поширеність хвороб системи кровообігу, в тому числі ЦВЗ, серед всього населення України склала 57211,9, із найвищими рівнями в Севастополі – 71683,2 й Полтавській області – 68163,5, та найнижчими – у Львівському – 43154,9 та Рівненському регіонах – 46223,8 на

© *А.Г. Кириченко, 2012*

100 тис. нас. Захворюваність в цілому по Україні дорівнює 5219,6, в той час як у Харківській – 8736,2 (вища на 67,4%), а у Запорізькій – 3092,5 (нижча на 68,8%).

В Україні у 2010 році кількість дорослих (18 років і старше), які мають хвороби системи кровообігу склали близько 25,9 млн. осіб, тобто 57,0% населення, із них працездатного 9,46 млн. осіб. Найбільш поширена артеріальна гіпертензія (АГ) (12,1 млн. чоловік; працездатного віку – 5,2 млн. осіб). Зареєстровано 8843165 випадків ішемічної хвороби серця (ІХС), 50004 – інфарктів міокарда (ІМ) та 106427 – інсультів (відповідно серед працездатних: 2580814, 15510 і 26105).

За даними статистичної звітності у 2010 році вищі рангові місця за рівнем первинної інвалідності дорослого населення внаслідок хвороб системи кровообігу, в тому числі ЦВЗ, посідали Севастополь (17,6), Вінницька (16,0), Черкаська (14,6); нижчі – Херсонська й Донецька (по 8,5), Кіровоградська (8,6 на 10 тис. нас.) області. Щодо рівня інвалідності дорослого населення України з цією патологією у 2010 році відносний ризик зростання був високим у Севастополі (1,6), Вінницькій (1,4), Миколаївській, Черкаській, Чернігівській (по 1,3) областях.

Хвороби системи кровообігу є провідною причиною інвалідності та смертності населення працездатного віку. У 2010 році серед працездатних вперше виявлено 1173892 випадків цієї патології, що на 8,3% більше, ніж у 2000 році. Поширеність хвороб системи кровообігу за період 2000-2010 роки зросла на 54,4%. Спостерігаються значні коливання її показника: у Чернівецькій та Закарпатській областях в 1,5 та 1,3 раза вищий середнього, а в Житомирській і Запорізькій – в 1,4 раза менший.

Показник первинної інвалідності населення працездатного віку внаслідок хвороб системи кровообігу за останнє десятиріччя в середньому становив 11,1 на 10 тис. нас., у 2010 році в порівнянні з 2001 роком він не змінився та складає сьогодні 10,5 на 10 тис. нас. Найвищі рангові місця за рівнем первинної інвалідності за даний період посідали Чернівецька (13,9), Миколаївська (13,5), Вінницька (13,4) області; найнижчі – Севастополь (7,2), Сумський, Херсонський та Кіровоградський (по 8,8 на 10 тис. нас.) регіони. Найбільше зростання цього показника за вказаний період спостерігалось у Закарпатській (63,6%), Полтавській (38,9%), Запорізькій і Харківській (по 24,1%) областях; найсуттєвіше зменшення – у АР Крим (31,3%), Львівському (29,7%) та Кіровоградському (23,9%) регіонах.

Показники поширеності та захворюваності хворобами системи кровообігу у 2010 році є значними (36,5% та 51,0%), серед яких при ГХ – 43,0% та 56,0%, ІХС – 29,1% та 44,3% ЦВЗ – 21,1% та 33,9%, ІМ – по 31,0%. Найбільшу питому вагу в поширеності та захворюваності хвороб системи кровообігу серед працездатних має гіпертонічна хвороба серця (55,0% та 45,6% відповідно). Найвищі рангові місця за рівнем поширеності хвороб системи кровообігу посідали: Чернівецька (52377,6), Закарпатська (47054,0) й Вінницька (42347,8); за рівнем захворюваності – Харківська (6804,4), Івано-Франківська (5987,7) та Чернівецька області (5246,0 на 100 тис. нас.).

За даними статистичної звітності у 2010 році перші рангові місця за рівнем первинної інвалідності населення у працездатному віці внаслідок хвороб системи кровообігу займали Вінницька (13,3), Полтавська (13,2), Миколаївська (13,1); останні – Кіровоградська (6,7), Сумська (8,2) області та Севастополь (7,3 на 10 тис. нас.). Щодо рівня інвалідності працездатного населення України у 2010 році відносний ризик зростання цього показника високий у Вінницькій, Полтавській (по 1,3), Миколаївській та Чернівецькій (по 1,2) областях.

Моніторинг первинної інвалідності населення України дозволяє виділити регіони, що потребують підсиленої уваги різних спеціалістів до ранньої діагностики та лікування хвороб, підвищення якості диспансерного нагляду хворих.

У перелічених вище регіонах при плануванні заходів з профілактики інвалідності при захворюваннях нервової системи особливу увагу необхідно приділяти етіопатогенетичним чинникам, своєчасній діагностиці, профілактиці та застосуванню ефективного лікування, удосконаленню медичної допомоги на всіх етапах її надання, в тому числі відновному лікуванню та реабілітації хворих з хворобами системи кровобігу, особливо з гострим порушенням мозкового кровобігу. Для планування, організації та реалізації заходів з реабілітації інвалідів визначена реабілітаційна технологія, яка містить певні складові або послідовні етапи: експертно-реабілітаційна діагностика, визначення реабілітаційного потенціалу та прогнозу, потреби в різних видах реабілітації, формування клініко-реабілітаційних груп, проведення медико-соціальної експертизи, складання індивідуальних програм реабілітації, її реалізація та оцінка ефективності проведеної реабілітації. Вирішальним фактором, що обумовлює функціонування системи реабілітації інвалідів, є об'єктивна реальність існування потреби інвалідів в різних видах реабілітації. Їх багатоаспектність визначає системний характер цих потреб та необхідність участі в їх наданні різноманітних

інституцій медичної, професійної, соціальної спрямованості.

Для того, щоб розробити адекватну і найбільш ефективну стратегію і тактику соціального захисту, забезпечення медико-соціальною, експертною і реабілітаційною допомогою осіб з обмеженими фізичними можливостями, профілактики інвалідності, необхідне детальне соціолого-гігієнічне дослідження причин і факторів, які впливають на інвалідизацію населення, з урахуванням бар'єрів, що перешкоджають відновленню здоров'я.

Висновок

Таким чином, виявлені соціально-гігієнічні особливості динаміки первинної інвалідності населення працездатного віку внаслідок цереброваскулярних захворюваннь обгрунтовують подальше проведення комплексного дослідження по визначенню можливих чинників причинно-слідчого звязку захворюваності та інвалідності.

Перспективи подальших досліджень

Розробка ефективної реабілітаційної технології, зокрема експертно-реабілітаційної діагностики, визначення реабілітаційного прогнозу, потреби в різних видах реабілітації, формування клініко-реабілітаційних груп, оцінка ефективності проведеної реабілітації.

Література. 1. Основні показники інвалідності та діяльності медико-соціальних експертних комісій України за 2010 рік / Під. ред. Марунича В.В.: Аналітико-інформаційний довідник. – Дніпропетровськ, "Пороги", 2007. – 98 с. 2. Міщенко Т.С. Аналіз розповсюдженості, захворюваності та смертності від цереброваскулярних захворювань в Україні [Текст] / Т.С. Міщенко, Є.В. Лекомцева // Матеріали І національного конгресу "Інсульт та судинно-мозкові захворювання". – Київ. – 2006. – 13-14. 3. Основні показники інвалідності та діяльності медико-соціальних експертних комісій України за 2009 рік: [Текст] / В.В. Марунич, А. В. Іпатов, Ю. І. Коробкін та ін.]; під ред. В. М. Князевича. – Д. : Пороги, 2011. – 128 с.

ДИНАМИКА ПЕРВИЧНОЙ ИНВАЛИДНОСТИ ТРУДОСПОСОБНОГО НАСЕЛЕНИЯ УКРАИНЫ

А.Г.Кириченко

Резюме. Изучены показатели распространенности и инвалидности взрослого населения Украины за 2010 год вследствие цереброваскулярных заболеваний. Проанализировано динамику первичной инвалидности взрослого населения трудоспособного возраста за период 2001 -2010 г. Установлены региональные различия показателей распространенности и инвалидности вследствие болезней системы кровообращения и цереброваскулярных заболеваний.

Ключовые слова: первичная инвалидность, болезни системы кровообращения, цереброваскулярные заболевания.
UDC 616.831 – 036.865 (477)

DYNAMICS OF PRIMARY DISABILITY OF ABLE BODIED POPULATION IN UKRAINE

A. H. Kyrychenko

Purpose. The study of medical and social aspects of primary disability among working age adults as a result of cerebrovascular diseases in Ukraine in 2010.

Methods. The thesis analyses the state of statistical reports of medical and social expert commissions from all administrative regions of Ukraine for 2010. The method of mathematical data-intensive calculation is applied. The calculations deal with primary disability indicators and their extensive distribution. The audience under investigation – 10,000 of working age adults.

Results. It has been established that among nerve diseases, cerebrovascular ones take the top place (44.2%) in the structure of working age population with primary disability. The average rate for the last decade amounts up to 12.2 per 10,000 people. In 2010 the prevalence of circulatory system diseases, including cerebrovascular diseases, ranged up to 57211.9 per 100,000 of entire Ukrainian population. In 2010, the number of adults having circulatory system diseases amounted to 25.9 million, 9.46 million of them are considered to be working age people. The year 2010 identified 1, 173,892 cases of this pathology among working age population, and it's 8.3% higher than in 2000. Prevalence of circulatory system diseases has increased by 54.4% for the decade period. The average primary disability disease indicator of working age people was 11.1 per 10,000 people. Prevalence and incidence indicators of circulatory system diseases are considerable: 36.5% and 51.0% accordingly. Those include hypertension disease– 43.0% and 56.0%; coronary artery disease – 29.1% and 44.3%; cerebrovascular disease – 21.1% and 33.9%; myocardial infarction – 31.0% and 31.0%. Monitoring the ratio of Ukrainian population with primary disability makes it possible to highlight the regions which crucially need dispensary observation improvements.

Conclusion. The thesis reveals the factors which foster the dynamics of primary disability among working age population. The prevalence of circulatory system and cerebrovascular diseases is conditioned by the identified social and hygienic features.

Key words: primary disability, circular system diseases, cerebrovascular diseases.

Ukrainian SRY of State Medico-Social Problem of Disability (Dnipropetrovsk)

Clin. and experim. pathol.- 2012.- Vol.11, №2(40).-P.52-54.

Надійшла до редакції 25.05.2012
Рецензент – проф. О.Ю. Поліщук

© А.Г. Кириченко, 2012

УДК 616.12-008.331.1+616.379-008.64]-074:577.115:612.017.1

О. М. Ковальова
О. А. Кочубєй

Харківський національний медичний університет

ОНКОСТАТИН М, ІНТЕРЛЕЙКІН-6 ТА ЛІПІДНИЙ ПРОФІЛЬ У ПАЦІЄНТІВ ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ З СУПУТНІМ ПРЕДІАБЕТОМ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

Ключові слова: *онкостатин М, інтерлейкін-6, ліпіди, предіабет, цукровий діабет II типу, гіпертонічна хвороба.*

Резюме. *У хворих на гіпертонічну хворобу залежно від наявності в них супутнього предіабету або цукрового діабету II типу вивчено рівень прозапальних цитокінів онкостатину М, інтерлейкіну-6 у взаємозв'язку з параметрами ліпідного метаболізму. За отриманими результатами можно зробити висновок - рівень онкостатину М та ІЛ-6 підвищується у хворих на ГХ, що свідчить про те, що гемодинамічний стрес, спричинений підвищеним рівнем АТ є достатнім стимулом зростання секреції даних цитокінів. Виявлено достовірні щільні взаємозв'язки між онкостатином М, ІЛ-6 та параметрами ліпідного метаболізму у хворих на гіпертонічну хворобу з предіабетом, що є ще одним підтвердженням клінічного значення даного патологічного стану та обґрунтовує необхідність скринінгу пацієнтів з прихованими порушеннями вуглеводного обміну.*

Вступ

Серцево-судинні захворювання, основою яких є підвищення артеріального тиску (АТ) посідають перше місце серед причин загальної смертності населення [1]. Зниження серцево-судинної захворюваності набуває великого значення для галузі практичної охорони здоров'я, а рання діагностика таких факторів ризику, як гіпертонічна хвороба (ГХ), порушення вуглеводного обміну, цукровий діабет II типу (ЦД II типу), дисліпідемія, надмірна маса тіла й ожиріння можливо стануть провідними засобами її вирішення.

При супутньому перебігу ГХ та ЦД II типу поряд з порушенням вуглеводного обміну, для більшості хворих, характерним є порушення ліпідного обміну. Основними характеристиками дисліпідемії, що є типовою для ГХ та ЦД II типу, є підвищення плазматичного рівню тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), зниження рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) та виражений підйом і тривале збереження постпрандільної гіперліпідемії в порівнянні з нормотензивними пацієнтами [2].

Останніми роками з'являються повідомлення щодо можливості залучення прозапальних цитокінів до патогенезу глюкометаболічних порушень та дисліпідемії, в тому числі, і у хворих ГХ та ЦД II типу [3].

Мета дослідження

Вивчити рівень прозапальних цитокінів онкостатину М, інтерлейкіну-6 у взаємозв'язку з параметрами ліпідного метаболізму у хворих на ГХ залежно від наявності у них супутнього предіабету або цукрового діабету II типу.

© *О. М. Ковальова, О. А. Кочубєй, 2012*

Матеріал і методи

Обстежено 94 хворих на ГХ, які проходили обстеження у Харківському міському центрі діагностики і лікування артеріальної гіпертензії на базі терапевтичного відділення міської клінічної лікарні № 11 м. Харкова.

Верифікацію діагнозу ГХ проводили на підставі перегляду рекомендацій Європейського товариства гіпертензії (ESH) по веденню артеріальної гіпертензії (2009) [4]. Діагноз ЦД II типу та предіабету, що включає в себе гіперглікемію натще та порушення толерантності до глюкози, встановлювали за критеріями ВООЗ [5].

Критеріями виключення хворих із дослідження були: симптоматичний характер АГ; наявність супутньої ендокринної, аутоімунної, ниркової та онкологічної патології; загострення хронічних запальних процесів чи наявність гострих запальних захворювань, гострого інфаркту міокарда чи інсульту, гострої ліво- чи правошлуночкової недостатності; набутих вад серця; травматичних ушкоджень центральної нервової системи; супутніх психічних захворювань, алкоголізму, наркоманії; дифузних захворювань сполучної тканини; а також хронічної серцевої недостатності II Б -III стадії.

Кров на біохімічні та імуноферментні дослідження забирали із кубітальної вени вранці натще, після 8-14-годинного голодування.

Вміст загального холестерину (ЗХС), фракцій ліпопротеїдів та ТГ визначалися ферментативним методом з використанням стандартних наборів. Рівень ХС ЛПНЩ та холестерину ліпопро-

теїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) розраховували за формулами [6]: ХСЛПДНЩ (ммоль/л)=ТГ/5; ХСЛПНЩ (ммоль/л)=ЗХС - (ХСЛПВЩ+ ХСЛПДНЩ).

Коефіцієнт атерогенності плазми (КА) розраховували за формулою: КА= (ЗХС- ХСЛПВЩ) / ХСЛПВЩ.

Для визначення рівня онкостатину М та ІЛ-6 був застосований імуноферментний метод з використанням набору реагентів RayBio® Human Oncostatin M ELISA Kit (ELH-OSM-001), RayBiotech, Inc. та набір реагентів ІНТЕРЛЕЙКІН-6-ІФА-БЕСТ (А-8768), («Вектор-Бест» Росія). Згідно нормативам використаної методики, рівень ІЛ-6 в плазмі крові здорових осіб коливається від 1 до 2 пг/мл.

Статистичний аналіз даних проводили методами параметричної та непараметричної статистики. У вибірках з непараметричним розподілом даних результати представлені у вигляді Me (Q_{25}-Q_{75}), де Me - медіана (50-й процентіль), Q_{25} та Q_{75} - 25-й і 75-й процентілі відповідно (верхній і нижній квартилі). Для порівняння результатів використовували критерій Вілкоксона; критерії Колмогорова-Смірнова і Манна-Уїтні, медіанний тест. Для оцінки міри залежності використовували коефіцієнт рангової кореляції Спірмена. Нульову гіпотезу відкидали при рівні достовірності ($p<0,05$).

Обговорення результатів дослідження

Розвитку явного ЦД II типу передують приховані зміни вуглеводного обміну, що отримали назву «прediабет»–гіперглікемія натще та порушення толерантності до вуглеводів. На сучасному етапі прediабету надається особливого діагностичного та прогностичного значення, оскільки він є предиктором розвитку не тільки власне ЦД II типу, але й низки серцево-судинних захворювань [2].

Тому у нашому клінічному дослідженні, хворих на ГХ було розподілено на 3 групи залежно від наявності порушень вуглеводного обміну у вигляді прediабету та ЦД II типу. До 1 групи увійшли 30 хворих (31,9 %) на ГХ без глюкометаболічних порушень (рівень глюкози в плазмі крові натще < 6,1 ммоль/л ; та рівень глюкози через 2 годин після навантажувальної проби <7,8 ммоль/л за результатом перорального глюкозо-толерантного тесту (ПГТТ), із яких 14 (46 %) чоловіків та 16 (54 %) жінок. Вік обстежених хворих даної групи коливався від 40 до 69 років, медіана становить 57,50 років. До 2 групи включено 34 хворих (36,2 %) на ГХ з прediабетом (рівень глюкози натще ≥6,1 ммоль/л, але ≤6,9 ммоль/л; та рівень глюкози через 2 годин після навантажувальної проби <7,8 ммоль/л за результатом ПГТТ або рівень глюкози натще <7,0 ммоль/л; та рівень глюкози через 2 годин після навантажувальної проби ≥7,8 ммоль/л але <11,1 ммоль/л за результатом ПГТТ), із яких 14 (41 %) чоловіків та 20 (59 %) жінок. Вік обстежених хворих коливався від 46 до 69 років, медіана становить 56,00 років. 3 групу склали 30 хворих (31,9 %) на ГХ з супутнім ЦД II типу (рівень глюкози натще ≥ 7,0 ммоль/л ; після 2 годин ≥ 11,1 ммоль/л). Вік обстежених хворих, із яких 11 (37 %) чоловіків та 19 (63 %) жінок, коливався від 52 до 69 років. Медіана становить 61,87.

Надмірна маса тіла та ожиріння вважаються важливими факторами ризику розвитку як ГХ, так і ЦД II типу. Наявність ожиріння тісно пов'язана з формуванням дисліпідемії та активацією запального компоненту імунної реакції при цих захворюваннях [7]. У зв'язку з цим, ми проаналізували антропометричні показники в групах пацієнтів, порівняльну характеристику яких наведено у таблиці 1.

Зіставлення антропометричних показників у групах порівняння показало, що пацієнти на ГХ з супутнім прediабетом характеризувалися достовірно вищими показниками маси тіла, ІМТ, ОТ, ОС в порівнянні з хворими на ГХ без супутніх порушень вуглеводного обміну та в порівнянні з хворими на ГХ, що асоційована з ЦД II типу. У подальшому ми проаналізували абсолютну та відносну кількість пацієнтів із нормальною чи надмірною масою тіла, та також, з наявністю ожиріння різних ступенів (табл. 2).

У результаті встановлено, що у 1-й групі більшість пацієнтів мали надмірну (43 %) та нормальну масу тіла (30 %), і незначний відсоток ожиріння 1-го ступеня (14 %), 2-го ступеня (11 %), 3-го ступеня (2 %). Щодо 2-ї групи на ГХ з прediабетом, то у більшості випадках з однаковою частотою встановлено ожиріння 2-го ступеню та надмірну масу тіла (35 % в обох випадках), в той час, як ожиріння 2-го ступеню мало місце у 24 % хворих, а ожиріння 3-го ступеню – лише у 6 %. У 3-й групі на ГХ з супутнім ЦД II типу переважали пацієнти з надмірною масою тіла (54 %) і ожирінням 1-го ступеню (40 %), нормальну масу тіла та ожиріння 2-го ступеню з'ясовано лише у 3% хворих (в обох випадках).

За даними різних досліджень, приблизно в половини хворих на ГХ спостерігаються порушення ліпідного обміну, часта асоціація яких може бути пов'язана, як з випадковим сполученням цих широко розповсюджених факторів ризику, так і з загальними для обох захворювань метаболічними порушеннями, що лежать у основі їх розвитку. Існують дані щодо щільного взаємозв'язку дисліпідемії та інсулінорезистентності (ІР). Так, вважається, що механізми ІР можуть бути задіяними до розвитку і дисліпідемії, і ГХ. За умов наявності ІР у жировій тканині відбуваєть-

Таблиця 1

Характеристика обстежених за антропометричними показниками, Me (Q_{25}-Q_{75})

Група / Показник	Пацієнти на ГХ, n=30	Пацієнти на ГХ та прediабетом, n=34	Пацієнти на ГХ та ЦД II типу, n=30	p (Kruskal-Wallis ANOVA)
Маса тіла, кг	78,50 (52-138)	92,00 (66-125)	82,50 (56-120)	0,002
Зріст, м	1,71 (1,62-1,75)	1,67 (1,6-1,73)	1,62 (1,58-1,72)	0,0001
ОТ, см	94 (84-105)	107 (98-112)	101 (91-108)	0,0002
ОС, см	103 (98-109,5)	112 (106-124)	105,5 (102-109)	0,00001
ОТ/ОС,	0,91 (0,85-0,95),	0,92 (0,90-0,96),	0,94 (0,9-0,98)	0,0001
ІМТ, кг/м^2	26,09 (24,86-30,82)	32,89 (29,01-36,26)	29,50 (26,30-33,46	0,00001

Таблиця 2

Розподіл обстежених залежно від наявності і ступеню ожиріння

Група / Показник		Хворі на ГХ, n=30	Хворі на ГХ з прediабетом, n=34	Хворі на ГХ з ЦД II типу, n=30
		абс. /%	абс. /%	абс. /%
Нормальна маса тіла		9/30	0/0	1/3
Надмірна маса тіла		13/43	12/35	16/54
Ожиріння	1 ступеню	4/14	8/24	12/40
	2 ступеню	3/11	12/35	1/3
	3 ступеню	1/2	2/6	0/0

Таблиця 3

Характеристика обстежених за показниками ліпідного метаболізму, рівнем онкостатину М, ІЛ-6, Me (Q_{25}-Q_{75})

Група / Показник	Пацієнти з ГХ, n=30	Пацієнти з ГХ та прediабетом, n=34	Пацієнти з ГХ та ЦД II типу, n=30	p (Kruskal-Wallis ANOVA)
ЗХС, ммоль/л	5,67 (4,95-7,11)	5,02 (4,63-6,00)	4,81 (4,15-5,28)	0,001
ТГ, ммоль/л	2,75 (2,56-3,01)	2,48 (2,35-2,88)	1,06 (0,72-1,34)	0,0001
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,98 (0,83-1,35)	1,14 (0,95-1,35)	1,27 (1,16-1,39)	0,002
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,51 (2,77-4,54)	3,15 (2,3-3,77)	3,04 (2,55-3,44)	0,0299
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	1,25 (1,16-1,36)	1,13 (1,07-1,31)	0,48 (0,33-0,61)	0,0001
КА	4,57 (3,86-5,51)	4,26 (3,03-4,88)	2,79 (2,40-3,21)	0,0001
Онкостатин М (пкг/мл)	28,42 (17,56-42,77)	25,65 (17,65-30,65)	10,45 (9,16-11,34)	<0,001
ІЛ-6 (пкг/мл)	18,81 (13,14-26,69)	13,94 (11,00-16,94)	7,53 (6,93-9,86)	<0,001

ся посилений ліполіз та зростання доставки вільних жирних кислот до печінки, що є причиною виникнення дисліпідемії, а саме підвищується продукція ХС ЛПНЩ, ТГ та знижується вміст ХС ЛПВЩ [8]. Результати порівняльної характеристики показників ліпідного обміну в пацієнтів на ГХ залежно від наявності в них порушень вуглеводного обміну наведено в табл. 3.

За нашими результатами у пацієнтів хворих на ГХ 1-ї групи виявлено максимальне зростання рівню ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДЩ, КА та зниження рівню ХС ЛПВЩ. Це може підтверджувати припущення про пряме чи опосередковане залучення дисліпідемії до механізмів підвищення АТ та до розвитку ГХ. Так, гіперхолестеринемія та дисліпідемія можуть безпосередньо впливати на тонус периферичних судин, та відповідно на рівень АТ. Крім того, існують докази щодо ролі ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ у формуванні ендотеліальної дисфункції, при окисненні яких вивільняється велика кількість активних субстанцій – фактор некрозу пухлин-α, інтерлейкіни, фактори росту, тощо. В умовах ліпідного навантаження ці процеси набувають патологічного характеру, сприяють розвитку ендотеліальної дисфункції, що у підсумку призводить до порушення синтезу NO, зростанню продукції ендотеліну-1 та вазоконстрікції [8].

У нашому дослідженні ми простежили за деякими з цих активних субстанцій, а саме - вміст двох представників сімейства інтерлейкіну-6: онкостатину М та ІЛ-6 у гіпертензивних пацієнтів залежно від наявності в них порушень вуглеводного метаболізму – прediабету чи ЦД II типу (табл. 3).

ІЛ-6 є плейотропним цитокіном, що продукується більшістю клітин імунної системи, і є найбільш відомим завдяки своїм запальним та імунним функціям, що включає стимуляцію гострофазових запальних протеїнів та диференціа-

цію В-клітин. У додаток до цього, ІЛ-6 продукується преадипоцитами, адипоцитами та макрофагами адипозної тканини, де він стимулює ліполіз, пригнічує активність ліпопротеїнліпази та є антагоністом інсулін-стимульованого засвоєння глюкози. Серед його метаболічних ефектів, ІЛ-6 пригнічує викид адипонектину, інсулін-сенситивного адипокіну, чий циркулюючий рівень зменшується в інсулінорезистентних хворих з ожирінням [9]. Нами встановлено підвищення рівню ІЛ-6 у пацієнтів ГХ, що сполучена з прediабетом чи ЦД ІІ типу порівняно зі здоровими особами. Отримані результати підтверджують існуючі дані щодо того, що підвищений рівень ІЛ-6 у сироватці крові асоціюється зі зростанням кардіоваскулярного ризику в хворих з ожирінням та ЦД ІІ типу [10,11]. Інсулін, ключовий регулятор метаболізму глюкози і ліпідів, підвищує викид ІЛ-6 з адипоцитів людини та 3Т3-L1 клітин, однак точні механізми цієї дії досі залишаються не зовсім зрозумілими [12,13].

Секреція ІЛ-6 визначається інтенсивністю стимулу. Так, секреція ІЛ-6 помірно підвищується при активній діяльності скелетних м'язів, при хронічному слабко вираженому запальному процесі, що є характерним для ожиріння, метаболічного синдрому, ЦД ІІ типу, та максимально стимульована при гостро вираженій запальній реакція, як наприклад при сепсисі [14]. Можливо, гемодинамічний стрес є подібним інтенсивним стимулом, що посилю гіперпродукцію ІЛ-6, як це показано у нашому дослідженні.

Циркулюючий рівень ІЛ-6 та рівень в адипозній тканині є хронічно підвищеним при ожирінні та корелює з гіпертригліцеридемією натще, плазматичним рівнем вільних жирних кислот й системною ІР у людини [15]. У нашому дослідженні отримано подібні результати, а саме: достовірні кореляційні зв'язки між ІЛ-6 та ТГ натще (R=0,433; p=0,021), крім того, ІЛ-6 корелював із рівнем ЗХС (R=0,697; p=3,81E-05), ХС ЛПНЩ (R=0,644; p=0,0002), ХС ЛПДНЩ (R=0,429; p=0,023), КА (R=0,402; p=0,038) в групі хворих на ГХ, що супроводжується прediабетом. В 1 групі хворих ГХ та у 3 групі хворих ГХ з ЦД ІІ типу кореляційні зв'язки між рівнем ІЛ-6 та параметрами ліпідного метаболізму виявилися недостовірними.

Онкостатин М – член сімейства цитокіну ІЛ-6, фізіологічна та патофізіологічна роль якого неоднозначна та продовжує вивчатися у експериментальних та клінічних дослідженнях. Рівень онкостатину М у пацієнтів ГХ, які включені в наше дослідження, характеризувався максимальними величинами у хворих 1-ї групи з незначним зниженням у пацієнтів 2-ї групи хворих ГХ з прediабетом та більш вираженим – у хворих ГХ з ЦД ІІ типу. За результатами кореляційного аналізу з розрахунком коефіцієнтів кореляції Спірмена нами встановлено наявність позитивного зв'язку між рівнем онкостатину М та рівнем ЗХС (R=0,719; p=1,65E-05), ТГ (R=0,380; p=0,046), ХС ЛПНЩ (R=0,719; p=1,65E-05).

Загалом, члени сімейства ІЛ-6 вважаються прозапальними цитокінами, що власне і пояснює зростання його рівню у хворих на ГХ. Однак останніми роками з'являються все більше повідомлень щодо протизапальних властивостей представників даного сімейства інтерлейкінів [16]. Крім того, є експериментальні свідчення щодо здатності онкостатину М модулювати ліпідний метаболізм. При дослідженні in vivo активності онкостатину М в експериментальних тварин встановлено його вплив на експресію рецепторів ХС ЛПНЩ у печінці. До цього дослідження включили хом'яків з експериментальною дисліпідемією, при введенні онкостатину М яким спостерігалося зниження рівня ТГ та ХС ЛПНЩ [17].

Таким чином, онкостатин М та ІЛ-6 відносяться до одного суперсімейства цитокіну ІЛ-6, в нашому дослідженні виявлено їх подібну активність у хворих ГХ, залежно від наявності в них глюкометаболічних порушень, що підтверджено достовірними взаємозв'язками між їх рівнями у всіх групах, що аналізувалися: онкостатин М vs ІЛ-6 (R=0,523; p=0,0001) у 1-й групі хворих на ГХ, онкостатин М vs ІЛ-6 (R=0,807; p=2,18E-07) у 2-й групі хворих ГХ з прediабетом, онкостатин М vs ІЛ-6 (R=0,614; p=0,002) у 3-й групи хворих ГХ з ЦД ІІ типу.

Висновки

1. Рівень онкостатину М та ІЛ-6 підвищується у хворих ГХ, що свідчить про те, що гемодинамічний стрес, спричинений підвищеним рівнем АТ є достатнім стимулом зростання секреції даних цитокінів.

2. Перебіг ГХ супроводжується дисліпідемією, що характеризується підвищенням рівню ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ і зниженням рівню ХС ЛПВЩ, що було найбільш вираженим у хворих ГХ 1 групи.

3. Виявлено достовірні щільні взаємозв'язки між онкостатином М, ІЛ-6 та параметрами ліпідного метаболізму (ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ) у хворих ГХ з прediабетом, що є ще одним підтвердженням клінічного значення даного патологічного стану та обґрунтовує необхідність скринінгу пацієнтів з прихованими порушеннями вуглеводного обміну.

Перспективи подальших досліджень

Буде продовжено вивчення параметрів ліпідного метаболізму у хворих на ГХ залежно від супутньої патології.

Література. 1.*Артеріальна гіпертензія*. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах (2012 рік) / Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів // Артеріальна гіпертензія. – 2012. – №1(21). – С.96–152. 2.*Colwell J. A.* Type 2 Diabetes, Pre–Diabetes, and the Metabolic Syndrome / J. A. Colwell. // *JAMA*. – 2011. – Vol. 306(2). – P.215. 3.Esposito K. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress / K. Esposito, F. Nappo, R. Marfella, [et al.] // Circulation. – 2002. – Vol.106. – P.2067–2072. 4.Mancia G. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document / G.Mancia, S.Laurent, E.Agabiti – Rosei [et al.] // J. Hypertension. – 2009. –Vol.27. – P. 2121–2158. 5.World Health Organization. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia: Report of a WHO/IDF Consultation. Geneva, World Health Org.,2006. 6.Friedewald W.T. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without the use of the ultracentrifuge / W.T. Friedewald, R.I. Levy, D.S. Fredrickson // Clin. Chem. – 1972. – Vol.18. – P.449–502. 7.Pradhan A. Obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes: inflammatory basis of glucose metabolic disorders / A. Pradhan // Nutr Rev. – 2007. – Vol.65. – P.S152–S156. 8.Безродная Л.В. Артериальная гипертензия и дислипидемия / Л.В. Безродная // Здоров'я України. – 2007. – №8. – С.28–29. 9.LaPensee CR. Insulin Stimulates Interleukin–6 Expression and Release in LS14 Human Adipocytes through Multiple Signaling Pathways / CR LaPensee, ER. Hugo, N. Ben–Jonathan // Endocrinology. – 2008. – Vol.149(11). – P.5415–5422. 10.Fontana L. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans / L. Fontana, JC Eagon, ME Trujillo, [et al.] // Diabetes. – 2007. – Vol.56. – P.1010–1013. 11.Yudkin JS. 2003 Adipose tissue, insulin action and vascular disease: inflammatory signals / L. Fontana // Int J Obes Relat Metab Disord. – 2003. – Vol.27(Suppl 3). – P.S25–S28. 12.Vicennati V. Hormonal regulation of interleukin–6 production in human adipocytes V Vicennati, A Vottero, C Friedman, DA Papanicolaou // Int J Obes Relat Metab Disord. – 2002. – Vol.26. – P.905–911. 13.Fasshauer M. Interleukin (IL)–6 mRNA expression is stimulated by insulin, isoproterenol, tumour necrosis factor, growth hormone, and IL–6 in 3T3–L1 adipocytes / M Fasshauer, J Klein, U Lossner, R Paschke // Horm Metab Res. – 2003. – Vol.35. – P.147–152. 14.Nieto–Vazquez I. Dual role of interleukin–6 in regulating insulin sensitivity in murine skeletal muscle / I. Nieto–Vazquez, S. Fernõndez–Veledo, C. de Alvaro, M. Lorenzo // Diabetes. – 2008. – Vol.57. – P.3211–3221. 15.Trujillo M. Interleukin–6 Regulates Human Adipose Tissue Lipid Metabolism and Leptin Production *in Vitro* / M. Trujillo, S. Sullivan, I. Harten // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2004. – Vol.89(11). – P.5577–5582. 16.Miyaoka Y. Oncostatin M Inhibits Adipogenesis through the RAS/ERK and STAT5 Signaling Pathways / Y. Miyaoka, M Tanaka, T. Naiki, A. Miyajima // The J of Biological Chemistry. – 2006. – Vol.281, No. 4. – P.37913–37920. 17.Zhou Y. Transcriptional Activation of Hepatic ACSL3 and ACSL5 by Oncostatin M Reduces Hypertriglyceridemia Through Enhanced –Oxidation / Y. Zhou, P. Abidi, A. Kim, [et al.] // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2007. – Vol.27. – P.2198–2205.

ОНКОСТАТИН М, ИНТЕРЛЕЙКИН-6 И ЛИПИДНЫЙ ПРОФИЛЬ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ, СОПУТСТВУЮЩИМ ПРЕДИАБЕТОМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

О. Н. Ковалева, О. А. Кочубей

Резюме. У больных гипертонической болезнью в зависимости от наличия у них сопутствующего предиабета или сахарного диабета 2 типа изучен уровень провоспалительных цитокинов онкостатина М, интерлейкина-6 во взаимосвязи с параметрами липидного метаболизма. Согласно полученных результатов можно сделать вывод, что течение гипертонической болезни сопровождается дислипидемией, и характеризуется повышением уровня общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой плотности и снижением уровня холестерина липопротеидов высокой плотности, что было наиболее выраженным у больных гипертонической болезнью. Обнаружены достоверные взаимосвязи между онкостатином М, ИЛ-6 и параметрами липидного метаболизма у больных гипертонической болезнью с предиабетом, что является еще одним подтверждением клинического значения данного патологического состояния и обосновывает необходимость скрининга пациентов со скрытыми нарушениями углеводного обмена.

Ключевые слова: онкостатин М, интерлейкин-6, липиды, предиабет, сахарный диабет II типа, гипертоническая болезнь.

UDC 616.12-008.331.1+616.379-008.64]-074:577.115:612.017.1

ONCOSTATIN M, INTERLEUKIN-6 AND LIPID PROFILE IN PATIENTS WITH HYPERTENSIVE DISEASE, CONCOMITANT PREDIABETES AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

O. M. Kovalyova, O. A. Kochubei

Abstract. The levels of inflammatory cytokines oncostatin M and interleukin-6 in correlation with the parameters of lipid metabolism were studied in patients with hypertension depending on prediabetes or type 2 diabetes mellitus presence. According to the obtained results, one can draw a conclusion that hypertension is accompanied by dyslipidemia and characterized by increased levels of total cholesterol, triglyceride, low-density lipoprotein-cholesterol and decreased levels of lipoprotein-cholesterol of high density, that was mostly expressed in patients with hypertension. Significant positive relationships between oncostatin M, interleukin-6 and parameters of lipid metabolism were revealed in patients with hypertension and prediabetes, that is one more confirmation of the clinical significance of this pathological condition and substantiates the need for screening of patients with masked disorders of carbohydrate metabolism.

Key words: oncostatin M, interleukin-6, lipids, prediabetes, type 2 diabetes mellitus, essential hypertension.

National Medical University (Kharkiv)
Ukraine, 61022, Kharkiv, avenue Lenina-4
Tel.: (095)7990890; e-mail oksanakochubey@mail.ru

Clin. and experim. pathol.- 2012.- Vol.11, №2(40).-P.55-59.

Надійшла до редакції 25.05.2012
Рецензент – проф. І. А. Плеш
© О. М. Ковальова, О. А. Кочубей, 2012

УДК 615.28:576.871.252.:542.6

Ю. В. Кордон

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

ВПЛИВ НЕСПРИЯТЛИВИХ ФАКТОРІВ НА ПРОТИМІКРОБНУ АКТИВНІСТЬ АНТИСЕПТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

Ключові слова: *антисептики, декаметоксин, горостен®, мірамістин, хлоргексидину біглюконат.*

Резюме. *У роботі наведені результати дослідження протимікробної активності антисептичних препаратів у різних фізико-хімічних умовах (pH середовища, білкове, мікробне навантаження).*

Вступ

Боротьба з госпітальними інфекціями в сучасних умовах набула особливого значення. Внутрішньолікарняні інфекційні ускладнення стали реєструватися в хірургічних стаціонарах, клініках внутрішніх хвороб. Враховуючи високі економічні і фінансові матеріальні затрати на лікування цих хворих, підвищення рівня летальності, стає зрозумілим, значення профілактики цієї патології і увага до неї в нашій країні і за кордоном. На особливу увагу заслуговують заходи по розриву шляхів розповсюдження клінічних штамів в лікувальних закладах, із застосуванням антисептичних препаратів [1,2].

У вітчизняних та зарубіжних джерелах наукової літератури з питань етіології, методів і засобів їх профілактики і лікування доведено, що потреба в ефективних антисептичних препаратах обумовлена, значною мірою, утворенням резистентних штамів збудників, швидким розповсюдженням їх в стаціонарах [2,7,8].

Аналіз даних літератури засвідчив, що одним із найістотніших факторів розповсюдження клінічних штамів у медичних закладах, а також інфікування хворих, є шкіра рук медичного персоналу і пацієнтів. У медичних працівників встановлено носійство на шкірі рук умовно-патогенних ентеробактерій, псевдомонад, дріжджоподібних грибів роду Candida, резистентних штамів стафілокока. Лише незначна кількість медпрацівників дотримуються застережень стосовно заходів по деконтамінації шкіри рук антисептичними препаратами [2].

Велика кількість препаратів, які застосовують з метою антисептичної обробки шкіри, не вирішує проблем знезараження шкіри. В арсеналі медичних антимікробних засобів відсутні препарати, які відповідали б усім сучасним вимогам до шкірних антисептиків.

Антисептичні засоби належать до різних речовин, які суттєво відрізняються хімічною будовою, фізичними, фармакологічними, антимікробними властивостями. Вони позитивно характеризуються протимікробною дією на різні мікроорганізми (бактерії, віруси, гриби). Вивчення антисептичних препаратів у несприятливих умовах для мікроорганізмів повніше розкриває протимікробну активність цих лікарських засобів [1,5-8].

Життєдіяльність мікроорганізмів цілком залежить від впливу чинників зовнішнього середовища, в якому вони знаходяться. Знання характеру впливу тих чи інших факторів оточуючого середовища на мікробну клітину мають виключно практичне значення, оскільки дозволяють регулювати життєдіяльність мікроорганізмів з урахуванням доцільності для людини: сприяти розвитку мікробів у біотехнологічних процесах, чи згубно впливати на хвороботворні види в процесі профілактики і лікування інфекційних захворювань [1,3,4].

Мета дослідження

Дослідити вплив pH, білкового та мікробного навантаження на активність антисептичних препаратів. Оцінити переваги або недоліки досліджуваних антимікробних препаратів, визначити доцільність їх подальшого застосування.

Матеріал і методи

Для дослідження були взяті 4 антисептичні препарати горостен®, декаметоксин (ДК), мірамістин (МР) та хлоргексидину біглюконат (ХГ).

Антимікробну активність препаратів в умовах різної концентрації іонів водню визначали на середовищах із pH 7,2; 6,0; 8,0. Паралельно вивчали контроль росту тест-культур на цих середовищах без додавання препарату. Вивчення антимікробних властивостей проводили методом послідовних серійних розведень.

Протимікробну активність декаметоксину та антибактеріальних препаратів вивчали при додаванні в поживне середовище 5%, 10% сироватки крові. Визначали кратність зміни активності препарату до контролю.

© *Ю.В.Кордон, 2012*

Залежність антимікробної активності та властивостей препарату від дози мікроорганізмів вивчали шляхом додавання дози інокулята тест-мікроорганізму, яка збільшувалась. У дослідах використовували мікробне навантаження 10^3; 10^6; 10^9 КУО/мл. Паралельно ставили контролі стерильності середовища, контроль росту культури, контроль досліджуваного препарату.

При проведенні досліджень, використовували клінічні штами золотистого стафілококу, виділені від хворих із гнійно-запальними захворюваннями, а також музейні культури мікроорганізмів (S.aureus ATCC 25923, E.coli ATCC 25922, C.albicans CCM 885, P.aeruginosa ATCC 27853).

Обговорення результатів дослідження

Коливання pH біологічних рідин у фізіологічних межах впливають на активність антимікробних препаратів, що підтверджено багатьма дослідженнями. Концентрація водневих іонів обумовлює ступінь іонізації середовища і впливає на швидкість і силу дії препаратів на мікробну клітину [4].

Здорова шкіра має pH у межах 5,4-5,7, обумовлений наявністю молочної кислоти в поверхневому ліпідному шарі. Під час гігієнічного миття з милом pH шкіри підвищується 6,0-7,2 і повертається до природних показників через 25-120 хв.

Виходячи з цих даних було цікавим дослідити активність антисептичних препаратів у слабколужному (pH 8,0) і слабкокислому (pH 6,0) середовищах на клінічних штамах стафілокока (табл.).

Встановлено, що в слабкокислому (pH 6,0) та слабколужному (pH 8,0) середовищах досліджувані антимікробні препарати (горостен®, ДКМ, МР, ХГ) зберігали високу антистафілококову активність щодо клінічних штамів мікроорганізмів, виділених від хворих.

Виходячи з отриманих даних, можна зробити висновок, що антимікробний препарат горостен® на основі декаметоксину не змінював або помірно підвищував біологічну активність щодо клінічних штамів стафілококу в слабколужному середовищі, однак простежувалась тенденція до помірного зменшення чутливості виділених мікроорганізмів до дії препаратів у кислому середовищі.

Необхідно відзначити, що концентрації антисептичних препаратів у лікарських засобах у багато разів переважають МБцК, які встановлено нами за допомогою мікробіологічних досліджень відносно клінічних штамів стафілокока.

Відомо, що при зменшенні кислотності шкіри подовжується час виживання умовно-патогенних алохтонних мікроорганізмів, викликаючи тимчасові або постійні дисбіози шкіри. Найчастіше подібні зміни виникають у медпрацівників, які часто проводять гігієнічну обробку шкіри з використанням звичайних мил, антисептиків. Істотно припустити, що при застосуванні на «лужну» шкіру антимікробні препарати внаслідок власного pH сприяють підвищенню кислотності шкіри і відновлюють один з факторів неспецифічної резистентності.

Важливою властивістю антимікробних препаратів (антибіотики, антисептики) є їх здатність зберігати протимікробну дію в біологічних рідинах організму людини. Протимікробна активність антибіотиків, антисептиків може інактивуватися білками крові, ферментами [3].

Для всебічного вивчення властивостей ДКМ, горостену®, МР, ХГ було проведено визначення МБцК (мінімальна бактерицидна концентрація) цих засобів щодо клінічних полірезистентних штамів стафілокока на МПБ (м'ясо-пептонному бульйоні) у присутності 5%, 10% сироватки крові.

Результати дослідження протимікробної дії антимікробних препаратів у поживному середовищі з 5%, 10% сироватки крові наведено на рис.

Як видно з даних рис., додавання 5% сироватки крові в МПБ, супроводжувалося збільшенням МБцК досліджуваних препаратів (ДКМ, горостену®, МР, ХГ) у 2 рази, щодо клінічних штамів золотистого стафілокока, а 10% сироватки крові сприяло збільшенню МБцК у порівнянні з контролем у 4 рази.

Таблиця

Бактерицидна активність горостену®, декаметоксину, мірамістину, хлоргексидину біглюконату щодо клінічних штамів золотистого стафілокока при зміні концентрації іонів водню середовища (M±m, мкг/мл)

Антисептичні препарати	МПБ з pH 7,2 (контроль)	МПБ з pH 6,0 (дослід)	МПБ з pH 8,0 (дослід)
1	2	3	4
	МБцК, мкг/мл		
Горостен®	5,92±4,03	11,77±7,70	3,57±2,20
Декаметоксин	1,45±0,66	1,92±0,81	1,02±0,52
Мірамістин	23,04±14,46	45,69±27,62	40,29±25,252
Хлоргексидину біглюконат	9,7±7,8	18,15±11,98	22,06±17,10

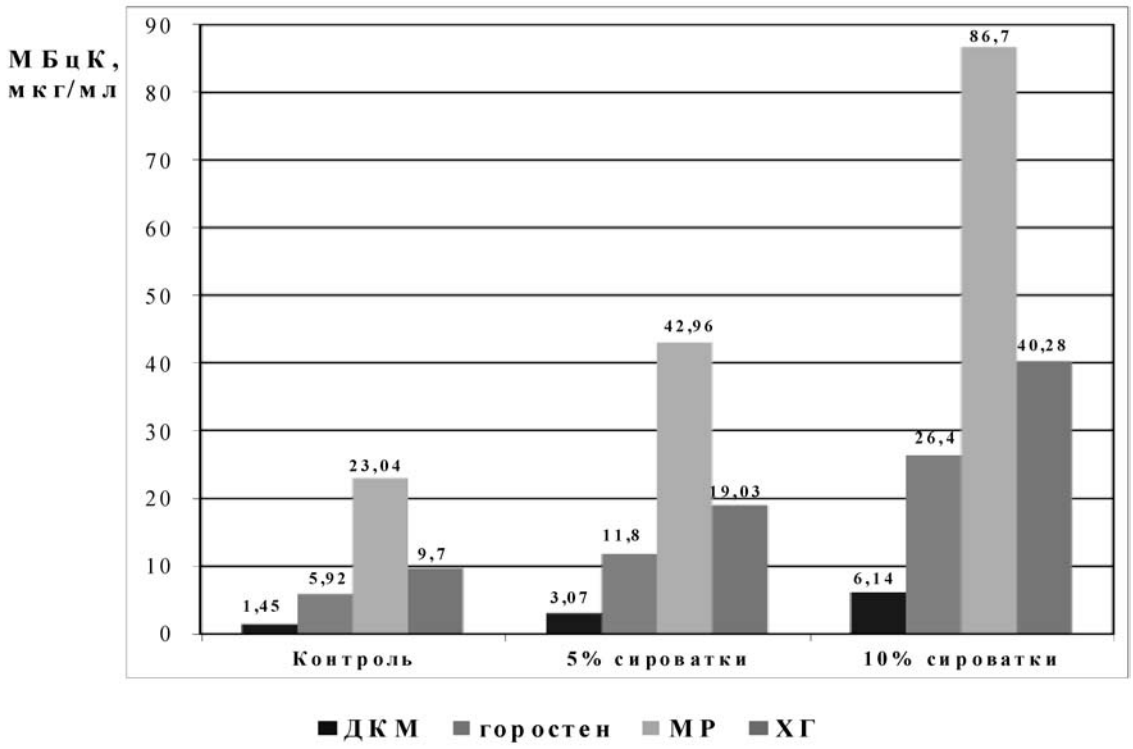

Рис. Характеристика середніх статистичних показників МБцК антимікробних препаратів щодо клінічних штамів стафілокока в присутності сироватки крові (мкг/мл)

Збільшення вмісту білків сироватки в поживному середовищі та біологічних рідинах може супроводжуватися подальшою інактивацією протимікробних властивостей досліджуваних препаратів. Але слід відмітити, що ДКМ, горостен®, МР, ХГ зберігали на достатньо високому рівні бактерицидну дію щодо клінічних штамів золотистого стафілокока.

Залежність біологічної активності антимікробних сполук від кількості мікроорганізмів знаходиться у зворотній пропорції і пояснюється зменшенням кількості вільних молекул, діючих центрів активної сполуки в умовах насиченого мікроорганізмами субстрату. Здатність резистентних бактерій синтезувати ферменти, що руйнують антимікробні речовини, призводять в умовах збільшення інокуляту до накопичення ферменту в дозах, які можуть значно послабити активність антимікробного засобу.

У процесі вивчення посівної дози тест-мікроорганізмів на антимікробну активність антисептичних препаратів, результати дослідження дозволяють стверджувати, що в міру зростання кількості бактерій в інокуляті відбувалося зменшення чутливості тест-мікроорганізмів до антимікробних препаратів. Однак суттєво посівна доза тест-мікроорганізмів не вплинула на протимікробну активність.

При кількості КУО 10^3 в 1 мл МБцК у присутності антимікробного препарату ДКМ становила 0,24 мкг/мл для S. aureus ATCC 25923. Для штаму E. coli ATCC 25922 бактерицидна концентрація відповідала 7,8 мкг/мл. При мікробному навантаженні 10^6 МБцК декаметоксину для цих штамів несуттєво змінилась і дорівнювала 1,95 мкг/мл і 15,6 мкг/мл відповідно. Для псевдомонад МБсК (мінімальна бактеріостатична концентрація) становила 62,5 мкг/мл.

При мікробному навантаженні до 10^6 в 1 мл найбільш чутливими до препарату ДКМ виявився S. aureus ATCC 25923, МБсК для якого відповідала 0,24 мкг/мл, а бактерицидна 0,97мкг/мл. Для ешерихій МБсК декаметоксину знаходилась у межах 7,8 мкг/мл, а бактерицидна становила 15,6 мкг/мл. Препарат ДКМ затримував ріст P. aeruginosa ATCC 27853, для якої МБсК становила 62,5 мкг/мл, МБцК – 125 мкг/мл.

При мікробному навантаженні 10^9 чутливими залишалися стафілококи. Для них МБсК ДКМ становила 1,95 мкг/мл, а МБцК 3,9 мкг/мл відповідно. Ешерихії були рівномірно чутливими до ДКМ. При кількості бактерій 10^9 в 1 млМБсК ДКМ складала – 15,6 мкг/мл, а МБцК відповідала 31,25 мкг/мл. У псевдомонад бактеріостатична концентрація була 125 мкг/мл, а бактерицидна дорівнювала 250 мкг/мл.

Музейний штам C. albicans CCM 885 виявляв досить високу чутливість до ДКМ. При мікробному навантаженні 10^3 і 10^6 в 1 мл мікроорганізмів МБсК і МБцК ДКМ не змінювались і становили

1,95 мкг/мл і 3,9 мкг/мл відповідно. Мікробне навантаження 10^9 дещо знизило чутливість C. albicans ССМ 885, але все ж таки активність ДКМ була на досить високому рівні, МБсК дорівнювала 3,9 мкг/мл, а МБцК - 7,8 мкг/мл.

Аналізуючи результати дослідження антимікробного препарату горостену®, вірогідним є те, що при зміні мікробного навантаження, препарат був досить активним щодо досліджуваних музейних штамів мікроорганізмів. Бактерицидні концентрації для музейних штамів при мікробному навантаженні 10^6 збільшувалися вдвічі порівняно з МБцК горостену® при мікробному навантаженні 10^3 КОУ в 1 мл.

При збільшенні навантаження до 10^9 КОУ в 1 мл найбільшу чутливість виявив штам S. aureus АТСС 25923, МБцК горостену® для якого становила 7,8 мкг/мл, дещо менш чутливими були C. albicans ССМ 885 і E. coli АТСС 25922, МБцК для яких була 15,6 мкг/мл і 62,5 мкг/мл відповідно. Найбільш стійкою виявилась P. aeruginosa АТСС 27853, яка гинула при концентрації горостену® 250 мкг/мл.

Порівнюючи результати дослідження, чутливість музейних тест-штамів мікроорганізмів до препаратів мірамістину та хлоргекидину біглюконату залежно від мікробного навантаження слід відмітити, що збільшення величини інокуляту в досліді призводило до рівномірного зменшення чутливості мікроорганізмів у присутності препарату.

Вивчення активності препаратів МР та ХГ при мікробному навантаженні 10^3, 10^6 та 10^9 КУО/мл характеризується зниженням антимікробної дії в цілому у 2-4 рази. Таку тенденцію спостерігали як для МБсК, так і для МБцК.

Висновки

1. При дослідженні антисептичних препаратів при різному мікробному навантаженні, активність препаратів суттєво не змінювалася щодо всіх тест-штамів мікроорганізмів. Слід відмітити, що антимікробна активність препаратів ДКМ та горостену® щодо музейних штамів бактерій залишалась високою.

2. Одержані результати вивчення чутливості полірезистентних штамів стафілокока до антимікробних препаратів дозволяють характеризувати їх як засоби з високою протимікробною дією в слабкокислому та слабколужному поживних середовищах.

3. Дослідження активності препаратів в різних фізико-хімічних умовах (pH середовища, білкове, мікробне навантаження) продемонструвало, що ці антисептичні препарати зберігають свою активність в концентраціях, запропонованих для застосування, що гарантує швидкий і надійний антимікробний ефект при використанні їх для гігієнічної антисептики.

Перспективи подальших досліджень

Буде продовжено вивчення впливу різних факторів на активність антисептичних препаратів. Оцінити переваги або недоліки досліджуваних антимікробних препаратів, визначити доцільність їх подальшого застосування.

Література. 1. *Протимікробна* дія та біологічна активність антисептика декаметоксину і деяких хінолінів / В. М. Бойко, О. К. Стукан, Д. В. Палій [та ін.] // Biomedical and biosocial anthropology. - 2010. - № 15. - С. 51-57. 2. Кампф Г. Гигиена рук в здравоохранении: [пер. с немецкого] / Гюнтер Кампф. - Київ : «Здоров'я», 2005. - 304 с. 3. Коваленко І. М. Вплив несприятливих умов на протимікробні властивості декаметоксину / І. М. Коваленко // Вісник Вінницького державного медичного університету . - 2009. - Т. 13, № 1/2. - С. 272–273. 4. Коваленко І. М. Вплив зміни pH середовища на протимікробні властивості декаметоксину / І. М. Коваленко // XIV університетська науково-практична конф. молодих вчених та фахівців, м. Вінниця : тези доповідей. - 2008. - С. 49-50. 5. Ковальчук В. П. Характеристика арсеналу антисептичних засобів, зареєстрованих в Україні / В. П. Ковальчук // Biomedical and biosocial anthropology.- 2006. - № 6. - С. 71-76. 6. Новий препарат горостен® для гігієнічної антисептики рук / Г. К. Палій, І. М. Вовк, В. П. Ковальчук [та ін.] // Biomedical and biosocial anthropology. – 2010. – № 15. С. 16–20. 7. Палій Г. К. Антисептики в профілактиці і лікуванні інфекцій / Г. К. Палій. – К. : Здоров`я, 2004. – 201 с. 8. Ефективність антисептичного препарату декасану / Г. К. Палій, В. П. Ковальчук, Н. М. Деркач [та ін.] // Biomedical and biosocial anthropology. - 2010. - № 15. - С. 8-12.

ВЛИЯНИЕ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ФАКТОРОВ НА АНТИМИКРОБНУЮ АКТИВНОСТЬ АНТИСЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Ю. В. Кордон

Резюме. В работе наведены результаты исследования антимикробной активности антисептических препаратов в разных физико-химических условиях (pH, белковая, микробная нагрузка).

Ключевые слова: антисептики, декаметоксин, горостен®, мирамистин, хлоргексидина биглюконат.

INFLUENCE OF UNFAVORABLE FACTORS ON ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF ANTISEPTIC PREPARATIONS

Yu. V. Kordon

Abstract. The results of the research of antimicrobial activity of antiseptic preparations under various physico-chemical conditions (pH, protein, microbial loading) are presented in the article.

Key words: antiseptics, decametoxine, horosten®, miramistin, chlorhexidine bigluconate.

M.Y. Pyrogov National Medical University (Vinnytsia)

Clin. and experim. pathol.- 2012.- Vol.11, №2(40).-P.60-63.

Надійшла до редакції 25.05.2012
Рецензент – проф. С. Є. Дейнека
© Ю.В.Кордон, 2012

УДК 577.15:546.492+546.732

С. І. Крижна [1]
І. В. Нікітченко [2]

1 - Національний фармацевтичний університет (м. Харків)
2 - Харківський національний університет ім. В.В.Каразіна

ПОКАЗНИКИ МЕТАБОЛІЗМУ ГЕМА І ТБК-АКТИВНИХ ПРОДУКТІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЗА УМОВ ЕКПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПОРФІРІЇ

Ключові слова: *гемоксігеназа, головний мозок, ТБК-активні продукти ПОЛ.*

Резюме. *Вивчено показники прооксидантно-антиоксидантного стану крові і головного мозку за умов експериментальної порфірії. Показано, що хронічне введення бензолу не впливає на вміст ТБК-активних продуктів мозку, але приводить до розвитку адаптивних реакцій у системі антиоксидантного захисту, яке обумовлене зниженням загальної антиокиснювальної активності сироватки крові і підвищенням гемоксігенази.*

Вступ

Порфірії, індуковані у тварин бензолом та його гомологами, як експериментальний підхід, використовуються для вивчення метаболічних змін, що спостерігаються при розвитку порфирій у людини [4]. У даний час існує кілька гіпотез, що пояснюють порфіриногенні ефекти бензолу і його похідних, проте справжній механізм вивчений недостатньо. Бензол та його гомологи викликають значні порушення в метаболізмі гему, пов'язані зі зміною активностей ряду ферментів шляху біосинтезу порфіринів, і супроводжуються накопиченням і екскрецією відповідних проміжних продуктів цієї реакції [1, 5, 9]. Дані літератури про вплив бензолу і його похідних на метаболізм гему в головному мозку тварин нечисленні і суперечливі. Механізми, що лежать в основі неврологічних порушень порфірії, залишаються також недостатньо зрозумілими. Передбачається, що неврологічні симптоми викликаються саме накопиченням великої кількості проміжних продуктів синтезу гема (5-амінолевуліновой кислоти, порфобіліногена), зниженням швидкості синтезу гема, збільшенням вмісту триптофану в центральній нервовій системі [7, 8]. Вклад кожного з перерахованих факторів в ушкодження нервової системи різний залежно від того, дефіцит якого ферменту призводить до клінічного прояву хвороби. Попередньо було проведені дослідження щодо визначення базових показників метаболізму в різних відділах головного мозку

Мета дослідження

Визначити прооксидантно-антиокисного стан в умовах експериментальної порфірії [3] та ступінь кореляції між цими показниками.

Робота виконана в рамках науково-дослідної програми Національного фармацевтичного університету "Фармакологічні дослідження біологічно активних речовин і лікарських засобів синтетичного та природного походження, їх застосування в медичній практиці (№ держ. реєстр. 010300909418).

Матеріал і методи

У даній роботі використані самці безпородних щурів вагою 160-180 г, які вирощувалися у віварії Національного фармацевтичного університету. Забій проводили шляхом декапітації під легким ефірним наркозом в першій половині доби. За 12-14 год до декапітації тварин позбавляли корму. Щури були розділені на 2 групи: 1-ша – щури, яким підшкірно вводили оливкове масло в дозі 0,1 мл/ кг маси тіла один раз кожні дві доби (контрольна група). 2-га – щури, яким підшкірно вводили бензол у дозі 0,1мл/кг маси тіла один раз кожні дві доби. Тварин декапітували через 24 г після 5-ї ін'єкції бензолу. Об'єктом дослідження були сироватка крові і головний мозок щурів. Після декапітації тварини розкривали черепну коробку і витягували головний мозок. Потім під мікроскопом відокремлювали кору великих півкуль, мозочок і середній мозок [1, 4].

Визначення вмісту ТБК-активних продуктів проводили за методом [2]. Принцип даного методу полягає в тому, що при високій температурі (100^0 С) в кислому середовищі малоновий діальдегід реагує з 2-тіобарбітуровою кислотою, утворюючи триметіновий комплекс із максимумом поглинання при λ= 530-532 нм, який екстрагували бутанолом. Спектр поглинання реєстрували на спектрофотометрі Specord UV VIS (ГДР) від 520 до 540 нм і виражали в нмоль МДА на 1 мл сироватки або 1 мг білка [2].

Антиокислювальну активність сироватки крові оцінювали за здатністю сироватки гальмувати накопичення ТБК-активних продуктів у суспензії жовточних ліпопротеїнів [14]. До реакцій-

© *С. І. Крижна, І. В. Нікітченко, 2012*

ної суміші, яка містила 0,7 мл 0,04 М К-фосфатного буфера, рН 7,45; 0,1 мл 0,025 М FeSO4 х 7H2O; 0,15 мл розведеної суспензії жовткових ліпопротеїнів, додавали 0,15 мл сироватки та інкубували 15 хв при 370С при інтенсивному перемішуванні. Контрольна проба не містила сироватку. Реакцію зупиняли додаванням 0,5 мл 20% ТХУ. Суміш центрифугували 10 хв при 3 тис. об./хв. До надосадової рідини доливали 1 мл розчину, що містить 0,5% ТБК і 0,3% додецилсульфату натрію, й інкубували 15 хв при 100 ^{0} С. Спектр поглинання ТБК-активних продуктів реєстрували на спектрофотометрі Specord UV VIS (ГДР). Антиокислювальну активність виражали в відсотках інгібування окислення жовткових ліпопротеїдів.

Вміст білка визначали за методом Лоурі в модифікації Міллера [4]. Для побудови калібрувальних кривих в якості стандарту використовували бичачий сироватковий альбумін.

Статистичний аналіз проводився з використанням статистичної програми Past, version1.34. Достовірність відмінностей між групами даних розраховували з використанням параметричного t-критерію Ст'юдента [2].

Обговорення результатів дослідження

Для оцінки прооксидантно-антиокисного стану досліджуваних тканин вимірювали загальну антиокиснювальну активність сироватки крові, а також концентрацію ТБК-активних продуктів ПОЛ в сироватці крові та в гомогенатах різних відділів головного мозку щурів. Встановлено, що введення бензолу не впливає на вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ ні в досліджуваних відділах головного мозку (табл. 1), ні в крові (табл. 3). У той же час загальна антиокиснювальна активність сироватки крові, яка є інтегральним показником стану неферментативної антиоксидантної системи організму, різко знижується і становить у групі дослідних тварин 21% в порівнянні з контрольною групою (табл. 3).

Останні дані свідчать про напругу антиоксидантної системи захисту при хронічній інтоксикації тварин бензолом. Аналогічні результати про зниження антиокислювального потенціалу сироватки крові щурів після введення тваринам бензолу протягом 10 діб отримані іншими авторами [6]. Зниження антиокиснювальної активності сироватки крові в експерименті може бути обумовлено як прооксидантними властивостями метаболітів бензолу, таких як гідрохінон і гідроксібензохінон, так і накопиченням проміжного продукту синтезу порфіринів, 5-АЛК [10].

Раніше нами було показано, що хронічне введення бензолу викликає підвищення концентрації АЛК у плазмі крові, еритроцитах і печінці щурів,

Таблиця 1

Вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ у гомогенатах різних відділів головного мозку щурів за умов експериментальної порфірії (нмоль/мг білка; M±s; n=5-7)

Відділ мозку / Групи тварин	Кора великих півкуль	Середній мозок	Мозочок
Контрольна	0,35±0,04	0,29±0,04	0,38±0,05
Експериментальна	0,32±0,07	0,28±0,03	0,39±0,06

Примітка. *p<0,05 у порівнянні з контролем

Таблиця 2

Гемоксигеназна (пмоль білірубін/хв на 1 мг білка) активність в гомогенатах різних відділів головного мозку щурів (M±s; n=4-6)

Відділ мозку / Показник	Кора великих півкуль	Середній мозок	Мозочок
Гемоксигеназная активность	50±7	136±37*(**)	88±28**

Примітка.* – p< 0,05 по відношенню до мозочку; ** – p< 0,05 по відношенню до кори великих півкуль

Таблиця 3

Вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ (нмоль / мл сироватки) і загальна антиокислювальна активність (%) сироватки крові щурів за умов експериментальної порфірії (M±s; n=6-10)

Показник / Групи тварин	Вміст ТБК-активних продуктів	Загальна антиокиснювальна активність
Контрольна	0,90±0,12	43±12
Експериментальна	0,93±0,11	9±5*

Примітка.*p<0,05 у порівнянні з контролем

а також у різних відділах головного мозку тварин [3]. Можна припустити, що накопичення АЛК у клітинах мозку обумовлено транспортом цієї сполуки з крові. У фізіологічних умовах гематоенцефалічний бар'єр малопроникний для 5-АЛК, і швидкість перенесення цієї сполуки не залежить від його концентрації в плазмі крові [10]. Однак при хронічній інтоксикації бензолом, очевидно, збільшується проникність гематоенцефалічного бар'єру для проміжних продуктів синтезу порфіринів, у тому числі 5-АЛК [3]. 5-АЛК, яка надходить із крові, в клітинах мозку, очевидно, включається в синтез гема. 5-АЛК є структурним аналогом γ- аміномасляної кислоти (ГАМК) і тому взаємодіє з рецепторами ГАМК [8]. Показано, що 5-АЛК і 4,5 діоксовалеріанова кислота (продукт, що утворюється в результаті метал-індукованого окиснення 5-АЛК в присутності кисню) викликають пошкодження рецепторів ГАМК [5]. Крім того, 5-АЛК, завдяки наявності в молекулі реакційно налаштованої кетогрупи, проявляє прооксидантні властивості. Цей попередник порфіринів швидко піддається енолізації і подальшому окисненню в присутності кисню в слабо-лужному середовищі з утворенням активних метаболітів кисню, таких як перекис водню і вільні радикали кисню (супероксиданіон, гідроксильний радикал), а також еноіл радикала АЛК [14] . Доведено участь 5-АЛК і у вивільненні заліза з феритину in vitro, що супроводжується ініціацією перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у ліпосомах [13]. Таким чином, надмірний синтез і накопичення АЛК у тканинах, що має місце при низці патологічних станів, у тому числі при хронічній інтоксикації бензолом, може викликати розвиток оксидативного стресу і пошкодження біомолекул і клітинних структур [15].

Про порушення прооксидантно-антиоксидантного балансу в тканинах тварин, які зазнали хронічного введення бензолу, може свідчити також підвищення гемоксигеназної активності. У корі великих півкуль і мозочку в 2,6 і у 1,5 раза, відповідно. У середньому мозку, де активність гемоксігенази найвища з досліджуваних відділів, зміни в активності ферменту відсутні (табл. 2). Тканини мозку характеризуються низькою здатністю протистояти розвитку оксидативного стресу через високий вміст легкоокислюваних субстратів, таких як поліненасичені жирні кислоти і катехоламіни, а також через відносно низьку концентрацію антиоксидантів: глутатіону і вітаміну Е [14]. Вважається, що гемоксигеназна система є однією з основних систем захисту нейронів в умовах оксидативного стресу [10].

В умовах оксидативного стресу гемоксигеназна активність значно зростає за рахунок індукції ГО-1 у всіх відділах головного мозку. Встановлено, що більшість індукторів ГО-1 опосередковує свій вплив через підвищення вмісту вільного гему [6], ряд інших факторів - через посилення утворення активних кисневих метаболітів [15], ще одна група стимулів викликає індукцію ферменту шляхом зниження рівня відновленого глутатіону [12]. Найбільш поширений ефект індукторів полягає в транскрипційній активації гена ферменту і синтезі de novo його мРНК. Підвищення активності ГО-1 також можливо за рахунок посттрансляційних модифікацій молекули ферменту [13]. Конститутивний ізофермент, ГО-2, крім підтримки нормальної концентрації гема в клітинах, виконує й іншу функцію в мозку - є основним джерелом нейротрансмітера, моноксиду вуглецю (СО) [11].

ГО-2 також, як і ГО-1, може відповідати на певні стимули, змінюючи рівень своєї експресії або активність. Показано, що глюкокортикоїди і опіати викликають індукцію ГО-2 [12]. Посилення нейрональної активності ГО-2 спостерігається при зв'язуванні Са-кальмодуліном і фосфорилування протеїнкиназами [16]. Глутамат через активацію метаботропного глутаматного рецептора стимулює активність ГО-2 в нейронах [13]. ГО-2 також активується глутаматом в ендотелії [15] і гладком'язових клітинах судин мозку [14], що збільшує утворення СО. Результати роботи [12] свідчать, що експресія ГО-2 необхідна також для захисту ендотеліальних клітин судин мозку при оксидативному стресі.

В умовах хронічної інтоксикації бензолом діє ряд факторів (гіпоксія, що розвивається в результаті зниження концентрації гемоглобіну та еритроцитів у крові, порушення прооксидантно-антиоксидантного балансу, викликане утворенням 5-АЛК і метаболітів бензолу, підвищення концентрації глутамату у тканинах мозку), що здатні впливати на експресію і активність ізоферментів гемоксигенази [4, 11].

Помірне підвищення гемоксигеназної активності спричиняє захисний ефект, який реалізується через кілька механізмів, включаючи зниження вмісту вільного гему, а також збільшення концентрації біологічно активних продуктів реакції [13]. Продукти гемоксигеназної реакції надають регуляторні та захисні ефекти: антиоксидантні, антизапальні, антиапоптозні, антипроліферативні і вазодилататорні. Руйнуючи гем, який є потужним прооксидантом, ізоферменти гемоксигенази запобігають активації вільнорадикальних процесів і, таким чином, захищають клітини від ушкодження. Утворений в гемоксигеназній реакції білівердин швидко перетворюється білівердинредуктазою в білірубін, завдяки чому останній має потужний антиоксидантний потенціал. Встановле-

но, що у фізіологічних концентраціях білірубін значно ефективніше нейтралізує пероксидні радикали, ніж відомий антиоксидант - α-токоферол [5].

Ще один продукт гемоксигеназної реакції - монооксид вуглецю володіє антизапальними, антиапоптозними і вазодилататорними властивостями [14]. Вазодилятаторна активність монооксиду вуглецю реалізується за допомогою активації розчинної гуанілатциклази, а також через цГМФ-незалежні шляхи [5]. Антизапальний вплив СО пов'язано зі здатністю диференційно і селективно інгібувати експресію прозапальних цитокінів і підвищувати експресію антизапального інтерлейкіну 10, а також блокувати активацію індуцібельної NO-синтази (iNOS) [11]. Іони заліза, що вивільняються в результаті гемоксигеназної реакції індукують синтез феритину, який обмежує внутрішньоклітинний вміст вільного заліза [6].

Отримані результати свідчать, що: 1) хронічне введення бензолу викликає порушення прооксидантно-антиоксидантного балансу в крові і в тканинах мозку тварин. 2) незважаючи на відсутність змін вмісту ТБК-активних продуктів у тканинах, різке зниження загальної антиокислювальної активності сироватки крові і підвищення в корі великих півкуль і в мозочку активності гемоксігенази, одного з основних антиоксидантних ферментів клітин мозку, вказує на напругу в системі антиоксидантного захисту, обумовлену розвитком адаптивних реакцій в умовах хронічної інтоксикації бензолом.

Отримані в роботі дані можуть бути використані для подальшого дослідження функціонування головного мозку за умов токсичного впливу насамперед, продуктами обміну порфіринів та розробки ефективності нових методів лікування уражень головного мозку на етапі їх доклінічних і клінічних випробувань.

Перспективи подальших досліджень

Буде продовжено вивчення інтимних механізмів патогенезу експериментальної протопорфірії.

Література. 1.*Музыка В.И., Боговский Л.А.* Изучение взаимосвязи Δ-аминолевулиновой кислоты с белками миелина головного мозга при действии бензола и свинца на организм // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1985.- Т.100. – № 10. – С.447 – 449. 2.Дослідження епоксидної оксидації ліпідів та антиоксидантного захисту організму в клінічній практиці (методичні рекомендації) /Львів. – 2002. – С.19-24. 3.Крижна С.І. Стан центральної нервової системи щурів в умовах порушення порфіринового обміну. Повідомлення 1 // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2010. – Т.5, №3, С.63-65. 4.Сафаров М.И. Влияние паров бензола низкой концентрации на обмен γ-аминомасляной кислоты в митохондриальных фракциях мозга //Укр. біохім. журн. - 2000. – Т. 72, № 2. – С.77-81 5.Adhikari A, Penatti C.A, Resende R.R, Ulrich H, Britto L.R, Bechara E.J. 5-Aminolevulinate and 4, 5-dioxovalerate ions decrease GABA(A) receptor density in neuronal cells, synaptosomes and rat brain // Brain Res. - 2006. - Vol.1093, N 1. - P. 95-104. 6.Balla J., Vercellotti G. M., Jeney V. et al. Heme, heme oxygenase and ferritin in vascular endothelial cell injury // Mol Nutr Food Res. – 2005. – V. 49, № 11. – P. 1030–1043. 7.Bonkovsky H.L. Neurovisceral porphyrias: what a hematologist needs to know // Hematology Am Soc Hematol Educ Program. – 2005. – P.24-30. 8.Demasi M, Penatti C.A, DeLucia R, Bechara E.J. The prooxidant effect of 5-aminolevulinic acid in the brain tissue of rats: implications in neuropsychiatric manifestations in porphyrias // Free Radic Biol Med. – 1996. - Vol. 20, N 3. - P. 291-299. 9.De Matters F., Ray D. E. Studies on Cerebellar Haem Metabolism in the Rat In Vivo // Journal of Neurochemistry. – 1982. - Vol. 39, N 2. - P. 551–556. 10.Ennis S.R, Novotny A, Xiang J, Shakui P, Masada T, Stummer W, Smith D.E, Keep R.F. Transport of 5-aminolevulinic acid between blood and brain // Brain Res. - 2003. - Vol. 959, N 2. - P.226-234. 11.Frydrych B., Szyman□ska J. A., Swiderska-Comer A. Concentration of Porphyrins in Rat Liver and Kidneys after Repeated Administration of Hexabromobenzene and Tetrabromobisphenol-A. // Polish J. of Environ. Stud. – 2006. - Vol. 15, No. 4. – P. 543-548. 12.Furuyama K, Kaneko K, Vargas P.D. Heme as a magnificent molecule with multiple missions: heme determines its own fate and governs cellular homeostasis // Tohoku J Exp Med. - 2007. - Vol. 213, N 1. - P.1-16. 13.Oteiza P.I, Kleinman C.G, Demasi M, Bechara E.J. 5-Aminolevulinic acid induces iron release from ferritin // Arch Biochem Biophys. - 1995. - Vol. 316, N 1. - P. 607-611. 14.Kovacs P., Juranek I., Stancovicova T. at all. Lipid peroxidation during acute stress. – Pharmazia. – 1996. – V.51. – P.51-53. 15.Princ F.G, Maxit A.G, Cardalda C, Batlle A, Juknat A.A. In vivo protection by melatonin against delta-aminolevulinic acid-induced oxidative damage and its antioxidant effect on the activity of heme enzymes // J Pineal Res. - 1998. - Vol. 24, N 1. - P.1-8. 16.Sassa S Why heme needs to be degraded to iron, biliverdin, and carbon monoxide? // Antioxid Redox Signal. – 2004. – Vol. 6, N 5. – P. 819-824.

ПОКАЗАТЕЛИ МЕТАБОЛИЗМА ГЕМА И ТБК-АКТИВНЫХ ПРОДУКТОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА В УСЛОВИЯХ ЭКПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПОРФИРИИ

С. И. Крыжная, И. В. Никитченко

Резюме. Изучены показатели прооксидантно-антиоксидантного состояния крови и головного мозга в условиях экспериментальной порфиии. Показано, что хроническое введение бензола не влияет на содержание ТБК-активных продуктов мозга, но приводит к развитию адаптивных реакций в системе антиоксидантной защиты, обусловленное снижением общей антиокислительной активности сыворотки крови и повышением активности гемоксигеназы.

Ключевые слова: гемоксигеназа, головной мозг, ТБК-активные продукты ПОЛ.

INDICATORS OF HEME METABOLISM AND THE TBA-ACTIVE PRODUCTS OF LIPID PEROXIDATION IN THE BRAIN DUE TO EXPERIMENTAL PORPHYRIA

S.I.Kryzhnaya, I.V.Nikitchenko

Abstract. The indices of prooxidant-antioxidant state of the blood and brain due to experimental porphyria have been studied. It has been shown that chronic introduction of benzene does not affect the content of TBA-active products of the brain, but results in the development of adaptive reactions in the antioxidant defense system stipulated by a decrease in total antioxidant activity of the blood serum and increased activity of hemeoxygenase.

Key words: heme oxygenase, brain, TBA-active products of lipid peroxidation.

National University of Pharmacy (Kharkiv)
V.V. Karazine Kharkiv National University

Clin. and experim. pathol.- 2012.- Vol.11, №2(40).-P.64-67.

Надійшла до редакції 25.05.2012
Рецензент – проф. В. Ф. Мислицький
© С. І. Крижна, І. В. Нікітченко, 2012

УДК 616.83-06:616.379-008.64-085

І. І. Кричун
В. М. Пашковський

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

СТАН РЕНІН-АНГІОТЕНЗИНОВОЇ СИСТЕМИ, ОСОБЛИВОСТІ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО КРОВООБІГУ ТА ПОКАЗНИКИ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНИЙ ТИП ПЕРЕБІГУ ВЕГЕТО-СУДИННОЇ ДИСТОНІЇ

Ключові слова: *вегето-судинна дистонія, церебральний кровообіг, ренін-ангіотензинова система, ендотеліальна дисфункція.*

Резюме. *Показано, що у хворих на гіпертонічний тип перебігу вегето-судинної дистонії на тлі значного напруження ренін-ангіотензинової системи та гіперкінетичного типу кровообігу виникає ендотеліальна дисфункція, яка проявляється у зниженні ендотелійзалежної вазодилатації плечової артерії та підвищені в плазмі крові фібронектину, sVCAM-1, sE-селектину. Обґрунтована необхідність використання у хворих на гіпертонічний тип перебігу вегето-судинної дистонії засобів, що впливають на ренін-ангіотензинову систему та ендотелій.*

Вступ

Актуальність вивчення патогенезу порушень судинного тонусу у хворих на вегето-судинну дистонію (ВСД) обумовлена широкою представленістю цього синдрому при багатьох неврологічних, психічних та соматичних захворюваннях, а також тим, що ВСД є предиктором розвитку гіпертонічної хвороби та інших серцево-судинних захворювань [1, 2, 3].

Ренін-ангіотензинова система (РАС) окрім провідної ролі у підтримці водно-сольової рівноваги є і провідною пресорною системою, від функціонального стану якої багато в чому залежить: виникнення, стабілізація і прогресування артеріальної гіпертензії [4].

В останні 30 років було показано, що порушення функції ендотелію судин є обов'язковим компонентом практично всіх серцево-судинних захворювань, включаючи атеросклероз і артеріальну гіпертонію [5, 6].

Разом з тим, на сьогодні практично не досліджена функція ендотелію при вегето-судинній дистонії (ВСД), яка зараз розглядається як предиктор артеріальної гіпертензії, атеросклерозу та ішемічної хвороби серця в молодому віці [1, 3].

Мета дослідження

Комплексна оцінка стану ренін-ангіотензинової системи, показників церебрального кровообігу за даними екстра-інтракраніальної доплерографії та показників ендотеліальної дисфункції у хворих на гіпертонічний тип перебігу ВСД.

Матеріал і методи

Проведено обстеження 69 хворих на ВСД з артеріальною гіпертензією та 27 практично здорових осіб, які не відрізнялись за віком від групи обстежених хворих. Середній вік обстежених хворих склав 23,61±5,3. При відборі хворих ми керувались класифікацією вегетативних порушень О.М.-Вейна (2000) [2] з урахуванням клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим на ВСД (Наказ № 487 МОЗ України від 17.08.2007 року «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю „Неврологія"»).

З метою об'єктивізації стану систем, які регулюють артеріальний тиск у обстежених хворих та осіб контрольної групи були визначені показники активності РАС, а саме концентрація в плазмі крові ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) та ангіотензину II. Активність АПФ визначали біохімічно на спектрофотометрі "СФ-46" (Росія) за допомогою реактивів фірми "Buhlmann Lab. AG", Швейцарія; визначення вмісту в крові ангіотензину II проводили методом радіоімунного визначення за допомогою реактивів тієї ж фірми.

Кров з ліктьової вени збирали вранці, натще-серце. Вміст у крові показників ендотеліальної дисфункції, а саме фібронектину, розчинних форм sVCAM-1 і sE-селектину досліджували імуноферментним аналізом з використанням реактивів фірми "Beckman Coulter" (США).

Екстра та інтракраніальну доплерографію проводили на апараті "Сономед-330" за стандартними методиками з використанням тестів на

© *І. І. Кричун, В. М. Пашковський, 2012*

виявлення судинної реактивності та гемодинамічного резерву судин головного мозку.

Функціональний стан ендотелію оцінювали за допомогою тесту ендотелійзалежної вазодилятації плечової артерії при реактивній гіперемії. Цей тест проводили на ультразвуковому апараті Toschiba (Японія) лінійним датчиком 7,5 МГц по стандартній методиці, яка була запропонована у 1992 році D. Celermajer та співав. [8].

Статистичну обробку отриманих результатів виконували за допомогою програми Excel з пакету програм Microsoft Office 2007 з використанням парного критерію Ст'юдента.

Обговорення результатів дослідження

При об'єктивному неврологічному обстеженні виявлялась певна органічна недостатність мозку хворих цієї групи порівняно із здоровими про що свідчило наявність 3-4 і більш неврологічних мікрознаків: загальна сухожильна гіперрефлексія (65 хворих – 95,6%), недостатність конвергенції (31 хворий - 45,6%), асиметрія оскалу (26 хворих – 38,2%), ністагм за відсутності вестибулярних розладів (17 хворих – 25%).

Ехоенцефалоскопія у 34 хворих (50%) виявила розширення III шлуночку (від 6 до 8 мм) мозку та практично у всіх хворих посилення амплітуди пульсації сигналу.

Досліджуючи вегетативний тонус у 19,1% випадків (13 хворих) був виявлений ваготонічний початковий вегетативний тонус, у 76,5% (52 хворих) – симпатикотонічний та у 3 хворих - 4,4% випадків спостерігалась амфотонія.

Вегетативна реактивність за даними окосерцевого рефлекса у 21 хворого (30%) була нормальною, у 37 (54,4%) підвищено та у 10 (14,7%) пониженою. При цьому нормальне вегетативне забезпечення діяльності за даними ортокліностатичної проби спостерігалось у 22 хворих (32,3%). Проте у 67,7% реєструвався гіпердіастолічний і гіперсимпатикотонічний варіанти при проведенні ортоклінопроби.

При дослідженні показників стану РАС у обстежених хворих було виявлено статистично вірогідне, порівняно з контрольною групою, підвищення активності в плазмі крові АПФ (до 0,738±0,034, при контрольних значеннях 0,488±0,034 (од/мл/1год), $p<0,001$) та концентрації ангіотенизну II (до 85,32±5,42, при контрольних значеннях 42,15±3,07 (пг/мл), $p<0,001$).

За сучасними уявленнями, регуляторний потенціал РАС реалізується через вплив ангіотензину II на стінку судин резистивного типу, а також на проксимальні канальці нирок, де ангіотензин II підсилює ізотонічну реабсорбцію іонів натрію і води, "наповнюючи" тим самим судини ємнісного типу [4]. Підвищення концентрації аніготензину II у хворих на ВСД за гіпертонічним типом приводить до того, що судини зазнають потужного вазоконстрикторного впливу, що, в свою чергу, призводить до часткової денудації судинної стінки внаслідок злущування ендотелію під дією високої напруги зсуву [5, 6]. Якраз про ураження ендотелію свідчить підвищення активності АПФ в плазмі таких хворих, оскільки АПФ локалізується на клітинах ендотелію [4], то руйнація клітин ендотелію приводить до збільшення концентрації АПФ в крові [7].

Окрім того, при дослідженні у плазмі хворих прямих показників ендотеліальної дисфункції було встановлено значне статистично вірогідне, порівняно з контрольною групою, підвищення концентрація в плазмі крові всіх трьох досліджуваних маркерів ендотеліальної дисфункції: фібронектину до 726,10±28,45 мкг/мл (при контрольних значеннях 418,50±30,98 мкг/мл, $p<0,001$), розчинних молекул судинної адгезії VCAM-1 до 11,98±0,88 нг/мл (при контрольних значеннях 6,03±0,63 нг/мл, $p<0,001$) та розчинного Е-селектину до 7,85±0,50 пг/мл (при контрольних значеннях 2,98±0,39 пг/мл, $p<0,001$)

Доплерографічні дослідження виявили у всіх хворих на ВСД за гіпертонічним типом гіперкінетичний тип кровообігу зі значним збільшенням показників лінійної швидкості кровотоку в магістральних артеріях голови та значною нестійкістю судинного тонусу.

У результаті проведених досліджень було встановлено, що показники ендотелійзалежної вазодилатації плечової артерії в контрольній групі хворих склали 10,95%±0,25, що відповідає умовній нормі, описаній в літературі [5]. У групі хворих на ВСД за гіпертонічним типом аналогічні показники склали 9,72%±0,3 (в порівнянні з контролем, $p<0,01$).

Вистилаючи судинне русло зсередини, ендотеліальні клітини являють собою первинну мішень для впливу гемодинамічних, біохімічних і імунних факторів циркулюючої крові [5, 6]. Можна припустити, що у хворих на ВСД за гіпертонічним типом на тлі значного напруження ренін-ангіотензинової системи ендотеліальні клітини вже не можуть забезпечувати адаптацію судин до гемодинамічних перенавантажень, і у таких осіб виникає ендотеліальна дисфункція, яка є причиною швидкого виникнення та прогресування у таких хворих серцево-судинних захворювань: атеросклерозу, гіпертонічної хвороби та їх ускладнень [5, 6].

Висновки

У хворих на ВСД за гіпертонічним типом на тлі значного напруження ренін-ангіотензинової

системи, що проявляється у значному підвищенні активності в плазмі крові ангіотензинперетворювального ферменту та концентрації ангіотенизну II, виникають ознаки ендотеліальної дисфункції, які проявляються зниженням функціональної здатності ендотелію, встановленому на прикладі зниження ендотелійзалежної вазодилатації плечової артерії, та появою в плазмі крові високих концентрацій маркерів ендотеліальної дисфункції – фібронектину, sVCAM-1, sE-селектину. Отже, ВСД з артеріальною гіпертензією, будучи характерною формою нейрогуморальної дизрегуляції, вимагає комплексного підходу до профілактики і лікування з використанням засобів, що впливають на ренін-ангіотензинову систему.

Перспективи подальших досліджень

Перспективними є подальші дослідження ендотеліальної дисфункції при вегето-судинній дистонії та вивчення впливу препаратів різних фармакологічних груп на функціональний стан ушкодженого ендотелію.

Література. 1.Бережний В. Сучасні принципи ефективного лікування вегетативної дисфункції у дітей / В.Бережний, В. Козачук, І. Орлюк [та ін.] // Перинатология и педиатрия. – 2007. – № 3. – С. 69-74. 2.Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение / Под ред. А.М. Вейна. - М.: ООО "Медицинское информационное агенство", 2003. – 752 с. 3.Головченко Ю. И. Диагностика и лечение вегетососудистых расстройств / Ю. И. Головченко, Р. Я. Адаменко //Журнал практичного лікаря. - Київ, 2002. - № 1. - С. 17-19. 4.Гормоны и почки / Под. ред. П.А. Филлипс, С.И. Джонсон. – пер. с англ. – М.: Наука, 2000. – 98 с. 5.Ковалева О.Н. Эндотелийзависимая вазодилатация: молекулярные основы, физиологические эффекты, участие в патогенезе артериальной гипертензии / О.Н. Ковалева, О.А. Нижнегородцева //Український кардіологічний журнал. – № 6. – 2001. – С.100 - 106. 6.Эндотелиальная дисфункция при начальных стадиях артериальной гипертензии и способы ее немедикаментозной коррекции / Л.А. Лапшина, В.И. Молодан, О.С. Шевченко [et al.] //Український терапевтичний журнал. – Том 3, №4. – 2001. – 39-42. 7.Kamochi H. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitor and angiotensin II receptor blocker on ventricular defibrillation threshold / H. Kamochi, Y. Yamanouchi, K. Saku // Pacing Clin Electrophysiol. –2006. – № 29(7). – P. 747-52. 8.Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S. Celermajer, K.E. Sorensen, V.M. Gooch [et al.] // Lancet. – 1992. – 340. – P. 1111-1115.

СОСТОЯНИЕ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ, ОСОБЕННОСТИ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ И ПОКАЗАТЕЛИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ВЕГЕТО-СОСУДИСТОЙ ДИСТОНИЕЙ ПО ГИПЕРТОНИЧЕСКОМУ ТИПУ

И.И. Кричун, В.М. Пашковский

Резюме. Показано, что у больных вегето-сосудистой дистонией по гипертоническому типу на фоне значительного напряжения ренин-ангиотензиновой системы и гиперкинетического типа кровообращения возникает эндотелиальная дисфункция, которая проявляется в снижении эндотелийзависимой вазодилятации плечевой артерии и повышении в плазме крови фибронектина, sVCAM-1, sE-селектина. Обоснована необходимость использования у больных вегето-сосудистой дистонией по гипертоническому типу средств, которые влияют на ренин-ангиотензиновую систему и эндотелий.

Ключевые слова: вегето-сосудистая дистония, церебральное кровообращение, ренин-ангиотензиновая система, эндотелиальная дисфункция.

UDC 616.83-06:616.379-008.64-085

THE STATE OF THE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM, THE SPECIFIC CHARACTERISTICS OF THE CEREBRAL CIRCULATION AND THE INDICES OF THE ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH THE HYPERTENSIVE TYPE OF THE CLINICAL COURSE OF VEGETOVASCULAR DYSTONIA

I.I.Krychun, V.M.Pashkovsky

Purpose. A complex evaluation of the state of the renin-angiotensin system, indices of the cerebral circulation and the endothelial dysfunction in patients with the hypertensive type of the vegetovascular dystonia (VVD) clinical course.

Design. We have examined 69 patients suffering from VVD with arterial hypertension and 27 apparently healthy persons. Clinical trials, extraintracranial Dopplerography using the "Сономед - 325" apparatus (Russia), the test of endotheliumdependent vasodilatation of the brachial artery in case of reactive hyperemia according to the procedure of D.Celermajer and co-authors, 1992 have been used. The concentration of the blood plasma angiotensinconverting enzyme (ACE), angiotensin II, fibronectin, sVCAM-1 and sE-selectin has been studied. Immunoenzymatic analysis using the reagents of the "Beckman Coulter" company (USA) and biochemical investigation with the help of the reagents of the Buhlmann Lab.AG"(Switzerland) have been utilized. A statistical processing of the results was performed with the help of the Excel program from the Microsoft Office 2007 software package employing Student's paired test.

Findings. A statistically considerable in comparison with the control group increase of the activity of ACE (up to 0,738 ± 0,034 with control values of 0,488±0,034 (un/ml/per h), p<0,00) of the blood plasma and angiotensin II concentration (up to 85,32±5,42) with control values of 42,15 ±3,07 (pg/ml, p<0,001), fibronectin up to 726,10 ±28,45 mg/ml, (with control values 418,50 ±30,98 mg/ml, p 0,001) sVCAM - 1 up to 11,98±0,088 ng/ml (with control values 6,03 ± 0,63 ng/mi, p<0,001) and sF-selectin up to 7,85±0,50 pg/ml (with control values 2,98 ± 0,39 pg/ml, p <0,001) have been revealed in patients with VVD after the hypertensive type. The indices of the endotheliumdependent vasodilatation of the brachial artery in the examined patients made up 9,72% ± 0,3, in the control group - 10,95% ± 0,25 (p <0,01).

Research limitations/implications. It has been shown that the endothelial dysfunction arises in patients suffering from VVD after the hypertensive type against a background of a considerable tension of the renin-angiotensin system and hyperkinetic type of circulation.

Originality/value. A necessity of using agents influencing upon the renin-angiotensin system and the endothelium has been substantiated in patients suffering from vegetovascular dystonia with arterial hypertension.

Key words: vegetovascular dystonia, cerebral circulation, renin-angiotensin system, endothelial dysfunction.

Bukovinian State Medial University
Theatralna Ploshcha, 2, Chernivtsi, Ukraine

Clin. and experim. pathol.- 2012.- Vol.11, №2(40).-P.68-70.

Надійшла до редакції 25.05.2012
Рецензент – проф. О. І. Волошин
© І. І. Кричун, В. М. Пашковський, 2012

УДК 616.24-002.54/.57:615.015.8:577.15

С. Д. Кузовкова
И. В. Лискина

ГУ «Национальный институт
фтизиатрии и пульмонологии
им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины»

АКТИВНОСТЬ КИСЛОЙ И ЩЕЛОЧНОЙ ФОСФАТАЗ В ОБЛАСТИ КАВЕРНЫ ПРИ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОМ ФИБРОЗНО-КАВЕРНОЗНОМ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ

Ключевые слова: *мультирезистентный фиброзно-кавернозный туберкулез легких, фосфатазная активность*

Резюме. *В статье изложены результаты исследования активности кислой и щелочной фосфатаз в стенке хронической каверны при мультирезистентном фиброзно-кавернозном туберкулезе легких с морфологически различной степенью активности специфического воспаления. Определены виды клеток с преобладанием активности разных фосфатаз во всех слоях каверны и выраженность интенсивности реакции по определению ферментов. Установлены различия в уровне активности обеих фосфатаз и местах их основной локализации при высокой и умеренной степенях активности воспалительного процесса.*

Введение

Известно, что важной характеристикой в изучении характера и уровня функциональных нарушений при различных патологических состояниях является исследование ферментативной активности клеток мононуклеарной фагоцитарной системы [2, 3, 7]. Фосфатазная активность тканей изменяется как при разных функциональных состояниях, так и на разных этапах воспалительного процесса, в частности, туберкулезного, причем на ранних этапах заживления тканей она резко повышается [2].

Ферменты кислая фосфатаза (КФ) и щелочная фосфатаза (ЩФ) принадлежат к классу гидролаз, к подклассу эстераз (фосфомоноэстераз), основной функцией которых является расщепление фосфорно-эфирных связей. В клетках гидролазы находятся в лизосомах и поэтому их еще называют "лизосомальными ферментами". Под действием гидролаз осуществляется расщепление чужеродных веществ, которые попадают в клетку при различных инфекционных заболеваниях и воспалительных процессах. При уменьшении pH окружающей среды или гипоксии мембраны лизосом приобретают повышенную проницаемость и гидролазы могут выходить из них, повреждая и переваривая собственную клетку, что является пусковым механизмом процесса альтерации.

В ряде исследований показано, что при туберкулезном воспалительном процессе наибольшая активность КФ наблюдается в гигантских многоядерных макрофагах (ГММ) [2, 5]. В лимфоцитах и плазматических клетках, которые обычно скапливаются по периферии очага специфического клеточного инфильтрата, активность КФ невелика.

ЩФ в основном определяется в клетках наружного слоя гранулемы, а также в участках легочной ткани, где происходит формирование нежной сети молодых коллагеновых волокон. Активность фермента также выявляется в фибробластах. В целом, в туберкулезных бугорках высокая активность КФ отмечается в макрофагах и эпителиоидных клетках, а реакция на ЩФ более выражена в лимфоплазмоцитарных клеточных элементах [2].

В отношении благоприятного исхода туберкулеза легких известно, что при интенсивном рассасывании туберкулезного очага отмечается повышение активности КФ в ретикуло-гистиоцитарных элементах и ЩФ в лимфоидных клетках, что служит опосредованным показателем высокой иммунологической активности указанных клеток [2].

В экспериментальных исследованиях было показано, что при развитии казеозной пневмонии происходит снижение функциональных резервов клеток мононуклеарно-фагоцитарной системы, что служит показателем депрессии всей системы природной резистентности организма к туберкулезной инфекции при таком развитии патологии. Структурно-метаболические нарушения клеток мононуклеарно-фагоцитарной системы, которые включают глубокие нарушения энергетического обмена и проявления мембрано-разрушающего эффекта, являются одним из патогенетических механизмов прогрессирования заболевания.

© *С.Д. Кузовкова, И.В. Лискина, 2012*

Мембрано-разрушающий эффект приводит к постепенному снижению функции этих клеток, падению их жизнеспособности, и, в конце концов, к их гибели в зоне поражения, с формированием казеозно-некротических фокусов в легких [3, 7].

Фиброзно-кавернозный туберкулез (ФКТ) может являться итогом прогрессирования любой формы легочного туберкулеза. Основным клинико-морфологическим признаком ФКТ легких является наличие типичных хронических каверн, характеризующихся полостью с толстыми стенками и типичной трехслойной структурой, сформированных вследствие длительного, хронического течения туберкулезного воспаления [6]. Особенности клеточных и тканевых реакций на момент проведения оперативного вмешательства отражают степень активности специфического воспалительного процесса и являются прогностическим маркером дальнейшего течения заболевания.

Следует отметить, что работы по изучению КФ и ЩФ в тканях легких при туберкулезе проводились в 50-70 годы прошлого века, то есть они, как правило, не включали случаи мультирезистентных форм туберкулеза. Данные опубликованных исследований касаются в основном или экспериментального туберкулеза, выполненного на животных, или остро протекающей казеозной пневмонии. Учитывая роль и значение фосфатаз в процессах прогрессирования и заживления при воспалительном процессе различной природы, научный интерес представляло изучение представленности и интенсивности фосфатазной активности различных типов клеток ткани легких при фиброзно-кавернозном туберкулезе легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя при различной степени активности патологического процесса.

Цель исследования

Уточнить особенности активности КФ и ЩФ в различных клеточных элементах и гистологических структурах стенки каверны при мультирезистентном ФКТ с разной степенью активности специфического воспаления.

Материал и методы

Выполнено одномоментное исследование по изучению активности гидролаз в стенке хронической каверны легкого. В работе использован операционный материал (фрагменты легких) 30 пациентов, которым были выполнены хирургические вмешательства по поводу мультирезистентного ФКТ легких. Мультирезистентность МБТ была во всех случаях подтверждена микробиологическими исследованиями. В 15 случаях при гистологическом исследовании нами установлена морфологически высокая степень активности специфического процесса (1 группа наблюдений) и в 15 случаях – умеренная активность специфического процесса (2 группа).

Для определения степени активности специфического воспалительного процесса (СВП) срезы окрашивали по общепринятой методике гематоксилин-эозином [1] и изучали методом световой микроскопии, используя ранее разработанные нами морфологические критерии [6].

КФ и ЩФ в тканях легких определяли по методу Гомори [1]. Локализацию ферментов определяли с помощью светового микроскопа Olympus CX21 при увеличениях х 200 и х 400. Полу-количественную оценку активности фермента в тканях проводили по разработанной нами 4-х балльной системе, где 1 балл означал отсутствие признака, 2 балла – слабая выраженность, 3 – умеренная выраженность, 4 – сильная выраженность признака. Статистическую обработку данных проводили параметрическими и непараметрическими методами с помощью лицензионных программных продуктов, которые входят в пакет Microsoft Office Professional 2000 (Excel).

Обсуждение результатов исследования

Изучено распределение фосфатазоположительных структур и клеточных элементов в каждом из 3-х слоев хронической капсулы каверны – внутреннем, казеозно-некротическом слое, и промежуточном, грануляционном слое.

Внутренний слой каверны (казеозно-некротический). В «чистых» казеозных массах фосфатазной активности мы не обнаружили, однако в участках некробиоза, расположенных ближе к грануляционному слою каверны, практически во всех образцах встречались диффузно расположенные фосфатазоположительные гранулы с низкой интенсивностью реакции (слабо окрашенные). При высокой степени активности туберкулезного воспаления фосфатазоположительные элементы встречались в (73,3 ± 11,4) % случаев в отношении КФ и в (66,7 ± 12,2) % случаев в отношении ЩФ. При умеренной активности процесса в этом же слое каверны фосфатазоположительные элементы в виде гранул встречались: КФ-положительные – в (53,3 ± 12,9) % случаев и ЩФ-положительные – в (46,67 ± 12,9) % случаев. Гранулы располагались внеклеточно и, по всей вероятности, их происхождение связано с разрушением клеток, а именно – с повреждением лизосомального аппарата клеток и последующим выделением ферментов в межклеточное пространство. Наличие в более чем половине всех

случаев КФ-положительных и ЩФ-положительных гранул в слое некробиоза является, на наш взгляд, свидетельством активности деструктивных процессов в этой части каверны, то есть показателем выраженности альтеративной фазы воспаления. В целом, такие наблюдения характерны при активном специфическом воспалительном процессе. Несмотря на то, что во второй группе (с морфологически установленной умеренной степенью активности процесса воспаления) количество случаев с фосфатазоположительными элементами несколько ниже чем в первой, эти изменения не имеют статистически достоверного различия, но, тем не менее, выражают отчетливую тенденцию к снижению проявлений ферментативной гидролазной активности. Тенденция снижения общей фосфатазной активности в слое некробиоза, возможно, связана с ослаблением интенсивности альтеративных процессов – меньше разрушается клеточных элементов, значит и меньше выявляется гранулярных скоплений внутриклеточных составляющих, в том числе, и ферментов.

По интенсивности реакции в у.е. выраженность активности и КФ, и ЩФ была слабой и существенно не различалась в обеих группах изучения (см. табл. 2), а также была сопоставимой для этих двух ферментов.

Грануляционный слой каверны характеризовался разнообразием типов фосфатазоположительных клеток, а их относительное количество в группах с разной активностью воспаления значительно варьировало. Количество активных в отношении КФ клеток было незначительным в обеих группах, максимальный показатель наличия клеток с КФ-активностью выявлен для тканевых макрофагов, он составил (40,0 ± 12,6) % в первой группе, (33,3 ± 12,2) % во второй группе (таблица 1). Статистически достоверных различий между этими показателями и между показателями активности других клеточных элементов грануляционного слоя не установлено. Во 2-й группе с умеренной активностью специфического процесса КФ-положительных нейтрофильных лейкоцитов и многоядерных гигантских клеток вообще не было обнаружено, что, вероятно, свидетельствует о значительном снижении функциональных резервов клеток мононуклеарно-фагоцитарной системы в этот период развития туберкулезной инфекции.

При высокой активности специфического процесса (1 группа) определяли максимальное количество ЩФ-положительных клеток в популяциях лимфоцитов и плазматических клеток, они выявлены в (93,3 ± 6,4) % случаев для каждой из популяций. Несколько меньшей была встречаемость ЩФ-положительной реакции в нейтрофильных лейкоцитах, в (53,3 ± 12,9) % случаев. Следует отметить, что эти показатели были статистически достоверно больше аналогичных показателей во 2-й группе исследования ($p<0,05$). Наличие значительного количества фосфатазоположительных в отношении ЩФ лимфоцитов и плазмоцитов, вероятно, служит опосредованным показателем высокой иммунологической активности этих клеток на фоне пластических репаративных процессов, происходящих в грануляционном слое каверны. Однако, настораживает тот факт, что встречаемость клеток с активной ЩФ в первой группе выше, чем во второй. Этот факт указывает на то, что при снижении активности специфического процесса в легких при мультирезистентном ФКТ далеко не всегда наблюдается тенденция к нормализации или повышению ЩФ активности в клеточных популяциях, что обусловлено, возможно, как истощением защитных механизмов (сниженной иммунологической активностью таких клеток), так и токсическим влиянием собственно мультирезистентных МБТ.

В незначительном количестве случаев фосфатазная активность в отношении обоих ферментов обнаружена в макрофагах, ГММ, эпителиоидных клетках обеих групп с тем отличием, что во 2-ой группе фосфатазоположительных ГММ не выявлено. Наличие немногочисленной популяции КФ-положительных эпителиоидных клеток объясняется вероятно тем фактом, что, как показали ранее выполненные исследования [4], эпителиоидные клетки туберкулезного воспаления неоднородны по своим функциям, их можно подразделить на два вида – секреторные, для которых ведущим является синтез гидролитических ферментов и белка, и фагоцитирующие, незначительно представленные в наших наблюдениях. А именно последний вид клеток характеризуется проявлением КФ-активности.

Изучение собственно интенсивности реакции, характеризующей активность КФ и ЩФ в разных видах клеточных элементов (у.е.), не выявило существенных различий по группам исследования в клетках-мишенях. Тем не менее, отмечена отчетливая тенденция к снижению активности ЩФ в лимфоцитах, плазмоцитах и нейтрофильных гранулоцитах при снижении активности специфического воспаления (во 2-й группе), (табл. 2).

Внешний, фиброзный слой капсулы каверны. В этой зоне наибольший удельный вес среди всех фосфатазоположительных клеток составляли фибробласты. В первой группе исследования фосфатазоположительные клетки определялись в

Таблица 1

Относительная представленность фосфатазной активности в различных клетках грануляционного слоя капсулы хронической каверны, количество случаев (%)

Клетки грануляционного слоя каверны	Фермент			
	Кислая фосфатаза		Щелочная фосфатаза	
	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа
нейтрофильные лейкоциты	13,3 ± 8,8	–	53,3 ± 12,9	13,3 ± 8,8*
лимфоциты	20,0 ± 10,3	6,7 ± 6,4	93,3 ± 6,4	53,3 ± 11,4**
плазмоциты	6,7 ± 6,4	6,7 ± 6,4	93,3 ± 6,4	26,7 ± 11,4***
тканевые макрофаги	40,0 ± 12,6	33,3 ± 12,2	20,0 ± 10.3	6,7 ± 6,4
ГММ	26,7 ± 11,4	–	13,3 ± 8,8	–
эпителиоидные клетки	13,3 ± 8,8	13,3 ± 12,2	13,3 ± 8,8	6,7 ± 6,4

Примечание. * – достоверные различия показателей при высокой и умеренной активности СВП: для нейтрофильных лейкоцитов (t расчет. = 2,5615 при t критич. = 1,971; $p < 0,05$); для лимфоцитов (t расчет. = 3,0596 при t критич. = 2,598; $p < 0,01$) и для плазмоцитов – (t расчет. = 5,0942 при t критич. = 3,335; $p < 0,001$)

Таблица 2

Активность кислой и щелочной фосфатаз в разных слоях каверны, у.е.

Локализация	1 группа	2 группа	Достоверность различий в группах
Кислая фосфатаза			
Некробиоз внутреннего слоя каверны	1,86 ± 0,74	1,53 ± 0,51	$p > 0,05$
Макрофаги грануляционного слоя каверны	1,46 ± 0,63	1,53 ± 0,91	$p > 0,05$
Фибробласты фиброзного слоя каверны	1,53 ± 0,51	1,6 ± 0,82	$P > 0,05$
Щелочная фосфатаза			
Некробиоз внутреннего слоя каверны	2,26 ± 1,09	1,8 ± 1,01	$p > 0, 05$
Лимфоциты грануляционного слоя каверны	2,6 ± 1,09	1,8 ± 1,01	$p > 0, 05$
Плазмоциты грануляционного слоя каверны	2,33 ± 0,61	1,4 ± 0,73	$p > 0, 05$
Нейтрофильные лейкоциты грануляционного слоя каверны	1,8 ± 0,86	1,1 ± 0,35	$p > 0, 05$
Фибробласты фиброзного слоя каверны	2,1 ± 0,74	1,46 ± 0,63	$p > 0, 05$

отношении КФ в (53,3 ± 12,9) % случаев и со ЩФ-активностью – в (80,0 ± 10,3) % случаев. Во второй группе (с умеренной степенью активности воспаления) КФ и ЩФ-положительные клеточные элементы определялись в одинаковом количестве случаев – в (40,0 ± 12,6) %. То есть, отмечается общее снижение фосфатазной активности параллельно со снижением активности специфического воспаления. В отношении уровня активности ЩФ установлено статистически достоверное ее понижение (t расчет. = 2,4579 при t критич. = 1,971; $p < 0,05$). Наличие достаточно большого числа фосфатазоположительных фибробластов в 1-й группе свидетельствует о функциональной активности этих клеток, участвующих в процессе образования молодых коллагеновых волокон, который, как ранее отмечено, возникает уже на начальных этапах воспаления. Это наблюдение еще раз доказывает, что репаративные процессы при хроническом туберкулезном воспалении могут возникать с самого начала эпизода его обострения и протекать одновременно с альтеративно-деструктивными реакциями, что и является характерным признаком хронического воспаления любой этиологии. Факт явного снижения фосфатазной активности фибробластов при умеренной степени активности воспалительного процесса (2-ая группа), отсутствие плазмоцитов в фиброзном слое можно рассматривать как неблагоприятное проявление мультирезистентного ФКТ, проявляющееся ранним истощением резервных внутриклеточных механизмов жизнедеятельности и/или нарушения целостного механизма компенсаторно-восстановительных процессов.

Выводы

При мультирезистентном ФКТ легких отмечается в целом невысокая фосфатазная активность кислой и щелочной фосфатаз как при высокой, так и при низкой степенях активности специфического воспалительного процесса в области каверны.

В хронической каверне легкого наибольшая КФ-активность обнаружена в макрофагах, а в ЩФ-активность преимущественно выявлялась в лимфоцитах, плазматических клетках, нейтрофильных лейкоцитах и фибробластах.

Как при высокой, так и при умеренной степенях активности специфического воспаления казеозно-некротический слой характеризуется диффузным внеклеточным накоплением гранул КФ и

ЩФ, – как результата массивного разрушения лизосомального аппарата клеток и выхода гидролитических ферментов в межклеточное пространство.

В грануляционном слое отмечается наибольшее разнообразие видов клеточных элементов с различной фосфатазной активностью. Только для этого слоя установлены статистически достоверные количественные различия ЩФ-активности при высокой и умеренной степенях активности специфического воспаления в некоторых видах клеток с природной иммунологической активностью.

Преимущественная выраженность фосфатазной активности в фибробластах фиброзного слоя каверны свидетельствует о раннем запуске репаративно-пластических реакций, еще на стадии высокой активности специфического туберкулёзного воспаления.

Перспективы дальнейших исследований

Будет продолжено изучение биохимического пейзажа каверны в зависимости от стадии протекания специфического туберкульозного воспаления.

Литература. 1.*Волкова О.В.* Основы гистологии с гистологической техникой / О.В. Волкова, Ю.К. Елецкий. – М. : Медицина, 1971. – 272 с. 2.*Земскова З.С.* Гистохимическое изучение щелочной и кислой фосфатазы при длительном лечении туберкулеза / З.С. Земскова, А.А. Лесная // Проблемы туберкулеза. – 1967. – № 4. – С. 74–77. 3.*Ерохин В.В.* Клеточная и субклеточная морфология репаративных процессов при туберкулезе легких / В.В. Ерохин // Проблемы туберкулеза. – 1996. – № 6. – С. 10–14. 4.*Ерохин В.В.* Современные представления о туберкулезном воспалении / В.В. Ерохин, З.С. Земскова // Проблемы туберкулёза. – 2003. – № 3. – С. 11–21. 5.*Ерохин В.В.* Морфофункциональное состояние клеток легких при туберкулезном воспалении / В.В. Ерохин // Клеточная биология легких в норме и при патологии : руководство для врачей / В.В. Ерохин, Л.К. Романова. – М. Медицина, 2000. – Гл. 25. – С. 422–449. 6.*Морфологія* стінки хронічної ригідної тришарової каверни у випадках фіброзно-кавернозного туберкульозу легень з різним ступенем активності його перебігу / І. В. Ліскіна, С. Д. Кузовкова, Л. М. Загаба и др. // Укр.. пульмонол. ж. – 2010. – № 1. – С. 49–53. 7.*Мишин В.Ю.* Роль и значение структурно-метаболических и функциональных нарушений клеток мононуклеарной фагоцитарной системы в патогенезе казеозной пневмонии / В.Ю. Мишин, А.Г. Хоменко, Л.В. Ковальчук и др. // Проблемы туберкулеза. – 1997. – № 6. – С. 32–36.

АКТИВНІСТЬ КИСЛОЇ ТА ЛУЖНОЇ ФОСФАТАЗ В ОБЛАСТІ КАВЕРНИ ПРИ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОМУ ФІБРОЗНО-КАВЕРНОЗНОМУ ТУБЕРКУЛЬОЗІ ЛЕГЕНЬ

С.Д. Кузовкова, І.В. Ліскина

Резюме. В статті викладені результати дослідження активності кислої та лужної фосфатаз в стінці хронічної каверни при мультирезистентному фіброзно-кавернозному туберкульозі легень з морфологічно різними ступенями активності специфічного запалення. Визначені види клітин з переважанням активності різних фосфатаз у всіх шарах каверни та виразність інтенсивності реакції з визначення цих ферментів. Встановлена різниця рівнів активності обох фосфатаз та ділянок їх переважної локалізації при високому та помірному ступенях активності запального процесу.

Ключевые слова: мультирезистентный фиброзно-кавернозный туберкулез легких, фосфатазная активность

UDC 616.24-002.54/.57:615.015.8:577.15

THE ACTIVITY OF ACID AND ALKALINE PHOSPHATASE IN THE CAVITY ZONE AT MULTI-RESISTANT FIBROUS-CAVERNOUS PULMONARY TUBERCULOSIS

S.D. Kuzovkova, I.V. Liskina

The purpose. Refinement of the features of acid (AcP) and alkaline (AIP) phosphotase activity in different structures of the cavity at MDR TB with varying degrees activity of specific inflammation.

Methods. The operating material from 30 in-patients was used. Multiresistance of MBT in all cases was confirmed microbiologically. Histologically the high degree of specific activity was established in 15 cases and in 15 cases – moderate activity using previously developed criteria. AcP and AIP in the lung tissues were determined by the method of Gomory. Semiquantitative assessment of enzyme activity inissues was performed according to elaborating 4-point scale.

Results. A low phosphatase activity was indicated in overall, both in high and moderate degrees of specific inflammation activity in the lung cavity at MDR TB. In chronic cavern the maximal AcP-activity was revealed in macrophages, and AIP activity prevailed in lymphocytes, plasma cells, neutrophils and fibroblasts.

The granulation layer of cavern is characterized by the greatest number of cellular elements with different phosphatase activity. Statistically significant differences of AIP activity at high and moderate degrees of TB activity in some types of immune cells were established.

Conclusion. The maximal expression of phosphotase activity in fibroblasts of the fibrous layer of the cavity indicates an early start of plastic reparative process even at the high activity of TB inflammation. Rapid running out of functional-metabolic reserves of phagocytic cells is shown.

Key words: *Multidrug fibro-cavernous pulmonary tuberculosis, phosphatase activity*

F.G. Yanovsky "National Institute of Phthisiology and Pulmonology of NAMS of Ukraine"
03680, Kyiv, N.Amosova str. 10
mob.phone: 098 65 82 340
e-mail: liskina@ifp.kiev.ua

Clin. and experim. pathol.- 2012.- Vol.11, №2(40).-P.71-75.

Надійшла до редакції 25.05.2012
Рецензент – проф. Л. Д. Тодоріко
© С.Д. Кузовкова, И.В. Лискина, 2012

УДК 616.127-005.4-071- 072.7

А. Р. Кутайні
В. К. Тащук

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

ДИНАМІКА РІВНІВ ЛЕПТИНУ ТА СТАН КОРОНАРНОГО І ФУНКЦІОНАЛЬНОГО РЕЗЕРВІВ У ХВОРИХ НА СТАБІЛЬНУ СТЕНОКАРДІЮ

Ключові слова: *стабільна стенокардія, лептин, загальний холестерин, холестерин ліпопротеїнів низької щільності, холестерин ліпопротеїнів високої щільності.*

Резюме. *З метою оцінки залежності рівнів лептину та стану коронарного і функціонального резервів у хворих на стабільну стенокардію обстежено 42 пацієнтів. Визначено, що лептин є предиктором вищого функціонального класу стенокардії та порушень серцевого ритму і може бути використаний як непрямий маркер системного запалення, оскільки зменшення його рівня передбачає більш часте зниження С-реактивного білка. Зниження рівня лептину супроводжується зростанням показників порогового навантаження та виконаної роботи під час стрес-тесту зі слабким вірогідним зворотним кореляційним зв'язком між рівнем лептину крові та пороговим навантаженням. Гіперлептинемія передбачає негативні зрушення ліпідного складу крові, оскільки супроводжується зростанням загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності, а також рідшим зростанням холестерину ліпопротеїнів високої щільності.*

Вступ

Лептин є адипокіном, що виробляється в основному в жировій тканині. Згідно з результатами досліджень у кардіології за останні роки, даний показник запропонований, як маркер прогресії та прогнозу ішемічної хвороби серця (ІХС) [4]. Лептин активує імунні клітини та стимулює клітинну імунну відповідь, впливає на продукцію прозапальних цитокінів або шляхом прямої дії на судинну стінку, та може впливати на початок і прогресування атеросклерозу [1, 5], стимулює активність симпатичної нервової системи, розвиток оксидантного стресу, індукує активність атеросклеротичної бляшки та агрегацію тромбоцитів [3, 11]. Вірогідність впливу лептину на серцево-судинні захворювання доведена в клінічних дослідженнях, оскільки встановлена кореляція рівня даного показника з такими загальноприйнятими чинниками кардіоваскулярного ризику, як концентрація ліпідів, рівень артеріального тиску (АТ), з показниками порушень гемостазу, судинної дисфункції та запалення у хворих на ІХС [2]. Згідно з даними досліджень, лептин грає потенційну роль у розвитку гострого коронарного синдрому, є маркером для стратифікації ризику при нестабільній стенокардії [5], проте його вплив при стабільній стенокардії (СтСт) повною мірою не досліджений.

Мета дослідження

Оцінити залежність рівнів лептину та стану коронарного і функціонального резервів у хворих на стабільну стенокардію.

Матеріал і методи

Обстежено 42 пацієнти відділення хронічної ІХС Чернівецького обласного кардіологічного диспансеру з діагнозом СтСт II та III функціонального класу (ФК). Усіх пацієнтів розподілено на три клінічні групи – 1-а – хворі зі зростанням вихідного рівня лептину (50,0% випадків), 2-а – хворі з відсутністю будь-яких змін рівня лептину (11,90% випадків) та 3-я – пацієнти зі зниженням вихідного рівня лептину (38,10% випадків). На початку стаціонарного лікування та через три місяці усі хворі пройшли клінічне, лабораторне (з оцінкою ліпідного профілю крові, рівнів лептину та С-реактивного білка (СРБ) крові) та інструментальне дослідження (електрокардіографія (ЕКГ) за допомогою ЕКГ-реєстратора ЮКАРД-200 (Україна) з визначенням наявності аритмій, велоергометрія (ВЕМ) на велоергометрі ВЭ-02 (Україна) з оцінкою порогового навантаження (ПН) та виконаної роботи, ехокардіографія (ЕХОКГ) ультразвуковим сканером SAL 38AS ("Toshiba", Японія) із вимірюванням кінцевого діастолічного об'єму (КДО) лівого шлуночка (ЛШ), кінцевого систолічного об'єму (КСО) ЛШ та фракції викиду (ФВ) ЛШ. Статистична обробка отриманих даних проводилася із застосуванням пакета програм «Microsoft Excel 97» (Microsoft) та «Statistica for Windows v. 5.0» (StatSoft Inc., США) з обрахуванням середніх значень, стандартних похибок середнього. Вірогідність різниці кількісних показників визначалася за допомогою t-критерію Стьюдента.

© *А. Р. Кутайні, В. К. Тащук, 2012*

Таблиця 1

Клінічна характеристика пацієнтів груп із різною динамікою лептину крові

Показник	Рівень лептину зріс	Рівень лептину не змінився	Рівень лептину знизився
Вік, роки	49,62±1,26	46,60±3,14	49,24±1,45
Жінки, %	52,38±10,90	20,00±12,89	50,00±12,50
Чоловіки, %	47,62±10,90	80,00±12,89	50,00±12,50
СтСт III ФК, % випадків	71,43±9,86	20,00±12,89*	50,00±12,50
СтСт II ФК, % випадків	28,57±9,86	80,00±12,89*	50,00±12,50
АГ, % випадків	85,71±7,64	60,00±21,91	81,25±9,76
СН IIA, % випадків	52,38±10,90	20,00±12,89	31,25±11,59
Порушення ритму, % випадків	38,10±10,60	0*	18,75±9,76

Примітка. * - вірогідні відмінності між групами зі зростанням та незмінним рівнем лептину ($p<0,05$)

Обговорення результатів дослідження

При міжгруповому порівнянні відмічено, що тяжчий ФК стенокардії та порушення серцевого ритму асоціювалися з наступним збільшенням рівня лептину крові, вірогідно при порівнянні пацієнтів зі зростанням та незмінним рівнем даного маркера ($p<0,05$ та $p<0,001$ відповідно) та невірогідно при порівнянні групи зі зростанням та зниженням лептину крові (в обох випадках $p>0,1$). Серцева недостатність (СН) II А ст. передбачає подальше зростання аналізованого показника невірогідно при співставленні всіх груп (в обох випадках $p>0,1$). За даними літератури приріст рівня лептину щільно пов'язаний зі зростанням ризику розвитку СН у чоловіків незалежно від індексу маси тіла [12].

Динаміка рівня досліджуваного показника не залежить від віку та статі пацієнтів, а також наявності артеріальної гіпертензії (АГ) (в усіх випадках $p>0,5$). Однак за результатами National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study тільки в жінок у постменопаузальному віці визначений зв'язок між рівнем лептину та АТ і АГ [8, 9].

Клінічна характеристика пацієнтів груп із різною динамікою лептину крові наведена в табл. 1.

При аналізі показників лабораторного дослідження зазначено наступне. Поряд із вірогідним зниженням рівня лептину ($p<0,001$) визначене невірогідне зниження вмісту тригліцеридів (ТГ) ($p>0,1$), холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) ($p>0,1$) при тенденції до зниження загального ХС. Рівні СРБ та ХС ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) в даній групі не змінилися (в обох випадках $p>0,5$). При вірогідному зростанні лептину ($p<0,001$) відмічено тенденцію до зростання СРБ ($p>0,2$) та загального ХС ($p>0,2$) при незмінній концентрації ХС ЛПНЩ ($p>0,5$), ХС ЛПВЩ ($p>0,5$) та ТГ ($p>0,5$). При цьому позитивна динаміка асоціюється з вірогідно частішим зниженням СРБ (відповідно 62,5±12,1 та 28,57±9,86% випадків, $p<0,05$), загального ХС (відповідно 50,00±12,5 та 9,52±3,4% випадків, $p<0,05$), невірогідно частішим зниженням ТГ (відповідно 50,00±14,43 та 22,22±9,80% випадків, $p>0,1$) та з відсутністю жодного випадку зростання ХС ЛПНЩ.

У пацієнтів із незмінним рівнем лептину ($p>0,5$) не відбулося істотних змін СРБ ($p>0,5$) та загального ХС ($p>0,5$), проте, з'ясована тенденція до зниження ХС ЛПНЩ ($p>0,2$), ТГ ($p>0,2$) та зростання ХС ЛПВЩ ($p>0,2$). При порівнянні 1-ї та 2-ї груп лише за несприятливих змін рівня лептину відбулося зростання загального ХС та ХС ЛПНЩ, зниження ТГ визначено невірогідно рідше (відповідно 22,22±9,80 та 50,00±25,00, $p>0,1$), зростання ХС ЛПВЩ вірогідно рідше (відповідно 33,33±15,71 та 100% випадків, $p<0,001$). Лабораторна характеристика пацієнтів груп з різною динамікою лептину наведена в табл. 2.

Розгляд параметрів ЕхоКГ показав відсутність взаємовідношення між будь-якою динамікою рівня лептину та змінами об'ємів ЛШ і ФВ ЛШ, оскільки в усіх групах дані показники суттєво не змінилися (в усіх випадках $p>0,5$). Це співпадає з деякими даними літератури, що рівень цього маркера не значно корелює із показниками діастолічної та систолічної функції ЛШ у чоловіків та жінок [6]. Проте, згідно з результатами Framingham Heart Study, концентрація лептину була зворотно пов'язана з масою та товщиною стінок ЛШ і розмірами лівого передсердя [7].

При аналізі даних ВЕМ-проби встановлено, що зниження рівня лептину крові співвідноситься з вірогідним приростом показників ПН ($p<0,01$) та виконаної роботи ($p<0,05$), тоді як за зростання лептину приріст даних показників є невірогідним (відповідно $p>0,1$ та $p>0,2$). Істотних розбіжностей у частоті виявлення вказаних змін не виявлено в жодній із груп – щодо ПН відповідно 53,85 ±13,83 та 50,00±11,79% випадків ($p>0,5$) та щодо виконаної роботи відповідно 46,15±13,83 та 50,00±11,79% випадків ($p>0,5$).

Таблиця 2

Лабораторна характеристика пацієнтів груп із різною динамікою лептину крові

Показник	Рівень лептину зріс		Рівень лептину не змінився		Рівень лептину знизився	
	Початок спостереження	Закінчення спостереження	Початок спостереження	Закінчення спостереження	Початок спостереження	Закінчення спостереження
Лептин, нг/мл	9,65±1,38	23,2±4,06	11,74±4,29	11,04±3,98	26,18±4,17	9,53±2,41
СРБ, мг/л	4,50±1,05	6,44±1,70	2,00±1,12	4,14±2,58	3,82±0,97	4,87±2,04
Заг. ХС, ммоль/л	5,11±0,27	5,52±0,32	5,45±0,60	5,02±0,53	4,77±0,23	4,55±0,28
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,72±0,16	1,6±0,22	1,62±0,26	1,9±0,22	2,22±0,17	2,14±0,24
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,41±0,33	4,60±0,46	4,99±1,43	3,00±1,46	4,84±0,36	4,18±0,4
ТГ, ммоль/л	2,27±0,19	2,39±0,13	2,45±0,46	2,08±0,25	1,98±0,14	1,72±0,17

Таблиця 3

Характеристика результатів інструментальних досліджень пацієнтів груп з різною динамікою лептину крові

Показник	Рівень лептину зріс		Рівень лептину не змінився		Рівень лептину знизився	
	Початок спостереження	Закінчення спостереження	Початок спостереження	Закінчення спостереження	Початок спостереження	Закінчення спостереження
КДО ЛШ, мл	113,92±6,12	108,81±3,81	103,84±11,94	103,84±11,94	116,14±8,09	116,14±8,09
КСО ЛШ, мл	46,38±3,82	43,19±2,26	37,68±6,04	37,68±6,04	45,78±3,39	45,78±3,39
ФВ ЛШ, %	59,62±0,97	60,14±0,80	63,40±2,69	63,40±2,69	59,88±0,78	60,06±0,76
ПН, Вт	68,84±8,31	84,75±9,83	125,40±17,73	153,40±19,79	84,54±7,81	124,39±13,10*
Робота, кДж	20,36±3,86	25,54±4,20	49,98±10,02	59,68±12,08	24,30±3,47	42,54±6,31*

Примітка. *- вірогідні відмінності всередині групи ($p<0,05$).

Пацієнти з незмінним рівнем лептину мають невірогідний приріст ПН (p>0,1), однак при цьому показник виконаної роботи не змінився (p>0,5). При порівнянні 1-ї та 2-ї груп частота виявлення приросту вказаних параметрів не відрізняється – в обох випадках відповідно 50,00±11,79% та 60,00 ±21,91 випадків (p>0,5).

Кореляційний аналіз виявив слабкий вірогідний зворотний кореляційний зв'язок між рівнем лептину крові та ПН (r=–0,3, p<0,05), як наведено на рисунку.

Характеристика результатів інструментальних досліджень пацієнтів груп із різною динамікою лептину наведена в табл. 3.

Таким чином, зростання рівня лептину відбувається вірогідно частіше за наявності вищого ФК стенокардії (p<0,05) та порушень серцевого ритму (p<0,001), що може пояснюватися стимуляцією симпатоадреналової системи та хронічною гіперактивацією нейрогуморальних систем [1].

Сприятлива динаміка у вигляді зниження вихідного рівня даного маркера відбувається паралельно з частішим, порівняно з несприятливими змінами, зниженням загального ХС (p<0,05), відсутністю жодного випадку зростання ХС ЛПНЩ. Хоча, за власними даними, у цій групі зменшення ТГ є лише невірогідно частішим (p>0,1), література свідчить про те, що гіперлептинемія у хворих на ІХС реалізує свій негативний вплив на ліпідний обмін шляхом зміни ліпідного складу крові в бік зростання рівня ТГ та зниження вмісту ХС ЛПВЩ [1,2]. Це збігається з власними даними, оскільки несприятлива динаміка у вигляді зростання вихідного рівня лептину, порівняно з відсутністю змін даного показника, супроводжується рідшим збільшенням ХС ЛПВЩ (p<0,001), а також зростанням загального ХС, ХС ЛПНЩ. За даними Stanislas study зростання концентрації лептину асоціюється зі збільшенням загального ХС та ТГ у чоловіків, та зі зниженням ХС ЛПВЩ у жінок [10].

За зниження вихідного рівня лептину зменшення концентрації СРБ відмічене частіше (p<0,05). Це підтверджено даними літератури, згідно з якими лептин позитивно корелює з СРБ [4, 5].

Приріст показників ПН (p<0,01) та виконаної роботи (p<0,05) супроводжує зниження рівня лептину крові.

Висновки

1. Лептин є предиктором вищого функціонального класу стенокардії та порушень серцевого ритму, а зниження його рівня супроводжується зростанням показників порогового навантаження та виконаної роботи під час стрес-тесту зі слабким вірогідним зворотним кореляційним зв'язком між рівнем лептину крові та пороговим навантаженням.

2. Гіперлептинемія передбачає негативні зрушення ліпідного складу крові, оскільки супроводжується зростанням загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності, а також рідшим зростанням холестерину ліпопротеїнів високої щільності.

3. Лептин може бути використаний як непрямий маркер системного запалення, оскільки зменшення його рівня передбачає більш часте зниження СРБ.

Перспективи подальших досліджень

Подальше вивчення ролі лептину в прогресуванні атеросклерозу доцільне з метою визначення стратифікації ризику при стабільній стенокардії.

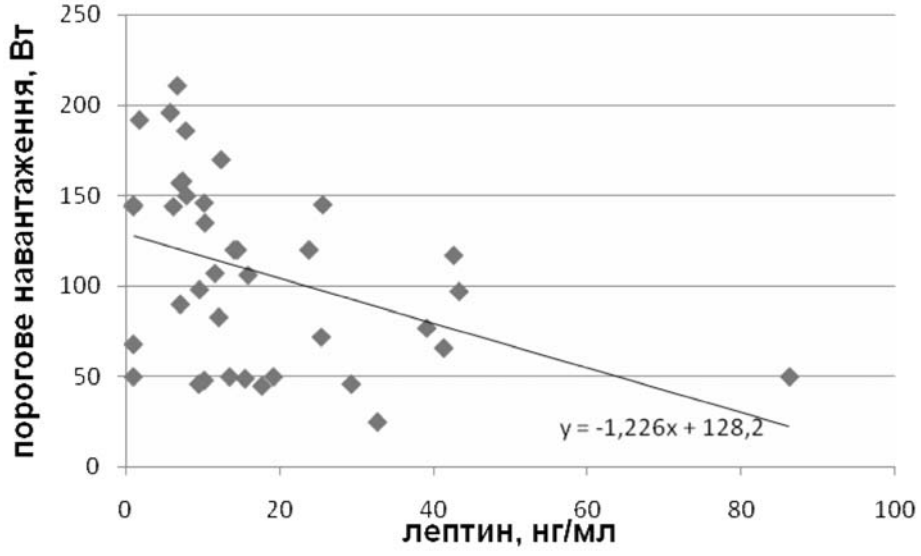

Рис. Кореляційний зв'язок між рівнем лептину крові та порогового навантаження

Література. 1.Адипокіни та їх співвідношення у хворих з метаболічним синдромом / О.І. Мітченко, В.Ю. Романов, К.О. Яновська [та ін.] // Укр. кардіол. журн. – 2011. – № 6. – С. 71-78. 2.Серкова В.К. Лептин у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом / В.К. Серкова, Ю.Л. Кобринчук, В.А. Романова // Укр. кардіол. журн. – 2011. – № 3. – С. 19-23. 3.Leptin in acute coronary syndromes: has the time come for its use in risk stratification? / B. Amasyali, S. Kose, H Kursaklioglu [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2008. – Vol. 130, № 2. – P. 264-265. 4.High plasma levels of adipocytokines are associated with platelet activation in patients with coronary artery disease / B. Bigalke, K. Stellos, T. Geisler [et al.] // Platelets. – 2010. – Vol. 21, № 1. – P. 11-19. 5.Association of plasma leptin levels and complexity of the culprit lesion in patients with unstable angina / L. Dubey, H. Zeng, S. Hashmi [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2008. – Vol. 126, № 2. – P. 183-189. 6.Relation of plasma levels of adiponectin to left ventricular diastolic dysfunction in patients undergoing cardiac catheterization for coronary artery disease / H. Fukuta, N. Ohte, K. Wakami [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2011. – Vol. 108, № 8. – P. 1081-1085. 7.Relation of serum leptin with cardiac mass and left atrial dimension in individuals >70 years of age / W. Lieb, L.M. Sullivan, J. Aragam [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2009. – Vol. 104, № 4. – P. 602-605. 8.Leptin is associated with blood pressure and hypertension in women from the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study / D. Ma, M.F. Feitosa, J.B. Wilk [et al.] // Hypertension. – 2009. – Vol. 53, № 3. –P. 473-479. 9.Circulating levels of adiponectin, leptin, and tumour necrosis factor alpha in hypertension / J.V. Patel, H.S. Lim, K. Dubb [et al.] // Ann. Med. – 2009. – Vol. 41, № 4. – P. 291-300. 10.Sex-dependent associations of leptin with metabolic syndrome-related variables: the Stanislas study / A. Samara, B. Herbeth, R. Aubert et al.] // Obesity (Silver Spring). – 2010. – Vol. 18, № 1. – P. 196-201. 11.Increased serum leptin concentrations in patients with chronic stable angina pectoris and ST-elevated myocardial infarction / F. Taneli, S. Yegane, C. Ulman [et al.] // Angiology. – 2006. – Vol. 57, № 3. – P. 267-272. 12.Obesity and risk of incident heart failure in older men with and without pre-existing coronary heart disease: does leptin have a role? / S.G. Wannamethee, A.G. Shaper , P.H. Whincup [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2011. – Vol. 58, № 18. – P. 1870-1877.

УДК 616.127-005.4-071- 072.7

ДИНАМИКА УРОВНЯ ЛЕПТИНА И СОСТОЯНИЕ КОРОНАРНОГО И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО РЕЗЕРВОВ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

А.Р.Кутайни, В.К.Тащук

Резюме. С целью оценки зависимости уровней лептина и состояния коронарного и функционального резервов у больных стабильной стенокардией обследовано 42 пациента. Установлено, что лептин является предиктором более высокого функционального класса стенокардии и нарушений сердечного ритма и может быть использован как косвенный маркер системного воспаления, так как снижение его уровня предусматривает более частое уменьшение С-реактивного белка. Снижение уровня лептина сопровождается возрастанием показателей пороговой нагрузки и выполненной работы во время стресс-теста со слабой достоверной обратной корреляционной связью между уровнем лептина и пороговой нагрузкой. Гиперлептинемия предусматривает негативные изменения липидного состава крови, так как сопровождается возрастанием общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, а также менее частым возрастанием холестерина липопротеинов высокой плотности.

Ключевые слова: стабильная стенокардия, лептин, общий холестерин, холестерин липопротеинов низкой плотности, холестерин липопротеинов высокой плотности.

UDC 616.127-005.4-071- 072.7

THE DYNAMICS OF THE LEPTIN LEVELS AND THE STATE OF THE CORONARY AND FUNCTIONAL RESERVES IN PATIENTS WITH STABLE ANGINA

A.R.Kutayni, V.K.Tashchuk

The aim of the research. To evaluate the leptin levels and the state of the coronary and functional reserves in patients with stable angina.

Methods. 42 patients have been examined. At the beginning of treatment and after three months all patients have clinical, laboratory and instrumental survey.

Results. It has been found out that leptin is a predictor of the highest functional class of angina pectoris and disturbances of the heart rate and may be used as an indirect marker of systemic inflammation, since a decrease of its level envisages a more frequent reduction of C-reactive protein. A reduction of the leptin level is accompanied with a growth of the indices of threshold loading and the work performed during a stress-test with a weak correlation feedback between the leptin level and threshold loading.

Conclusiouns. Hyperleptinemia envisage negative derangements of the blood lipid composition, so long as it is accompanied with an elevation of the total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, as well as less frequent increase of the cholesterol of high-density lipoproteins.

Key words: stable angina, leptin, total cholesterol, cholesterol of low-density lipoproteins, cholesterol of high-density lipoproteins.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2012.- Vol.11, №2(40).-P.76-80.

Надійшла до редакції 25.05.2012
Рецензент – проф. Т.О. Ілащук
© А. Р. Кутайні, В. К. Тащук, 2012

УДК 616.441-006-07:616.98

[1]О. С. Ларін
[1]В. Г. Хоперія
[2]В. В. Васько

[1] - Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ
[2] - Педіатричний факультет Університету силових структур, Бетезда, США.

ВІРУС ПРОСТОГО ГЕРПЕСУ В ДОБРОЯКІСНИХ ТА ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИНАХ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Ключові слова: *рак щитоподібної залози, епітеліально-мезенхімальна трансформація, вірус простого герпесу.*

Резюме. *Наразі існує обмежена кількість даних щодо ролі вірусу герпесу в розвитку раку щитоподібної залози (РЩЗ). Проаналізовано ДНК вірусу простого герпесу 1-го та 2-го типу (ВПГ1 та ВПГ2) у доброякісних (44) і злоякісних (65) пухлинах щитоподібної залози (ЩЗ). ВПГ виявлено в 43/109 (39,4%) досліджуваних випадків. Встановлено прямий зв'язок між наявністю ВПГ2 в пухлинах папілярного раку (ПР) ЩЗ та метастазами в лімфатичних вузлах. Рівень експресії Nectin-1 у клітинних лініях РЩЗ корелював з їх сприйнятливістю до вірусу. Інгібування PI3K/AKT або MAPK/ERK сигнальних шляхів не впливало на рівень експресії Nectin-1, але призводило до зниження сприйнятливості клітин РЩЗ до вірусу. Виникнення епітеліально-мезенхімальної трансформації корелювало із чутливістю клітин раку до вірусу. Високий рівень експресії вірусних рецепторів, активація мітогенних сигналів та індукція епітеліально-мезенхімальної трансформації пов'язано з чутливістю клітин РЩЗ до вірусу простого герпесу.*

Вступ

Рак щитоподібної залози (РЩЗ) є найбільш поширеною формою серед злоякісних пухлин ендокринної системи. За даними Національного інституту раку США та Американської протиракової асоціації, у 2007 році зареєстровано 37 340 нових випадків РЩЗ, із них зі смертельним наслідком – 1590 випадків. Загальновизнано, що пацієнти з діагнозом диференційований РЩЗ на ранній стадії мають сприятливий прогноз, проте у випадках наявності ознак інвазійності пухлини і/або віддалених метастазів 5-річна виживаність становить 40% [2]. Тому, для розробки нових методів лікування, існує необхідність кращого розуміння молекулярних причин прогресії РЩЗ. Розвиток папілярного раку ЩЗ (ПР ЩЗ) пов'язано із мутаціями BRAF та транслокаціями RET (RET/PTC) [4]. Активація мутацій онкогену RAS відбувається за ФР ЩЗ, а також у випадках ФВ ПР [4]. Нещодавно показано, що інвазія РЩЗ пов'язана з індукцією ЕМТ, а функціональні дослідження in vitro довели, що ЕМТ впливає на здатність клітин РЩЗ до міграції [9]. Мутації онкогенів сприяють ЕМТ. Так роль активації RAS/ERK, PI3K/AKT і NFkB сигнальних шляхів в ЕМТ продемонстровано в пухлинах ЩЗ та клітинних лініях раку [6]. Останні дані свідчать, що віруси беруть безпосередню участь у регуляції ЕМТ та процесі метастазування. Існує декілька показників можливої ролі вірусів у розвитку РЩЗ. Так показано активацію вірус-індукованих сигнальних шляхів, таких як Toll-подібних рецепторів (TLR) за ПР [7]. Також у випадках РЩЗ виявлено парвовірус і експресію білка (ВЕБ) у випадках низько диференційованого РЩЗ [11]. Експресію рецептора ВПГ Nectin-1 продемонстровано в клітинних лініях РЩЗ, а рівень експресії корелював із чутливістю клітин до вірусів герпесу [3]. ДНК ВПГ виявлено в гістологічних препаратах пухлин ЩЗ із ознаками автоімунного тиреоїдиту [8]. Показано, що ВПГ бере участь у регуляції RAS/MEK/MAPK мітогенного шляху, який зазвичай активується в РЩЗ.

Мета дослідження

Вивчити стан ВПГ в доброякісних та злоякісних пухлин ЩЗ, а також дослідити чутливість до вірусу в клітинних лініях раку in vitro.

Матеріал і методи

Матеріалом для дослідження слугують гістологічні препарати пацієнтів, прооперованих на

© О. С. Ларін, В. Г. Хоперія, В. В. Васько, 2012

базі Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України (УНПЦЕХ,-ТЕОіТ) з приводу захворювань ЩЗ. Згідно патогістологічного дослідження, проведеного відповідно із критеріями ВООЗ діагностовано: 14 випадків автоімунного тиреоїдиту (АІТ), 30 фолікулярних аденом (ФА), 16 ФР ЩЗ, 43 ПР ЩЗ та 6 випадків анапластичного раку ЩЗ (АР). У 73 пухлинах ЩЗ визначено онкогенний статус [7]. Для досліджень in vitro застосовували клітинні лінії ФР та ПР ЩЗ. Виділення ДНК і РНК проведено з парафінових препаратів пухлин і клітинних культур ПР із застосуванням TRIzol реагенту. Імуногістохімічне виявлення вірусного білка проведено із використанням специфічних антитіл та універсального набору. Імунофлюоресцентне дослідження проведено з використанням відповідних вторинних антитіл і універсального набору та за допомогою флюоресцентної мікроскопії. Виявлення Nectin-1 за допомогою Вестерн-блот аналізу проведено із використанням специфічних первинних, вторинних антитіл та системи імунологічної та кількісної візуалізації. Статистичні розрахунки виконано за допомогою програми SPSS 13.00 (SPSS Inc, Chicago, IL). Значення ймовірності (p) менше 0,05 вважали статистично вірогідним.

Обговорення результатів дослідження

У доброякісних пухлинах ЩЗ ДНК ВПГ1 виявлено в 11/44 (25%), а ДНК ВПГ2 - в 1/44 (2%) випадків (табл. 1).

У злоякісних пухлинах ЩЗ ДНК ВПГ1 частіше виявлялась у пухлинах із фолікулярним типом будови. ВПГ2 частіше виявлено в пухлинах ПР. У трьох випадках ПР виявлено як ДНК ВПГ1 так і ВПГ2, під час гістологічного дослідження цих випадків виявлено змішаний фолікулярно-папілярний тип будови. Як і у випадках ВПГ-позитивних ФА, для ВПГ-позитивних ПР характерно наявність лімфоїдної інфільтрації та онкоцитарна метаплазія.

Установлено асоціацію між наявністю ВПГ1 та розміром пухлини ($p = 0,020$), а також наявністю ВПГ2 та метастазами у лімфовузли ($p = 0,0263$). Статус ВПГ також досліджено в 17 лімфатичних вузлах із метастазами ПР. В 7/17 (41,1%) метастазів виявлено ВПГ (1 ВПГ1 і 6 ВПГ2). ВПГ1 виявлено у 2 відповідних первинних ПР, а ВПГ2 – в 10 випадках, 5 пухлин були негативними до вірусів (табл. 2). В жодному із лімфовузлів без ознак метастазування ВПГ виявлено не було. В 3/25 (12%) випадків оточуючої тканини ЩЗ виявлено ВПГ, а саме: ВПГ1 - у 2 випадках, а ВПГ2 – в одному. Частота виявлення ВПГ в нормальній тканині залози значно нижче порівняно із пухлиною ($p = 0,0096$).

В 70 вірус-позитивних пухлинах ЩЗ досліджено мутації RAS, RET/PTC та BRAF. Мутації онкогенів ЩЗ виявлено у 12/44 (27,2%) вірус-негативних пухлинах і в 21/30 (70%) вірус-позитивних пухлин. Мутації онкогенів ЩЗ частіше виявлялися у випадках ВПГ2-позитивних, у порівнянні із ВПГ1-позитивними РЩЗ.

Експресію білка ВПГ1/2 виявлено в 0/48 вірус-негативних пухлинах та в 21/25 (84%) вірус-позитивних випадків. З використанням мічених флюоресцеїнізотіоцианатом (ФІТЦ) антитіл ВПГ2, виявлено позитивну реакцію в 0/48 вірус-негативних випадках і в 12/25 (48%) вірус-позитивних пухлинах. Імунореактивність з IFN-β, NFkB і pAKT значно вища у випадках вірус-позитивних пухлин у порівнянні із негативними. У вірус-негативній нормальній тканині залози імунологічної реакції виявлено не було, а у вірус-позитивних випадках виявлено підвищену експресію IFN-β, NFkB і pAKT, що підтверджує попередні результати виявлення ВПГ в тканині ЩЗ та показує зв'язок між ВПГ та активацією вірус-індукованих сигнальних шляхів в пухлині ЩЗ.

В епітеліальних клітинах нормальної ЩЗ виявлено екпресію Nectin-1, проте інтенсивність її була низькою. У доброякісних і злоякісних пухлинах залози імунореактивність Nectin-1 була вищою у порівнянні з нормальною тканиною залози. Рівень експресії Nectin-1 значно вищий у випадках ФА у порівнянні з нормальною тканиною залози ($p = 0,005$), проте, не виявлено статистично вірогідної різниці в експресії білка між ФР та ФА. Навпроти, виявлено високий рівень експресії Nectin-1 у випадках ПР у порівнянні із ФА ($p = 0,004$) і з ФР ($p = 0,005$). У випадках класичного варіанту ПР рівень експресії Nectin-1 був вищим, порівняно із ФВПР. Не виявлено зв'язку між рівнем експресії Nectin-1 та ознаками екстраорганної інвазії, багатофокусним ростом та метастазами в лімфовузлах. Не визначено кореляції між інтенсивністю реакції Nectin-1 та IFN-β або NFkB, проте встановлено з високим рівнем pAKT.

Експресію Nectin-1 та чутливість ВПГ1 і ВПГ2 досліджено в клітинних лініях ФР та ПР із транслокацією RET/PTC1 та BRAF-позитивних РЩЗ. В усіх клітинних лініях РЩЗ виявлено експресію Nectin-1.

Встановлено кореляцію між чутливістю клітин клітинних ліній РЩЗ до ВПГ та рівнем експресії Nectin-1. В інфікованих клітинах апоптоз спостерігався від окремих груп протягом 72 годин після інфекції і до масової загибелі клітин – протягом 96 годин. Отже, виявлено прямий зв'язок між

Таблиця 1

Результати виявлення ВПГ в доброякісних та злоякісних пухлинах ЩЗ

Патогістологічний діагноз	Кількість випадків	Виявлення ВПГ			
		ВПГ1	ВПГ2	ВПГ1/2	Всього
АІТ	14	3	0	0	3
ФА	10	1	0	0	1
АА	10	2	1	0	3
Аденома із клітин Гюртля	10	5	0	0	5
ФР	16	8	0	0	8
ФВПР	10	2	2	0	2
ПР	33	2	11	3	18
АР	6	2	1	0	3

Таблиця 2

Клініко-морфологічна характеристика пацієнтів з РЩЗ залежно від статусу ВПГ

Клініко-морфологічна ознака	Виявлення ВПГ			
	ВПГ (-)	ВПГ1	ВПГ2	ВПГ1/2
Кількість випадків	34	14	14	3
Вік, роки	45,9±14,6	47,6±16,8	45,5±10,9	43,3±14,9
Стать, чоловіча	5	1	2	0
Розмір пухлини, см	23,6±13,1	32,1±14,2	19,5±13,3	23,1±3,6
Екстраорганна інвазія	16	4	6	2
Багатофокусний ріст	7	1	4	3
Метастази в лімфовузлах	17	4	12	3

чутливістю клітин РЩЗ до ВПГ інфекції, ВПГ1 та рівнем експресії Nectin-1.

Оскільки рівень експресії Nectin-1 у пухлинах ЩЗ пов'язано з активацією Akt досліджено вплив фармакологічного інгібітора PI3K/Akt сигналізації на експресію Nectin-1. Гальмування Akt, викликане дією даного інгібітору на клітинні лінії РЩЗ, не впливало на експресію Nectin-1. Інгібування MAPK/ERK сигналізації в клітинах РЩЗ також не вплинуло на рівень Nectin-1. Тим не менш, чутливість клітин РЩЗ до вірусу простого герпесу знизилася після впливу або PI3K/AKT або MAPK/ERK інгібіторів. В пухлинах ЩЗ виявлено зв'язок між наявністю ВПГ2 та метастазами ПР. Показано, що клітини РЩЗ в зоні інвазії мають подібні із мезенхімальними молекулярні характеристики, а ЕМТ розглядається як чинник, що впливає на чутливість ракових клітин до онколітичних вірусів. Тому ми припустили, що клітини РЩЗ, що піддаються ЕМТ більш сприйнятливі до вірусу простого герпесу. В усіх досліджених клітинних лініях виявлено мезенхімальні властивості та підвищену здатність до міграції. У клітинах РЩЗ, які набули мезенхімо-подібних властивостей, визначено підвищення чутливості до вірусу простого герпесу. Таким чином, активації сигнальних шляхів та індукція ЕМТ призводить до підвищення чутливість клітин РЩЗ до вірусу простого герпесу.

Отже, у пухлинах ЩЗ виявлено ДНК та білок ВПГ. Наявність ВПГ пов'язано із активацією вірус-індукованих сигнальних шляхів в клітинах ЩЗ. В пухлинах ЩЗ виявлено високу експресію вірусних рецепторів (Nectin-1). Показано, що активація мітогенних сигналів та індукція ЕМТ підвищує чутливість клітин ЩЗ до вірусу простого герпесу. За допомогою ПЛР досліджено ДНК ВПГ1 і ВПГ2 в ряді доброякісних і злоякісних новоутворень ЩЗ. Як негативний контроль досліджено лімфатичні вузли без метастатичних клітин. Отже, в значній частині пухлин ЩЗ виявлено ДНК ВПГ1. Наявність ВПГ в тканині ЩЗ підтверджено виявленням протеїну капсиду ВПГ. Розглянуто активацію ВПГ-індукованих сигнальних шляхів, що є непрямим підтвердженням наявності ВПГ в тканині ЩЗ. Виявлено кореляцію між наявністю ВПГ і активацією цих сигнальних шляхів. в клітинах ЩЗ. Попередні дослідження показали, що експресія вірусних рецепторів є критичним чинником, що обумовлює ефективність проникнення ВПГ у клітини [3]. Nectin-1 визначено як головний рецептор проникнення ВПГ в нейрони та інші клітини. Виявлено підвищену експресію Nectin-1 у пухлинах ЩЗ в порівнянні з нормальною тканиною, що пояснює вищу частоту ВПГ в пухлинах залози. Так рівень експресії Nectin-1 в клітинних лініях РЩЗ корелює із чутливістю клітин до вірусу простого герпесу. Частота виявлення ВПГ1 у доброякісних і злоякісних пухлинах ЩЗ була схожою, проте ВПГ2 пов'язано головним чином із ПР ЩЗ. Ці

висновки навели на думку, що ознаки сигнальної трансдукції в клітинах РЩЗ лежать в основі їх чутливості до ВПГ2.

Попередні дослідження показали, що реплікація ВПГ2 посилюється шляхом активації RAS/MEK/MAPK/ERK мітогенного шляху [1]. Мутація BRAF і транслокації RET/PTC добре відомі чинники, що викликають активацію MEK/MAPK/ERK сигнального шляху. У нашому дослідженні, ці мутації частіше виявляється пухлинах із прихованим ВПГ2, ніж у ВПГ1-позитивних випадках пухлин. Також визначено, що активація цього шляху може сприяти підвищенню чутливості клітин РЩЗ до ВПГ2. Цікаво, що дія фармакологічних інгібіторів MAPK/ERK або PI3K/Akt сигналізації зменшувала чутливість клітин раку до вірусу простого герпесу без помітного впливу на експресію Nectin-1. Схоже, що і експресія Nectin-1 і активація клітинних сигналів ЩЗ впливають на чутливість клітин пухлин ЩЗ до вірусу простого герпесу. Згідно аналізу клініко-морфологічних характеристик пухлин ЩЗ та наявності ВПГ, виявлено кореляцію між ВПГ2 та метастазами.

Відомо, що ЕМТ - молекулярний механізм, який сприяє розвитку метастазів. Недавні дослідження показали, що ЕМТ також є важливим чинником підвищення чутливості клітин раку до вірусів. Згідно одержаних результатів виявлено підвищення сприятливості до ВПГ клітинами РЩЗ із мезенхімо-подібними властивостями. Також показано, що індукція ЕМТ в епітеліальних клітинах раку призводить до різкого зросту їх сприйнятливості до вірусу простого герпесу. Ці результати узгоджуються із раніше опублікованими даними про те, що в клітинах із міграційними та інвазійними властивостями виявлено високий рівень експресії Nectin-1 та підвищену чутливість до герпетичної інфекції у порівнянні із клітинами, що не мігрують.

Нові підходи в лікуванні РЩЗ включають розробку цільової та вірус-онколітичної терапії [4, 5]. Наші результати свідчать про можливу ефективність онколітичного ВПГ2 для лікування метастатичного ПР РЩЗ. Отже, ВПГ пов'язаний із туморогенезом ЩЗ. Чутливість клітин пухлин ЩЗ до вірусу простого герпесу зростає шляхом: 1) підвищення експресії вірусного рецептора Nectin-1, 2) активації мітогенних сигналів і 3) індукції ЕМТ в метастатичних РЩЗ.

Висновки

1.У доброякісних та злоякісних пухлинах щитоподібної залози виявлено ДНК та білок вірусу простого герпесу.

2.Встановлено підвищену активність сигнальних білків, що активуються вірусом герпесу.

3.Чутливість клітин пухлин щитоподібної залози до вірусу простого герпесу зростає шляхом підвищення експресії вірусного рецептора Nectin-1, активації мітогенних сигналів та індукції епітеліально-мезенхімальної трансформації в метастатичних випадках раку щитоподібної залози.

Перспективи подальших досліджень

Перспективи подальших досліджень полягають у розробці стандартів методів морфологічної діагностики ендокринних захворювань та впровадження їх у клінічну практику, що дозволить підвищити ефективність діагностики та лікування на різних етапах захворювань ендокринної системи

Література. 1.Fu X. An HSV-2-based oncolytic virus deleted in the PK domain of the ICP10 gene is a potent inducer of apoptotic death in tumor cells [Text] / X. Fu, L. Tao, X. Zhang // Gene Ther. – 2007. – V. 14. – P. 1218-1225. 2.Prognostic factors determining survival in differentiated thyroid cancer [Text] / M.A. Gulcelik , N.E. Gulcelik, B. Kuru [et al.] // J. Surg. Oncol. – 2007. – V. 96. – P. 598-604. 3.Nectin-1 is a marker of thyroid cancer sensitivity to herpes oncolytic therapy [Text] / Y.Y. Huang, Z. Yu, S.F. Lin [et al.] / / J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2007. – V. 92. – P. 1965-1970. 4.Synergy of a herpes oncolytic virus and paclitaxel for anaplastic thyroid cancer [Text] / S.F. Lin, S.P. Gao, D.L. Price [et al.] // Clin. Cancer Res. – 2008. – V. 14. – P. 1519-1528. 5.Oncolytic vaccinia virotherapy of anaplastic thyroid cancer in vivo [Text] / S.F. Lin, D.L. Price, C.H. Chen [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2008. – V. 93. – P. 4403-4407. 6.Highly prevalent genetic alterations in receptor tyrosine kinases and PI3K/Akt and MAP kinase pathways in anaplastic and follicular thyroid cancers [Text] / Z. Liu, P.Hou, M. Ji [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2008. – V. 93. – P. 3106-16. 7.High basal levels of functional toll-like receptor 3 (TLR3) and noncanonical Wnt5a are expressed in papillary thyroid cancer and are coordinately decreased by phenylmethimazole together with cell proliferation and migration [Text] / K.D. McCall, N. Harii, C.J. Lewis [et al.] / / Endocrinology. – 2007. – V. 148. – P.4226-4237. 8.Detection of herpes virus DNA in post-operative thyroid tissue specimens of patients with autoimmune thyroid disease [Text] / D. Thomas, V. Liakos, V. Michou [et al.] // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. – 2008. – V. 116. – P. 35-39. 9.Gene expression and functional evidence of epithelial-to-mesenchymal ransition in papillary thyroid carcinoma invasion [Text] / V. Vasko, A.V. Espinosa, W. Scouten [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2007. – V. 104. – P. 2803-2808. 10.Vasko V. Molecular mechanisms involved in differentiated thyroid cancer invasion and metastasis [Text] / V. Vasko, M. Saji // Curr. Opin. Oncol. – 2007. – V. 19. – P. 11-17. 11.Wang J.H., Zhang W.P., Liu H.X., Wang D., Li Y.F., Wang W.Q. et al. Detection of human parvovirus B19 in papillary thyroid carcinoma [Text] / J.H. Wang, W.P. Zhang, H.X. Liu [et al.] // Br. J. Cancer. – 2008. – V. 98. – P. 611-618.

ВИРУС ПРОСТОГО ГЕРПЕСА В ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А. С. Ларин, В. Г. Хоперия, В. В. Васько

Резюме. Существует ограниченное количество данных о роли вирусов герпеса в развитии РЩЖ. Проанализированы ДНК вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ1 и ВПГ2) в доброкачественных (44) и злокачественных (65) опухолями щитовидной железы (ЩЗ). ВПГ выявлен в 43/109 (39,4%) исследуемых случаев. Установлена прямая связь между наличием ВПГ2 в опухолях папиллярного (ПР) ЩЖ и метастазами в лимфатических узлах. Уровень эксп-

рессии Nectin-1 в клеточных линиях РЩЖ коррелировал с их восприимчивостью к вирусу. Ингибирование PI3K/AKT или MAPK/ERK сигнальных путей не влияло на уровень экспрессии Nectin-1, но приводило к снижению восприимчивости клеток РЩЖ к вирусу. Возникновение эпителиально-мезенхимальной трансформации коррелировало с чувствительностью клеток рака к вирусу. Высокий уровень экспрессии вирусных рецепторов, активация митогенных сигналов и индукция эпителиально-мезенхимальной трансформации связаны с чувствительностью клеток РЩЖ к вирусу простого герпеса.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, эпителиально-мезенхимальная трансформация, вирус простого герпеса.

HUMAN HERPES SIMPLEX VIRUS IN BENIGN AND MALIGNANT THYROID TUMORS

O. S. Larin, V. G. Khoperiia, V. V. Vasko

Abstract. There is limited information about the role of herpes viruses in the development of thyroid cancer. Thyroid tissues from benign (44) and malignant (65) lesions were analyzed for HSV1 and HSV2 DNA. HSV was detected in 43/109 (39.4%) of examined samples. HSV2 was significantly associated with papillary thyroid cancer and presence of lymph nodes metastases. The level of Nectin-1 expression in cancer cell lines correlated with their susceptibility to HSV. Inhibition of PI3K/AKT or MAPK/ERK signaling did not affect the level of Nectin-1 expression but decreased thyroid cancer cell susceptibility to HSV. Induction of epithelial to mesenchymal transition induced cancer cell susceptibility to HSV. High level of viral entry receptor expression, activation of mitogenic signaling and induction of epithelial to mesenchymal transition correlated with thyroid cancer cells susceptibility to HSV.

Key words: thyroid cancer, epithelial to mesenchymal transition, human herpes simplex viruses

Center for Endocrine Surgery, Kyiv, Ukraine

Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda, USA

Clin. and experim. pathol.- 2012.- Vol.11, №2(40).-P.81-85.

Надійшла до редакції 25.05.2012
Рецензент – проф. Н.В.Пашковська
© О. С. Ларін, В. Г. Хоперія, В. В. Васько, 2012

УДК 615.036:504.054:616.716.4:616-092.9

Ю.В. Лахтін

Харківська медична академія
післядипломної освіти

ОСТЕОПРОТЕКТОРНІ МОЖЛИВОСТІ АЛЬФА-ЛІПОЄВОЇ КИСЛОТИ ПРИ ДІЇ СОЛЕЙ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ

Ключові слова: *альвеолярний відросток, кістка, солі важких металів, альфа-ліпоєва кислота.*

Резюме. *Наведені результати та денситометричних досліджень альвеолярного відростку щелепи в щурів на тлі дії солей важких металів та вживання альфа-ліпоєвої кислоти. Встановлено, що альфа-ліпоєва кислота сприяє зниженню втрати кісткової тканини при надмірному надходженні солей важких металів шляхом зменшення резорбції альвеолярного відростка щелепи і підвищення його мінеральної щільності.*

Вступ

Погіршення екологічної ситуації у світі зумовило проведення ряду досліджень з вивчення впливу на організм людини несприятливих факторів навколишнього середовища, серед яких особлива увага надається солям важких металів (СВМ). Вітчизняні дослідники вивчали вплив солей важких металів на виникнення стоматологічної патології [1]. Аналіз робіт свідчить, що на забруднених важкими металами територіях зростає поширеність захворювань пародонта. А однією із складових тканин пародонта є кісткова тканина альвеолярного відростка щелеп. В експерименті встановлено, що на тлі дії СТМ виникає прогресуюча резорбція альвеолярної кістки [1,2]. Для корекції порушень, які відбуваються в організмі під впливом СВМ, запропоновано препарати різної фармакологічної спрямованості. Нашу увагу привернули препарати α–ліпоєвої кислоти (ALA), яка чинить позитивну дію на кісткову тканину. Вона знижує резорбцію кістки при окисному стресі [5], запаленні [4]. Є відомості про ефективну терапію α–ліпоєвою кислотою запальних захворювань пародонту [3, 6]. Сприятливу дію препарати ALA учиняють і при отруєнні важкими металами [7]. Однак у доступній літературі відсутні відомості про вплив ALA на стан альвеолярного відростка щелеп при надмірному надходженні СВМ.

Мета дослідження

Вивчити вплив α–ліпоєвої кислоти на ступінь резорбції і мінеральну щільність альвеолярного відростка щелеп щурів при дії СВМ.

Матеріал і методи

Експеримент проведено на 90 білих безпородних щурах-самцях. Тварин розподілили на три групи. У I (контрольну) увійшли 29 щурів, які отримували зі стандартним кормом віварію питну воду. У II - 42 тварин, які отримували з питною водою солі цинку ($ZnSO_4$ x $7H_2O$) – 5мг/л, міді ($CuSO_4$ x $5H_2O$) - 1 мг / л, марганцю ($MnSO_4$ x $5H_2O$) - 0,1 мг / л, свинцю ($Pb(NO_3)_2$) - 0,1 мг / л, хрому ($K_2Cr_2O_7$) - 0,1 мг / л, заліза ($FeSO_4$) - 10 мг / л. Щурам III групи (n = 19), крім стандартного корму та питної води із зазначеними СТМ, вводили перорально препарат «Альфа-ліпон» (ВАТ «Київський вітамінний завод», Україна) з розрахунку 100 мг / кг маси 1 раз на добу. Доступ до води - вільний. У кожній групі тварин виводили з експерименту на 30, 60 і 90 доба.

Після закінчення терміну спостереження евтаназію тварин проводили шляхом декапітації під ефірним наркозом згідно з дотриманням «Загальних етичних правил експериментів над тваринами», затверджених I Національним конгресом з біоетики 20 вересня 2001 (м. Київ) та закону України «Про захист тварин від жорстоко поводження» № 3477-IV від 21.02.2006 р.

Із скелетованих нижніх щелеп випилювали зубощелепні блоки в ділянці молярів, фотографували зразки на тлі масштабної лінійки. Остеометрію проводили планіметричним методом: файли фотографій зразків відкривали в середовищі комп'ютерної морфометричний програми «Digimizer V. 3.4.1.0» і проводили аналіз зображення. Лінійні остеометричні показники розраховували біля кожного зуба: від емалево-цементної межі до краю альвеолярного відростка. Також визначали площу і периметр оголення коренів зубів. Для денситометричних досліджень проводили рентгенографію зубощелепних блоків. Файли рентгенівських знімків відкривали в програмному продукті «ImageJ v. 1,45 r». Кількісне визначення оптичної щільності кістки на знімку здійснювали

© *Ю.В. Лахтін, 2012*

в пікселях. Піксельний фон на рентгензнімках зубощелепних блоків калібрували по алюмінієвій тест-пластині товщиною 0,2 мм. Визначали кількість пікселів в міжкореневих і міжзубних перегородках. Заключний перерахунок вимірювань проводили в умовних одиницях, для чого середнє значення пікселів у зразку ділили на середнє значення пікселів тест-пластини.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою інтегрованого пакета статистичної програми AtteStat 10.8.4. for MS Excel. При обробці даних визначали середню (M) і її помилку (m). Статистичну значимість відмінностей в двох незалежних групах визначали за допомогою непараметричних критеріїв (U-критерій Манна-Уїтні, W-Вілкоксона, Севіджа і Ван дер Вардена). Статистично значущими вважали відмінності при $p<0,05$.

Обговорення результатів дослідження

Для визначення ступеня деструкції альвеолярного відростка під впливом ALA розглянемо результати морфометричних досліджень залежно від термінів спостереження.

Як видно з даних таблиці 1, додавання ALA щурам III групи сприяло зменшенню процесів резорбції кістки. Порівняння результатів вимірювань з даними у тварин, які отримували тільки СВМ показало, що до 30 діб розсмоктування альвеоли було менше на 29,4% (p=9E-06). Відповідно зменшувалася площа оголення коренів на 23,4% (p=0,003) і периметр їх оголення на 20,4% (p=2E-05). Якщо порівняти показник втрати зубної альвеоли у щурів III групи з I, то слід зауважити, що резорбція альвеоли тривала і під впливом ALA, але значно менше - на 12,0% (p>0,05). Відповідно менше площа (на 11,5%, p>0,05) і периметр оголення коренів (на 1,5%, p>0,05).

На 60 добу спостереження розсмоктування гребеня альвеолярного відростка прогресувало. Введення ALA щурам III групи і в ці терміни спостереження сприяло зниженню рівня резорбції по відношенню до тварин з II групи. Деструкція альвеолярного відростка була на 25,4% (p=9E-07) менше. Відповідно менше на 34,4% (p= 0,006) площу і на 12,8% (p= 0,03) периметр оголення коренів. У порівнянні з контролем відзначався збиток кістки на 16,4% (p>0,05) більше, хоча ці відмінності не мали статистичної значущості. Збільшувалося оголення коренів щодо інтактних щурів, але значно менше, ніж у II-й. Так, площа оголення коренів на 5,9% більше (p>0,05), а пери-

Таблиця 1

Відстань від емалево-цементної межі зуба до альвеолярного відростка, мм (M ± m)

Доба спостереження	Група тварин			p^*_{I-II} p^{**}_{I-III} p^{***}_{II-III}
	I	II	III	
30	0,507±0,020	0,804±0,034	0,568±0,037	* 8E-14 ; ** > 0,05; ***9E-06
60	0,617±0,028	0,962±0,041	0,718±0,032	* 5E-12 ; ** > 0,05; *** 9E-07
90	0,828±0,036	0,981±0,047	0,826±0,031	* 0,03; ** > 0,05; *** 0,007

Таблиця 2

Оптична щільність альвеолярного відростка нижньої щелепи, у. од. (M±m)

Доба спостереження	Група тварин			P^*_{I-II} P^{**}_{I-III} P^{***}_{II-III}
	I	II	III	
30	1,31±0,04	1,05±0,03	1,40±0,03	*1E-05 **>0,05 ***1E-07
60	1,21±0,02	0,92±0,03	1,29±0,02	*2E-08 **0,003 ***9E-09
90	1,13±0,05	0,87±0,02	1,40±0,05	*0,0002 **0,001 ***5E-08

метр на 7,0% (p>0,05). Ці відмінності з I групою тварин також статистично не значущі.

На 90 добу резорбція гребеня альвеолярного відростка продовжувала збільшуватися у тварин усіх груп. Однак у щурів II групи, яким уводили СВМ, вона більш виражена, а в щурів III групи - менше в порівнянні з контрольною I групою. ALA зменшувала збиток кістки, її резорбція була на 15,8% менше (p= 0,007), ніж в II. Площа оголення коренів зубів зменшувалася на 33,7% (p=0,02), периметр на 17,1% (p=0,02). Більше того, порівняно з контролем α–ліпоєва кислота зменшувала на 0,2% (p>0,05) вертикальну резорбцію зубної альвеоли. Даний факт не має статичної значущості, але вказує на можливість ALA попереджати навіть фізіологічну резорбцію кістки. Незважаючи на це, площа оголення коренів і периметр все одно на 5,5% (p>0,05) і 0,8% (p>0,05) відповідно були більшими.

Таким чином ми з'ясували, що прийом α–ліпоєвої кислоти сприяв зменшенню деструкції альвеолярної кістки, викликаної дією комбінації СВМ у тварин. Однак руйнування кістки є вже кінцевим результатом. Йому, як правило, передують більш ранні, внутрішні зміни в структурі кісткової тканини. Тому, повертаючись до мети нашого дослідження, розглянемо вплив ALA на стан мінеральної щільності кістки при дії СВМ. Дані таблиці 2 свідчать, що введення α–ліпоєвої кислоти тваринам III групи на 30 добу спостереження сприяло ущільненню кістки на 33,3% (p=1E-07) в порівнянні з тваринами II і на 6,9% (p>0, 05) I групи.

На 60 добу оптична щільність кісткової тканини зменшувалась у всіх піддослідних тварин. У I групі вона на 7,6% (p=0,04), в II на 12,4% (p=0,01) і в III на 7,9% (p=0,007) менше початкового значення. Порівняємо стан кісткової тканини на 60 добу залежно від умов експерименту. У III групі щурів мінеральна щільність кістки збільшувалася на 40,2% (p=9E-09) в порівнянні з II групою і на 6,6% (p=0,003) - з I.

На 90 добу продовжувалося зниження щільності кісткової тканини в I і II групах тварин. У I вона на 6,6% (p>0,05), а в II на 5,4% (p>0,05) була менше відповідних груп попередніх термінів експерименту. У III групі, навпаки, вона збільшувалася на 8,5% від денситометричних даних на 30 добу (p>0,05) і дорівнювала початковому значенню. У порівнянні з I групою, в II на 90 добу відзначалося зниження щільності на 23,0% (p=0,0002). Показове значення в групі тварин, які отримували ALA. Ущільнення кісткової тканини альвеолярного відростка відбувалося на 60,9% від II (p=5E-08) та на 23,9% контрольної I групи (p=0,001), що дає нам підставу стверджувати про статистично значиму властивість α–ліпоєвої кислоти попереджати фізіологічне розсмоктування кістки.

Таким чином, проведені дослідження показали, що під впливом препаратів ALA зменшуються деструктивні процеси в альвеолярному відростку щелепи щурів, викликані надмірним надходженням в організм комбінації солей важких металів. Крім того, за даними оптичної денситометрії, при прийомі α–ліпоєвої кислоти зменшується негативний вплив надлишку СВМ на кісткову тканину, відбувається підвищення мінеральної щільності кістки.

Механізм остеопротекторного ефекту α–ліпоєвої кислоти може бути реалізований різними шляхами. По-перше, шляхом безпосереднього впливу на важкі метали. Було висловлено припущення [7], що вона сприяє детоксикації при отруєнні важкими металами, утворюючи міцні комплекси у вигляді хелатних зв'язків з їх іонами. По-друге, ALA зменшує кісткову втрату, пов'язану з окиснювальним стресом [5]. Як було показано, при надлишковому надходженні СВМ в організм щурів відбувається активація процесів вільнорадикального окиснення з одночасним пригніченням системи антиоксидантного захисту [1], що призводить до виражених процесів резорбції альвеолярної кістки. Третій шлях реалізації остеопротекторної дії ALA, на наш погляд, здійснюється за рахунок зменшення запальної резорбції кістки, коли вона пригнічує синтез простагландину Е2 [4]. Це підтверджується і клінічними дослідженнями про ефективність застосування препаратів ALA в комплексному лікуванні пародонтальной патології [3, 6].

Висновки

α–ліпоєва кислота сприяє зниженню втрати кісткової тканини при надмірному надходженні солей важких металів шляхом зменшення резорбції альвеолярного відростка щелепи і підвищення його мінеральної щільності.

2. Не виключена здатність ALA запобігати фізіологічній резорбції кістки.

Перспективи подальших досліджень

Результати експериментальних досліджень слугують теоретичною базою для вивчення дії α–ліпоєвої кислоти при лікуванні захворювань тканин пародонта у мешканців з екологічно несприятливих, за солями важких металів районів.

Література. 1. *Ковач І.В.* Роль екотоксикантів та недостатності аліментарних фітоадаптогенів у виникненні основних стоматологічних захворювань у дітей: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук: спец. 14.01.22

"Стоматологія" / І.В. Ковач. - О., 2006. - 32 с. 2. Куцевляк В. Ф. Макроскопічні і морфометричні зміни в зубоальвеолярних блоках нижньої щелепи щурів при дії комбінації солей важких металів / В. Ф. Куцевляк, Ю. В. Лахтін // Укр.. морфол. альманах. - 2010. - Т. 8, № 3. - С. 69-71. 3. Шпулина О. А. Пародонтопротекторная эффективность липоевой кислоты у больных хроническим генерализованным пародонтитом / О. А. Шпулина, О. И. Скрипник // Укр. стоматол. альманах. - 2010. - Т. 2, № 2. - С. 53-56. 4. Alpha-Lipoic acid inhibits inflammatory bone resorption by suppressing prostaglandin E2 synthesis / H. Ha, J. H. Lee, H. N. Kim [et al.] // J Immunol. - 2006. - Vol. 176, № 1. - P. 111-117. 5. Alpha-lipoic acid inhibits TNF-alpha-induced apoptosis in human bone marrow stromal cells / C. H. Byun , J. M. Koh , D. K. Kim [et.al.] // J Bone Miner Res. - 2005. - Vol. 20, № 7. - P. 1125-1135. 6. Efficacy of lycopene in the treatment of gingivitis: a randomised, placebo-controlled clinical trial / R. V. Chandra, M. L. Prabhuji, D. A. Roopa [et al.] // Oral Health Prev Dent. - 2007. - Vol. 5, № 4. - P. 327-336. 7. Lipoic acid: a novel therapeutic approach for multiple sclerosis and other chronic inflammatory diseases of the CNS / S. Salinthone, V. Yadav, D. N. Bourdette et al. // Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. - 2008. - Vol. 8, № 2. - P. 132-142.

ОСТЕОПРОТЕКТОРНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ АЛЬФА-ЛИПОЕВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ДЕЙСТВИИ СОЛЕЙ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ

Ю.В. Лахтин

Резюме. Были проведены остеометрические и денситометрические исследования альвеолярного отростка челюсти у крыс на фоне действия солей тяжелых металлов и применения альфа-липоевой кислоты. Установлено, что альфа-липоевая кислота способствует снижению потери костной ткани при избыточном поступлении солей тяжелых металлов путем уменьшения резорбции альвеолярного отростка челюсти и повышения его минеральной плотности.

Ключевые слова: альвеолярный отросток, кость, соли тяжелых металлов, альфа-липоевая кислота

OSTEOPROTECTIVE CAPABILITIES OF ALPHA LIPOIC ACID UNDER THE EFFECT OF HEAVY METALS SALTS

Yu.V. Lakhtin

Abstract. Osteometric and densitometric examination of alveolar ridge of rats' jaws under the effect made by the salts of heavy metals and simultaneous administration of alpha lipoic acid was carried out. Alpha lipoic acid was revealed to facilitate reduction of bone tissue loss during excessive inflow of salts of heavy metals through decreased resorption of alveolar ridge of the jaw and enhancement of its mineral density.

Key words: alveolar ridge, bone, salts of heavy metals, alpha lipoic acid.

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

Clin. and experim. pathol.- 2012.- Vol.11, №2(40).-P.86-89.

Надійшла до редакції 25.05.2012
Рецензент – проф. О. Б. Бєліков
© Ю.В. Лахтін, 2012

УДК 616.212 – 002 – 02:616.2-022.7]-053.2-07

***С. А. Левицька*[1]**
***О. М. Понич*[2]**
***С. Г. Співак*[2]**
***Д. В. Сайдаков*[1]**
***І. С. Стефанюк*[2]**

ЧАСТОТА ЕПІЗОДІВ ГРВІ ТА ЇХ ТРИВАЛІСТЬ ЯК МАРКЕРИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ХРОНІЧНИХ СИНУЇТІВ У ДІТЕЙ

1-Буковинський державний медичний університет, м.Чернівці,
2-Чернівецька міська клінічна лікарня №2

Ключові слова: *гнійний синуїт, діти, що часто та тривало хворіють.*

Резюме. *Проведене дослідження частоти епізодів ГРВІ за рік та їх тривалості у 132 дітей, хворих на хронічний синуїт, і у 75 дітей без запальної патології навколоносових пазух. Встановлено, що кожна третя дитина, що часто і тривало хворіє, має підвищений ризик розвитку хронічного синуїту.*

Вступ

Діти, що часто та тривало хворіють (ДЧТХ), - це група диспансерного спостереження, яка включає дітей з частими (більше 5 на рік) респіраторними інфекціями, що виникають через транзиторні відхилення в захисних системах організму [6]. Порушення імунобіологічних факторів захисту організму, які спостерігаються у таких дітей може сприяти розвитку хронічного запалення слизової оболонки біляносових пазух (БНП) [1]. У ДЧТХ збільшена частота висівання бактеріальних збудників з слизової оболонки верхніх дихальних шляхів, частіше висіваються анаероби, грамнегативні мікроорганізми з глотки, що вказує на порушення місцевого імунітету ротоглотки і сприяє персистенції інфекції [7]. Патогенетичною основою частих і тривалих респіраторних захворювань є зміни імунологічної реактивності організму, які здатні призвести до формування хронічного синуїту (ХС) [2].

Мета дослідження

Встановити частоту епізодів ГРВІ за рік та їх тривалість у дітей, хворих на ХС, виявити маркери ризику розвитку ХС у дітей.

Матеріал і методи

Для вивчення потенційних маркерів ризику розвитку ХС у дітей нами проведено дослідження за типом «випадок-контроль».

Дослідну групу склали 132 дитини, хворих на ХС, контрольну - 75 дітей без запальної патології ННП. Вік досліджуваних коливався від 3 до 15 років. За віковим та статевим критеріями групи порівняння були зіставимі (χ^2=0,972; n=3; p>0,05).

Статистична обробка отриманих результатів проводилася за допомогою програми «Statistica 6». Оскільки критерії, що вивчалися, відносилися до якісних, критерієм оцінки справедливості нульової гіпотези був обраний непараметричний χ^2 [3]. Як коефіцієнт кореляції був обраний γ-коефіцієнт [5]. Ідентифікація досліджуваного показника як маркера ризику оцінювалася методами клінічної епідеміології за результатами обчислення відношення шансів [4].

Обговорення результатів дослідження

Як можливі маркери ризику розвитку ХС розглядалися кількість епізодів ГРВІ за останній рік, а також їх тривалість. Абсолютна більшість дітей основної групи (77,3%) за останній рік мали більше 5 епізодів ГРВІ, в той час як в контрольній групі цей показник становив 12% (табл. 1). Різниця в розподілі показника була статистично значимою (p<0,001). Ризик розвитку ХС у дитини, що часто і тривало хворіє на ГРВІ, збільшується в 5 разів в порівнянні з дитиною, яка хворіє на ГРВІ менше 5 разів на рік (IOR=5,39; табл. 2). Кожна третя дитина, що часто і тривало хворіє, має підвищений ризик розвитку в майбутньому ХС (NNT=2,56).

Маркером ризику розвитку ХС у дитини може бути тривалість кожного епізоду ГРВІ, яка опосередковано вказує на потенційні можливості системи імунітету, факторів та механізмів неспецифічної резистентності організму протистояти інфекції, що потрапляє через верхні дихальні шляхи.

Тривалий перебіг епізоду ГРВІ зустрічався вірогідно частіше у дітей дослідної груп порівнянно з групою контролю (χ^2=26,003; n=1; p=0,000) і виявився характерним для 59,1% дітей основної та 21,3% дітей контрольної груп (табл. 1). Ризик розвитку ХС в 5 разів вищий у дітей, для яких характерний тривалий перебіг ГРВІ (табл. 2).

Проведений регресійний аналіз виявив позитивну кореляцію помірної сили між розвитком ХГС у дитини та частими і тривалими ГРВІ (табл. 3).

Отже, групою ризику щодо виникнення ХС є діти, що часто та тривало хворіють. Ризик розвитку ХС у таких пацієнтів збільшується в 5 разів в порівнянні з дитиною, яка хворіє на ГРВІ менше 5 разів на рік.

© *С. А. Левицька, О. М. Понич, С. Г. Співак, Д. В. Сайдаков, І. С. Стефанюк, 2012*

Таблиця 1

Кількість епізодів ГРВІ та їх тривалість

Супутня патологія	Основна група (n=132)	Контроль (n=75)	Статистична обробка
Більше 5 епізодів ГРВІ на рік	102	29	χ^2=79,332; ν=1; p<0,001
Тривалість епізоду ГРВІ більше 7 днів	78	16	χ^2=26,003; ν=1; p<0,001

Таблиця 2

Частота та тривалість епізодів ГРВІ як маркери ризику

№	Фактор	CER	EER	ARR	IOR	NNT
1.	Часті ГРВІ	0,78	0,39	-0,39	5,39	2,56
2.	Значна тривалість епізодів ГРВІ	0,83	0,48	-0,35	5,33	2,86

Таблиця 3

Матриця кореляційних зв'язків між показниками захворювань ГРВІ та розвитком ХС у дітей

Пари в регресійному аналізі	γ-коефіцієнт	p
Більше 5 епізодів ГРВІ в рік і ХС	0,687**	<0,001
Тривалість епізоду ГРВІ більше 7 днів і ХС	0,477**	<0,001

Примітка. γ-коефіцієнт – коефіцієнт кореляції, p – ступінь достовірності кореляційного аналізу, ** - кореляційний зв'язок середньої сили

Висновки

1. Кожна третя дитина, що часто і тривало хворіє, має підвищений ризик розвитку в майбутньому хронічного синуїту.

2. Ризик розвитку хронічного синуїту вищий у дітей, для яких характерний тривалий перебіг гострих респіраторних інфекцій.

Перспективи подальших досліджень

Виявлення чинників та маркерів ризику розвитку ХС у дітей дозволить поліпшити ефективність профілактики і зменшити рівень захворюваності.

Література. 1. Амирова П.Ю. Изучение взаимосвязи между иммуногостохимическими показателями аденоидных вегетаций и клиническим состоянием часто болеющих детей / П.Ю.Амирова, Ю.А.Джамалудинов, М.З.Саидов, и др.. // Вестник отоларингологии. – 2007. - №1. – С.12-15. 2. Зиновьева Н.В. Часто болеющие дети: чем они больны на самом деле? / Н.В.Зиновьева, Н.В.Давыдова, А.Ю.Щербина и др. // «Трудный пациент». – 2007. - №2. – С.15-17. 3. Стентон Г. Медико-биологическая статистика / Гланц Стентон; пер. с англ. Ю.А.Данилова. – М.: «Практика», 1999. – 459 с. 4. Флетчер Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р.Флетчер, С.Флетчер, Э.Вагнер; пер. с англ. Ю.Б.Шевелева. – М.МедиаСфера, 3-е изд., 2004. – 352 с., ил. 5. Халафян А.А. Statistica 6. Статистический анализ данных. 3-е изд. Учебник / Халафян А.А. – М.: ООО «Бином-Пресс», 2007. – 512 с.,ил. 6. Часто болеющие дети: современная фармакотерапия / М.Г.Романцов, Ф.И.Ершов / Руководство для врачей // Москва, «ГЭОТАР-Медиа». – 196 с. 7. Acosta R. Rhinosinusitis / R.Acosta // Pediatric Emergency Medicine. - 2003. – P. 405-408

ЧАСТОТА ЭПИЗОДОВ ОРВИ И ИХ ДЛИТЕЛЬНОСТЬ КАК МАРКЕРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКИХ СИНУСИТОВ У ДЕТЕЙ

С.А.Левицкая, А.Н.Понич, С.Г.Спивак, Д.В.Сайдаков, И.С.Стефанюк

Резюме. Проведено исследование частоты эпизодов ОРВИ за год и их длительности у 132 детей с хроническим синуситом и у 75 детей без воспалительной патологии околоносовых пазух. Установлено, что каждый третий часто и длительно болеющий ребенок имеет повышенный риск развития хронического синусита.

***Ключевые слова*:** гнойный синусит, часто и длительно болеющие дети.

UDC 616.212 – 002 – 02:616.2-022.7]-053.2-07

THE FREQUENCY OF ARVI (ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTION) CASES AND THEIR DURATION AS RISK MARKER OF DEVELOPMENT OF THE CHRONIC SINUSITIS IN CHILDREN

S.A.Levytska, O.M.Ponich, S.G.Spivak, D.V.Saydakov, I.S.Stefaniuk

Purpose is to investigate the frequency of acute respiratory viral infection cases and their duration in children suffered from chronic sinusitis.

Design / approach. Case-control investigation of the frequency of acute respiratory viral infections in 132 children with chronic sinusitis and with 75 children without inflammatory pathology of paranasal sinuses.

Findings. It has been established, that every third often and protractedly being ill child has enhanceable risk of the development of chronic sinusitis.

Originality / value. The risk of the development of chronic sinusitis in five time higher for often and protractedly being ill children (IOR=5,39).

Key words: purulent sinusitis, often and protractedly being ill children.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)
Chervonoarmiyska str., 87/41, Chernivtsi, Ukraine, 58013
e-mail: svetiklv@gmail.com

Clin. and experim. pathol.- 2012.- Vol.11, №2(40).-P.90-91.

Надійшла до редакції 25.05.2012
Рецензент – проф. А.М.Сокол

© С. А. Левицька, О. М. Понич, С. Г. Співак, Д. В. Сайдаков, І. С. Стефанюк, 2012

УДК 616.37-002+613.95

І. С. Лембрик
Т. В. Коломійченко

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології» АМН України, м.Київ

АЛГОРИТМ ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ В ДИТЯЧОМУ ВІЦІ

Ключові слова: *діти, панкреатит, фактор ризику, диференційно-прогностична таблиця, прогнозування.*

Резюме. *У статті представлено математичну модель прогнозування розвитку хронічного панкреатиту в дітей шкільного віку на підставі аналізу 120 факторів ризику. Встановлено, що найбільш значущими факторами ризику розвитку панкреатиту в дитячому віці є: дефіцит мікроелементів у матері під час вагітності; порушення харчового раціону дитини на першому році життя, зокрема скорочена тривалість атометрич вигодовування; кількісно та якісно незбалансований раціон школяра; конфлікти та стресові ситуації; супутня гепатобіліарна патологія; перенесені вірусні інфекції; наявність вроджених аномалій атометрич тракту.*

Вступ

На сучасному етапі у педіатричній гастроентерології дедалі більш актуальним стає прогнозування можливого розвитку соматичної захворюваності, що визначає вибір превентивних заходів, сприяє зниженню летальності та суттєвому покращанню якості життя хворого.

З огляду на це, актуальним стає вивчення шляхів розвитку хронічного панкреатиту в дитячому віці.

Мета дослідження

Вивчити фактори ризику та на їх основі розробити алгоритм прогнозування розвитку хронічного панкреатиту в дітей.

Матеріал і методи

Проаналізовано результати письмового опитування 120 дітей із панкреатитом, на підставі спеціально розробленої нами анкети. Алгоритм прогнозування створено на основі атометричної процедури розпізнавання неоднорідних за своєю суттю даних, розробленої Є.В.Гублером зі співавторами [1,2,3]. Математична обробка медичних даних виконана за допомогою спеціального програмного забезпечення, що реалізує описані методи і алгоритм прогнозування на комп'ютері.

Обговорення результатів дослідження

На підставі аналізу анкетних даних, виокремлено групи показників, які повною мірою характеризують медико-біологічні та соціальні фактори ризику розвитку хронічного панкреатиту в дитячому віці.

Відповідно до отриманих даних, серед соціальних факторів ризику мала значення тривалість проживання дитини у несприятливих екологічних умовах (11,1% проти 3,2%, $p<0,05$). Адже забруднення повітря, питної води та їжі позначаються на стані здоров'я дитини, призводячи до патологічної стимуляції секреції внутрішніх органів, у тому числі підшлункової залози. Отримані результати корелюють із даними літератури [4].

Найбільше значення серед показників, які характеризують сімейний анамнез хворих, є наявність родичів, що мають хронічні або онкологічні захворювання (48,5% проти 24,2%, $p<0,05$). Це свідчить про спадкову схильність до розвитку захворювань органів травлення, зокрема, панкреатиту.

Встановлено, що для розвитку хронічного панкреатиту мають суттєве значення часті конфлікти з проявами агресії чи насильства у взаємостосунках батьків (16,5% проти 7,8%, $p<0,05$); непорозуміння у взаєминах педагога з дитиною (25,8% проти 6,3%, $p<0,05$) та учнів між собою (27,3% проти 4,8%, $p<0,05$); наявність зв'язку клінічної симптоматики зі стресовою ситуацією в родині (34,8% проти 9,7%, $p<0,05$).

За нашими спостереженнями, ці показники мали найбільшу діагностичну цінність у підлітків, оскільки, поруч із гормональною перебудовою, притаманною цій віковій групі, зазвичай, мають місце глибинні особистісні та психологічні зміни.

Відбувається сепарація «Я-концепції»: з одного боку, зростає потреба у любові та дружній підтримці з боку оточуючих, а з іншого – відкидається будь-яка підтримка дорослого, утверджується

© *І. С. Лембрик, Т. В. Коломійченко, 2012*

прагнення до самореалізації та самоствердження за рахунок інших соціальних груп, до прикладу, однолітків.

З числа показників, які характеризують соціальне становище сім'ї та наявність шкідливих звичок у членів родини, найбільше значення ма-

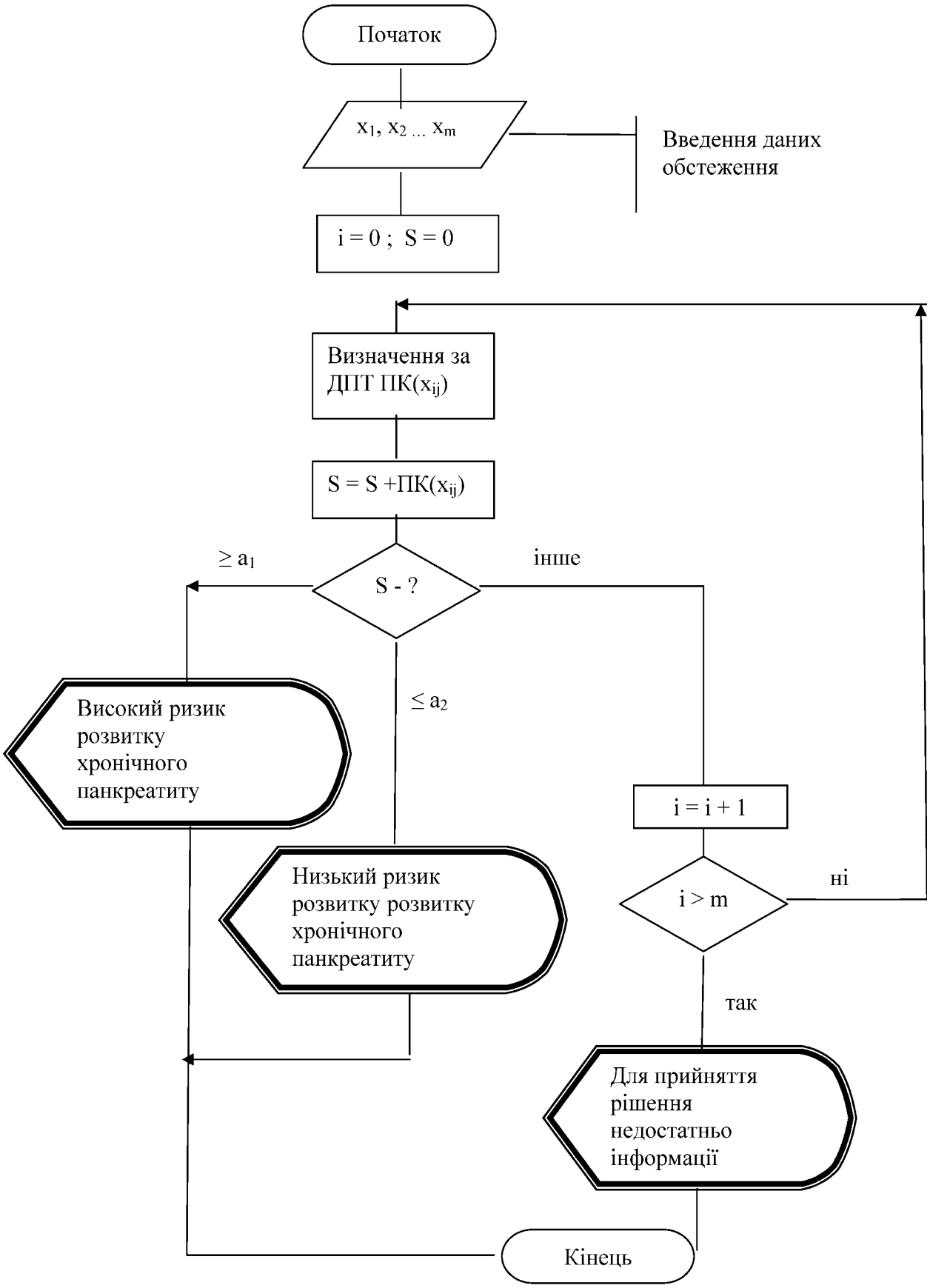

Рис. Блок-схема прогнозування розвитку хронічного панкреатиту в дитячому віці

ють: соціальне становище батька – службовець (34,9% проти 18,6%, p<0,05), не працює (28,6% проти 11,9%, p<0,05); а також куріння батька (65,1% проти 32,8%, p<0,05).

Аналізуючи отримані дані, ми виокремили найбільш суттєві фактори ризику розвитку хронічного панкреатиту в дитячому віці (інформативність показників склала понад 175 ум.од.). Це, зокрема: нестача вітамінів та білка у раціоні матері під час вагітності; скорочена тривалість грудного вигодовування, а також раннє переведення на адаптовані суміші; не збалансований раціон школяра, в тому числі часте вживання фаст-фуду; нерегулярні прогулянки; нетовариські взаємини учнів між собою; наявність супутньої поєднаної патології гепатобіліарної системи; перенесені в минулому вірусні інфекції, особливо епідемічний паротит; наявність вроджених аномалій атометрич тракту.

Після аналізу показників на взаємозалежність встановлено прямий сильний зв'язок між показниками «Наявність вітамінів у раціоні під час вагітності» та «Наявність білка в раціоні під час вагітності» (коефіцієнт кореляції r = 0,67), тому останній показник, як менш інформативний, із подальшого розгляду було вилучено.

Розраховані прогностичні коефіцієнти для цих показників фактично стали підґрунтям для диференційно-прогностичної таблиці – інформаційної основи роботи алгоритму, що базується на атометричній процедурі розпізнавання.

У результаті експериментального прогнозування ми можемо встановити емпіричні пороги на рівні a_1 = 12,79, a_2 = -12,79. При цьому, вони задовольняли наступні умови: ймовірність помилок першого та другого роду була допустимою з точки зору спеціаліста (зазвичай, у медичних дослідженнях вона становить 0,05); відсоток не визначених результатів не був надто високим.

Таким чином, алгоритм прогнозування можливості розвитку хронічного панкреатиту в дитячому віці можна вважати побудованим. Блок-схема роботи алгоритму зображена на рисунку.

Пояснимо послідовність його роботи. При обстеженні дитини визначаються значення прогностичних показників, що наведені в диференційно-прогностичній таблиці. Сумі ПК S присвоюється нульове значення. Для чергового показника з ДПТ визначається відповідне значення ПК і додається до суми S. Сума S порівнюється з порогами. Якщо S більше або дорівнює величині порога a_1, то виноситься рішення «Високий ризик розвитку хронічного панкреатиту у дітей» (ймовірність 95%). Якщо S менше або дорівнює величині порога a_2, то виноситься рішення «Низький ризик розвитку хронічного панкреатиту у дітей». Доки не розглянуті всі показники, слід повторити дії, викладені у пунктах 3-6.Якщо після розгляду всіх показників сума не досягла жодного із основних порогів, прогноз вважається невизначеним через недостатність інформації.

Для ілюстрації роботи алгоритму прогнозування розглянемо клінічний приклад.

Дитина І., 12 років, хлопчик.

Застосуємо алгоритм прогнозування, для чого визначимо фактори ризику, виявлені у пацієнта, в порядку зменшення інформативності. Пороги мають значення a_1=11, a_2=-11. Перший показник «Тривалість природного вигодовування на першому році життя» – значення « до 3 місяців «, визначаємо відповідний прогностичний коефіцієнт (0,419) і додаємо його до суми прогностичних коефіцієнтів S = 0 + 0,419 = 0,419. Порівнюємо суму з прогностичними порогами 0,419 < 11 і 0,419 > – 11, тобто жодного з порогів не досягнуто. Другий показник «Прогулянки» – значення «нерегулярно», ПК = 2,824, S = 0,419 + 2,824 = 3,243, порогів не досягнуто, продовжуємо розрахунки. Наступний показник «Часте вживання фаст-фуду» – «1-2 рази на тиждень», ПК = 2,4, S = 3,243 + 2,4 = 5,643, порогів не досягнуто. Показник «Режим харчування школяра» – «нерегулярний», ПК = 1,743, S = 5,643 + 1,743 = 7,386. Далі «Наявність вітамінів у раціоні під час вагітності» – «не достатня кількість», ПК = 2,375, S = 7,386 + 2,375 = 9,761. Показник «Раціон матері під час вагітності» – «збалансований», ПК = -2,709, S = 9,761 – 2,709 = 7,052. Наступний показник «Порушення харчування в ранньому віці» – «несвоєчасне введення харчових коригуючих додатків», ПК = 4,168, S = 7,052 + 4,168 = 11,22, перевищено поріг a_1 = 11, тобто роботу алгоритму прогнозування закінчено, виноситься рішення «Високий ризик розвитку хронічного панкреатиту». При подальшому спостереженні за дитиною через 1,5 року у неї діагностовано хронічний панкреатит, тобто прогноз справдився.

Висновки

1. Встановлений тісний взаємозв'язок розвитку хронічного панкреатиту у дітей, за соціально-економічними та медико-біологічними факторами ризику, дозволяє зробити висновок про можливість створення алгоритму прогнозування можливості розвитку хронічного панкреатиту у дітей.

2. Розроблений алгоритм прогнозування можливості розвитку хронічного панкреатиту у дітей дозволяє прогнозувати 2 можливих стани:

- високий ризик розвитку хронічного панкреатиту;

- низький ризик розвитку хронічного панкреатиту.

3. Даний алгоритм може бути використаний, як при ручному обчисленні прогнозу за диференційно-прогностичною таблицею, так і за допомогою спеціально розробленої програми для комп'ютера.

4. Застосування алгоритму дозволить вчасно віднести дитину до групи високого ризику по розвитку хронічного панкреатиту та застосувати відповідні лікувально-профілактичні заходи щодо запобігання його появі.

Перспективи подальших досліджень

Буде вивчено ефективність роботи алгоритму прогнозування в амбулаторних умовах.

Література. 1.*Генкин А.А.* О последовательной стратегии Байеса и механизме принятия решений в интеллектуальной системе ОМИС // Клин. лаборатор. диагностика. – 1998. - № 4. - С. 42-49 2.*Гублер Е.В.* Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. – Л.: Медицина, 1978. - 296 с. 3.*Гублер Е.В.* Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии. – Л.: Медицина, 1990. – 176 с. 4.*Полещук Л.А.* Панкреатиты у детей: современные аспекты этиологии, патогенеза и диагностики /Л.А.Полещук // Российский весник перинатологии и педиатрии.-2010.-№4.-С. 58-64.

АЛГОРИТМ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

И.С. Лембрик, Т.В.Коломийченко

Резюме. В статье представлена математическая модель прогнозирования развития хронического панкреатита у детей школьного возраста на основании анализа 120-ти факторов риска. Установлено, что наиболее значимыми факторами риска развития панкреатита в детском возрасте являются: дефицит микроэлементов у матери во время беременности, нарушение пищевого рациона ребенка на первом году жизни, в частности сокращение периода грудного вскармливания; количественно и качественно несбалансированный рацион школьника; конфликты и стрессовые ситуации; сопутствующая гепато-билиарная патология; перенесенные вирусные инфекции; наличие врожденных аномалий билиарного тракта.

Ключевые слова: дети, панкреатит, фактор риска, дифференцированно-прогностическая таблица, прогнозирование.

UDC 616.37-002+613.95

PROGNOSTIC ALGORITHM OF CHRONIC PANCREATIC DEVELOPMENT IN CHILDREN'S AGE

I.S. Lembryk, T.V. Kolomiichenko

The aim of the research. The estimate factors of risk and create algorithm of prediction of chronic pancreatic in children's age.

Methods. We have analyzed special questionaires for 120 school-aged children with pancreatitis to evaluate the most prominent risk factors. An algorithm of prediction has been created on the basis of a pathometric procedure recognizing data heterogenous by their essence elaborated by Ye.V.Gubler and coauthors. Mathematical processing of medical data has been fulfilled with the help of special software that realizes the described methods and algorithm of prediction using a computer.

Results. On the basis of questionnaires analysis the groups of data which in full measure characterizes medico-biological and social risk factors of chronic pancreatitis development in children's age have been picked out.

Conclusions. Prognostic algorithm can be used for prognosis of pancreatic diseases in children's age

Key words: children, pancreatitis, risk factor, differential-prognostic table, prediction.

SY "Institute of Paediatrics Gynecology and Obstetrics" of AMS of Ukraine (Kyiv)

e-mail: irunka80@ukr.net

Clin. and experim. pathol.- 2012.- Vol.11, №2(40).-P.92-95.

Надійшла до редакції 25.05.2012
Рецензент – проф. М.В.Шаплавський
© І. С. Лембрик, Т. В. Коломійченко, 2012

УДК 616-097+577.1:616.24/233]-001.5

М. І. Марущак

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

КОРЕЛЯЦІЙНІ ЗВ'ЯЗКИ РІВНЯ РАННЬОГО АПОПТОЗУ З ПОКАЗНИКАМИ ТРАНСМЕМБРАННОГО ПОТЕНЦІАЛУ МІТОХОНДРІЙ ТА АКТИВНИМИ ФОРМАМИ КИСНЮ В КРОВІ І БРОНХОАЛЬВЕОЛЯРНОМУ ЗМИВІ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГОСТРОМУ УРАЖЕННІ ЛЕГЕНЬ

***Ключові слова**: кореляційні зв'язки, апоптоз, трансмембранний мітохондріальний потенціал, активні форми кисню, гостре ураження легень.*

***Резюме.** Метою дослідження було провести порівняльний аналіз кореляційних зв'язків між рівнем раннього апоптозу та показниками трансмембранного потенціалу мітохондрій й активних форм кисню у крові та бронхоальвеолярному змиві у щурів для виявлення додаткових патогенетичних механізмів формування гострого ураження легень. Досліди були проведені на 69 білих статевозрілих нелінійних щурах-самцях. Кореляційний аналіз проводили між усіма досліджуваними показниками. Проведений корелятивний аналіз показав, що рівень раннього апоптозу нейтрофілів крові в щурів із модельованим гострим ураженням легень помірно корелював із зниженим $\Delta\psi$ через 12 год. та з рівнем активних форм кисню нейтрофілів через 12 та 24 год.; кількість нейтрофілів зі зниженим $\Delta\psi$ позитивно корелював з відсотком АФК нейтрофілів через 12 і 24 год. У бронхоальвеолярному змиві наявний достовірний позитивний корелятивний зв'язок середньої сили між досліджуваними показниками, який набуває максимальних значень на 24 год. експерименту. При гострому ураженні легень, індукованому інтратрахеальним введенням гідрохлоридної кислоти, встановлено позитивний значимий кореляційний зв'язок між рівнем раннього апоптозу, активними формами кисню та трансмембранним потенціалом у бронхоальвеолярному змиві. Це свідчить про значну роль мітохондріально-опосередкованого шляху клітинної загибелі в патогенезі гострого ураження легень.*

Вступ

Гостре ураження легень (ГУЛ) характеризується запальним процесом, що зумовлює дифузне альвеолярне ушкодження та гіпоксію. Захворюваність і смертність при ГУЛ залишаються високими, не зважаючи на досягнуті успіхи у діагностиці та лікуванні даної патології. Так, в Європі захворюваність коливається від 4,2 до 13,5/100 000 чоловік щороку [8]. У 2003 році в Шотландії був проведений статистичний аналіз захворюваності на тяжку форму ГУЛ – гострий респіраторний дистрес-синдром і встановлено, що захворюваність у даній країні становить 16/100000 в рік [9]. На жаль, у багатьох країнах нема статистичних даних щодо поширеності ГУЛ, в тому числі і в Україні. Смертність при ГУЛ варіює залежно від етіологічного чинника та в середньому становить 36-44 % [14].

У патогенезі ГУЛ важливу роль відіграють нейтрофіли, які при активації реалізують негативну дію таких медіаторів, як цитокіни, протеази, активні форми кисню, матриксні металопротеїнази, що веде до поглиблення ушкодження легень [21]. Апоптоз є генетично детермінованим процесом, який забезпечує вибіркове видалення ушкоджених, злоякіснотрансформованих чи інфікованих клітин при різних захворюваннях [7]. Механізми зростання апоптозу при ГУЛ погано вивчені, хоча досліджена роль Fas / FasL, стресу та оксиду азоту в розвитку програмованої смерті клітин [19]. Відомо, що при багатьох гострих і хронічних інфекціях дихальних шляхів, смерть нейтрофілів шляхом апоптозу відноситься до важливого механізму одужання організму [12].

Беручи до уваги роль апоптозу в підтриманні рівноваги між загибеллю та проліферацією клітин, детальне дослідження процесів програмованої смерті клітини при ГУЛ є досить актуальним, оскільки дозволить краще зрозуміти патогенетичні механізми досліджуваної патології та сприятиме пошуку нових ефективних лікувальних засобів.

Мета дослідження

Провести порівняльний аналіз кореляційних зв'язків між рівнем раннього апоптозу, показни-

© *М. І. Марущак, 2012*

ками трансмембранного потенціалу мітохондрій та активних форм кисню в крові та бронхоальвеолярному змиві у щурів для виявлення додаткових патогенетичних механізмів формування гострого ураження легень.

Матеріал і методи

Досліди були проведені на 69 білих статевозрілих нелінійних щурах масою 200-220 г, що утримувалися на стандартному раціоні віварію Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського. Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей" [13]. Тварин розподілили на 4 групи: 1-ша – контрольна група (n=12), 2-га – моделювання ГУЛ, спостереження через 2 год. (n=12), 3-тя – моделювання ГУЛ, спостереження через 6 год (n=12), 4-та – моделювання ГУЛ, спостереження через 12 год (n=12), 5-та – моделювання ГУЛ, спостереження через 24 год (n=12).

Для дослідженя вибрали нейтрофіл-залежну експериментальну модель ГУЛ [16]. Щурів анестезували внутрішньоочеревинним уведенням тіопенталу натрію в дозі 40 мг/кг маси тварини. Вентральну сторону шиї обробляли хлоргексидином і робили 0,5 см серединний розріз для візуалізації трахеї. Тварин розміщували горизотально під кутом 45°, інсуліновим шприцом уводили в трахею HCl, pH 1,2 в дозі 1,0 мл/кг на вдиху. Тваринам контрольної групи вводили фізіологічний розчин у дозі 1,0 мл/кг.

Через 2, 6, 12 та 24 годин проводили еутаназію щурів методом уведення тіопенталу натрію в дозі 90 мг/кг маси тварини, дотримуючись правил гуманного ставлення до тварин. Після забою тваринам розкривали грудну клітку і відділяли легенево-серцевий комплекс. Для дослідження використовували гепаринізовану цільну кров та бронхоальвеолярний змив (БАЗ). З легень отримували БАЗ за стандартною методикою [6].

Для оцінки реалізації апоптозу нейтрофілів легень, БАЗ та крові використовували ФІТЦ-мічений анексин V, який зв'язується з фосфатидилсерином на зовнішній поверхні плазмолеми [4] та пропідію йодид (PI), що визначає померлі клітини, з набору реагентів "ANNEXIN V FITC" ("Beckman Coulter", США). Рівень мембранного потенціалу мітохондрій (Δψ визначали з допомогою набору реактивів «MitoScreen» («BD Pharmigen», США) [5], ключовим реагентом якого є флюорохром 5,5',6,6'- тетрахлоро- 1,1',3,3' тетраетилбензімідазолілкарбоціанін йодид (JC-1 Mitochondrial Membrane Potential Dye). АФК досліджували в нейтрофілах гепаринізованої цільної крові та БАЗ за допомогою барвника 2,7 –дихлорфлюоресцеїну діацетату на проточному цитометрі Epics XL ("Beckman Coulter", США) [20].

Кореляційний аналіз проводили між усіма досліджуваними показниками. Вираховували коефіцієнт лінійної кореляції (r) та його достовірність (p), що відповідним чином позначалося в таблицях (кореляційних матрицях). Якщо показник r=0, зв'язок вважався відсутнім, у діапазоні 0–0,3 – свідчив про слабку кореляцію, проміжок показника 0,3–0,7 характеризував зв'язок середньої сили, а інтервал 0,7–1,0 вказував на сильну кореляційну взаємодію. Коефіцієнт кореляції оцінювали як достовірний при $p<0,05$.

Обговорення результатів дослідження

Згідно експериментальних досліджень останніх років, порушення регуляції апоптозу лейкоцитарних клітин, у тому числі і нейтрофілів, може відігравати ключову роль у розвитку і прогресуванні легеневих захворювань [11]. Проведений корелятивний аналіз показав, що рівень раннього апоптозу нейтрофілів крові у щурів з модельованим ГУЛ помірно корелював із зниженим Δψ у 5-ій дослідній групі та з рівнем АФК нейтрофілів у 4-ій та 5-ій групах. Зафіксовано також позитивний корелятивний зв'язок середньої сили між кількістю нейтрофілів зі зниженим Δψ та відсотком АФК нейтрофілів у 4-ій та сильний позитивний корелятивний зв'язок у 5-ій дослідних групах (табл. 1).

Провівши порівняльний аналіз кореляційних зв'язків між показником раннього апоптозу, трансмембранним потенціалом мітохондрій та рівнем АФК нейтрофілів у бронхіальвеолярному змиві встановлено, що при ГУЛ, що індуковане інтратрахеальним введенням гідрохлоридної кислоти, вже у першу фазу ГУЛ (перші 2 год експерименту) наявний достовірний позитивний корелятивний зв'язок середньої сили між досліджуваними показниками, який залишається незмінним і в 3-ій дослідній групі. Через 12 годин досліду сила зв'язку наростає і в 5-ій групі набуває максимальних значень (табл. 2).

Під апоптозом розуміють енергозалежний процес смерті окремих клітин, що відбувається за умов норми і патології під дією певних внутрішньо- і позаклітинних чинників [1]. Ранніми ознаками, що вказують на початок апоптичних змін у клітині є окиснення ліпідів клітинних мембран, яке відбувається внаслідок надмірної генерації АФК. Порушення структури клітинних мембран унаслідок перекисного окиснення ліпідів є основним у патогенезі різних захворювань. Процеси вільнорадикального окислення постійно перебігають у органах і тканинах в здоровому організмі.

Таблиця 1

Пари кореляційніх зв`язків між показником раннього апоптозу, трансмембранним потенціалом мітохондрій та рівнем АФК нейтрофілів у крові при гострому ураженні легень

Пари кореляційних зв`язків		Дослідні групи	Коефіцієнт кореляції, r_{xy}	Вірогідність кореляційного зв`язку, p
Кількість нейтрофілів зі зниженим Δψ, %	Кількість анексин-позитивних нейтрофілів, %	2	0,27	>0,05
		3	0,44	>0,05
		4	0,51	>0,05
		5	0,61	<0,05
Рівень активних форм кисню в нейтрофілах, %	Кількість анексин-позитивних нейтрофілів, %	2	0,51	>0,05
		3	0,52	>0,05
		4	0,69	<0,05
		5	0,65	<0,05
Рівень активних форм кисню в нейтрофілах, %	Кількість нейтрофілів зі зниженим Δψ, %	2	0,48	>0,05
		3	0,15	>0,05
		4	0,58	<0,05
		5	0,90	<0,001

Таблиця 2

Пари кореляційніх зв`язків між показником раннього апоптозу, трансмембранним потенціалом мітохондрій та рівнем АФК нейтрофілів у бронхоальвеолярному змиві при гострому ураженні легень

Пари кореляційних зв`язків		Дослідні групи	Коефіцієнт кореляції, r_{xy}	Вірогідність кореляційного зв`язку, p
Кількість нейтрофілів зі зниженим Δψ, %	Кількість анексин-позитивних нейтрофілів, %	2	0,61	<0,05
		3	0,68	<0,05
		4	0,81	<0,01
		5	0,81	<0,01
Рівень активних форм кисню в нейтрофілах, %	Кількість анексин-позитивних нейтрофілів, %	2	0,64	<0,05
		3	0,78	<0,01
		4	0,92	<0,001
		5	0,91	<0,001
Рівень активних форм кисню в нейтрофілах, %	Кількість нейтрофілів зі зниженим Δψ, %	2	0,58	<0,05
		3	0,69	<0,05
		4	0,75	<0,01
		5	0,90	<0,001

Проте, зміни співвідношення структурних компонентів клітинних мембран є ланкою в патогенезі гіпоксії при легеневій патології [2]. При цьому основною мішенню АФК є фосфатидилсерин, який при окисненні перетворюється на гідроперекис фосфатидилсерину, що мігрує із внутрішнього боку мембранного бішару на зовнішній [15]. Це свідчить про індукцію апоптозу, хоча дані зміни фосфатидилсерину спостерігаються, аж до повної деградації клітини [3].

Наше дослідження показало, що при ГУЛ, індукованому інтратрахеальним уведенням гідрохлоридної кислоти, в міру збільшення рівня АФК у нейтрофілах зростає і кількість анексин-позитивних нейтрофілів у БАЗ, що свідчить про достовірну залежність цих двох процесів у легенях. Зростання кількості апоптично змінених нейтрофілів виявлено також і при хронічних обструктивних захворюваннях легень [11].

Пошкодження мітохондріальних мембран відбувається внаслідок утворення величезних пор у зовнішній оболонці, які утворюються завдяки дії певних індукторів апоптозу, зокрема, АФК, або при гіперполяризації цих мембран [18]. Внаслідок цього в цитозоль виходять проапоптичні білки, до яких відноситься цитохром с, AIF, Apaf, ендонуклеаза G та інші, й іони кальцію, що зумовлює різке зростання АФК в мітохондріях нейтрофілів та активацію каспазного каскаду [10]. Наше дослідження показало, що при ГУЛ, індукованому інтратрахеальним введенням гідрохлоридної кислоти, в міру збільшення відсотку нейтрофілів зі зниженим Δψ зростає і кількість анексин-позитивних нейтрофілів у БАЗ, що свідчить про достовірну залежність цих двох процесів у легенях, що підтверджується при інших моделях ГУЛ [17].

Важливим результатом нашого дослідження є встановлення різних змін при ГУЛ в крові і БАЗ,

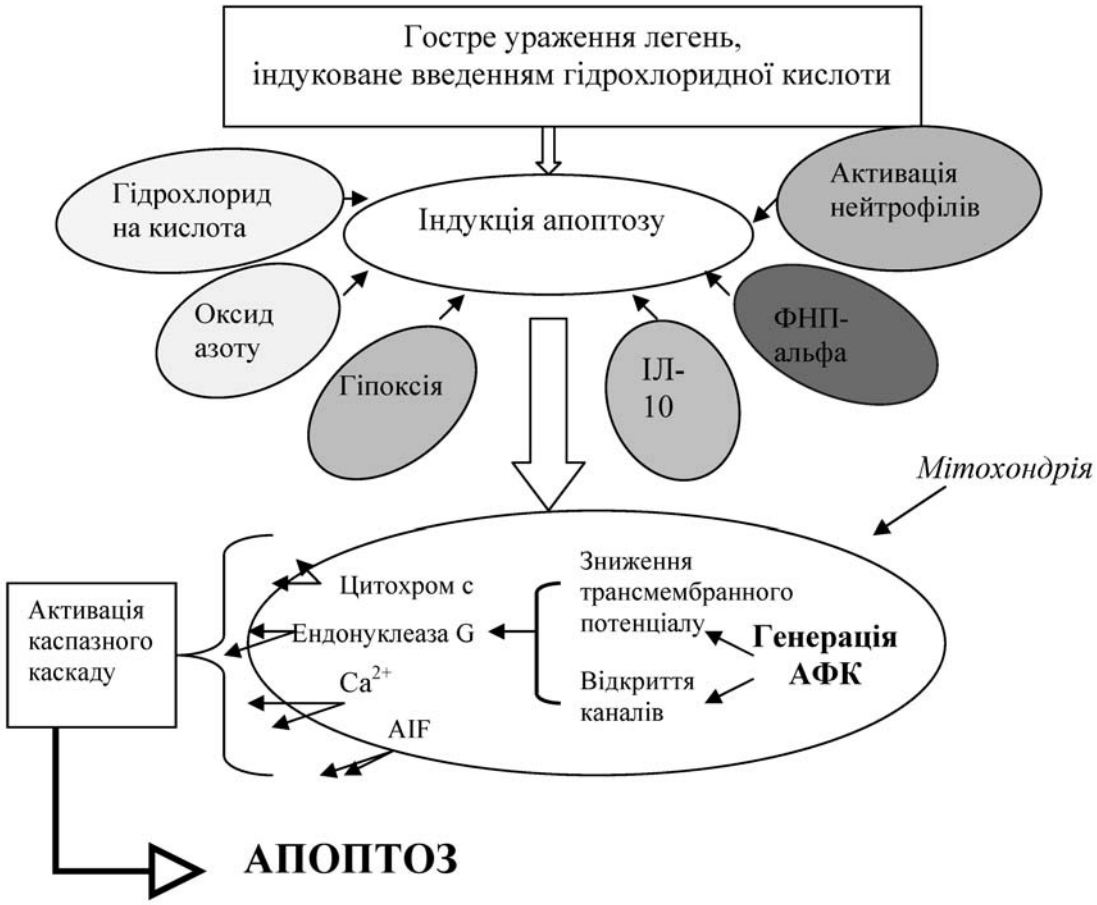

Рис. 1. Механізм мітохондріального шляху клітинної загибелі за умов гострого ураження легень

що обумовлене, мабуть, особливостями патогенетичних механізмів при даному захворюванні. Однією з причин такої різниці може бути характерна для ГУЛ міграція нейтрофілів у дихальні шляхи та активація місцевих факторів захисту, до яких відноситься й апоптоз, основна мета якого зменшити кількість клітин імунної системи, що беруть участь у запальному процесі. Згодом даний патогенетичний механізм набуває генералізованого характеру і через 24 год експерименту (5-та дослідна група) спостерігається достовірний прямий кореляційний зв'язок між досліджуваними маркерами апоптозу в крові. На нашу думку, проведене дослідження дозволяє стверджувати про те, що при ГУЛ, модельованому інтратрахеальним уведенням гідрохлоридної кислоти, в першу добу експерименту більшу діагностичну цінність має БАЗ, аніж кров. По-друге, нами встановлений істотний вплив мітохондріально-опосередкованого шляху апоптозу в патогенезі ГУЛ, що схематично може бути зображений наступним чином (рис. 1).

Висновки

При гострому ураженні легень, індукованому інтратрахеальним уведенням гідрохлоридної кислоти, встановлено позитивний значимий кореляційний зв'язок між рівнем раннього апоптозу, активними формами кисню та трансмембранним потенціалом у бронхоальвеолярному змиві. Це свідчить про значну роль мітохондріально-опосередкованого шляху клітинної загибелі в патогенезі гострого ураження легень.

Перспективи подальших досліджень

Буде продовжено вивчення інтимних механізмів патогенезу респіраторного дистресс-синдрому.

Література. 1.Бабак О. Я. Апоптоз и его роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Современное состояние вопроса / О. Я. Бабак, В. Д. Немцова, Ю. Н. Шапошникова // Укр. терапевт. ж. – 2004. – № 2. – С. 4–11. 2.Нгема Е. Н. Зміна ліпідної структури мембран лімфоцитів як прояв синдрому гіпоксії при кишковому токсикозі з ексикозом у дітей / Е. Н. Нгема, С. А. Плештіс // Інфекційні хвороби. – 2010. – № 3. – С.40–43. 3.Петрищев Н. Н. Содержание растворимых маркеров апоптоза и циркулирующих аннексин V-связанных апоптотических клеток в крови больных острым коронарным синдромом / Н. Н. Петрищев, Л. В. Васина, А. В. Луговая // Вестн. Санкт-Петербургского университета. – 2008. – Сер. 11, вып. 1. – С. 14–23. 4.Редокс-зависимые изменения продукции IL-8, IL-10 и апоптоза мононуклеарных лейкоцитов / Е. В. Кайгородова, Е. Г. Старикова, О.Е. Чечина [и др.] //

Бюллетень СО РАМН. – 2010. – Т. 30, № 5. – С. 67–72. 5.Роль цитокинов в редокс-зависимой регуляции апоптоза / О. Е. Чечина, А. К. Биктасова, Е. В. Сазонова [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2009. – № 2. – С. 67–72. 6.Самсонова М. В. Стандартные цитопрепараты бронхоальвеолярного лаважа в исследовании и патологии легких / М. В. Самсонова, А. Л. Черняев // Лаборатория. – 1997. – № 6. – С. 18–21. 7.Участь протеолітичних ензимів у радіаційно-індукованому апоптозі лімфоцитів тимуса щурів / Т. Р. Андрійчук, Н. Г. Ракша, Б. О. Цудзевич, Л. І. Остапченко // Укр. біохім. журн. – 2009. – Т. 81, № 3. – С. 102–107. 8.Acute respiratory distress syndrome and acute lung injury / A. Dushianthan, M. P. W. Grocott, A. D. Postle, R. Cusack // *Postgrad. Med. J.* – 2011. – Vol. 87. – P. 612–622. 9.Acute respiratory distress syndrome: an audit of incidence and outcome in Scottish intensive care units / M. Hughes, F. N. MacKirdy, J. Ross [et al.] // *Anaesthesia.* – 2003. – Vol. 58. – P. 838–845. 10.Apoptosis of neutrophils / N. A. Maianski, A. N. Maianski, T. W. Kuijpers, D. Roos // Acta Haematol. – 2004. – Vol. 111. – P. 56–66. 11.Apoptotic mechanisms in the pathogenesis of COPD (chronic obstructive pulmonary disease) / Plataki, E. Tzortzaki, P. Rytila [et al.] // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2006. – Vol. 1. – P. 161–171. 12.Caspase-8 is activated by cathepsin D initiating neutrophil apoptosis during the resolution of inflammation / S. Conus, R. Perozzo, T. Reinheckel [et al.] // *J. Exp. Med. – 2008. – Vol. 205. – P. 685–698.* 13.European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Council of Europe. Strasbourg. – 1986. – № 123. – 52 p. 14.Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time? A systematic review / J. Phua, J. R. Badia, N. K. Adhikari [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 179. – *P.* 220–227. 15.Hisatomi T. Clearance of apoptotic photoreceprors. Elimination of apoptotic debris into the subretinal space and macrophage-mediated phagocetosis via phosphatidylserine receptor and integrin avb3 / T. Hisatomi, T. Sakamoto, K. Sonoda // Americal Jounrnal of Pathology. – 2003. – Vol. 162. – P. 1869–1879. 16.Matute-Bello G. Animal models of acute lung injury / G. Matute-Bello, C. Frevert, T. Martin // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. – 2008. – Vol. 295. – P. 379–399. 17.Mittal N. Therapeutic Role of Surfactant during Mitochondrial Membrane Mediated Apoptosis in Endotoxin Induced Acute Respiratory Distress Syndrome / N. Mittal, S. Nath Sanyal // Am. J. Biomed. Sci. – 2012 – Vol. 4(1). – P. 60–69. 18.Oxidant-induced cell death in retinal pigment epithelium cells mediated through the release apoptosis-inducing factor / C. Zhang, J. Baffi, S. Cousins, K. G. Csaky // J. of Cell Science. – 2003. – № 116. – P. 1915–1923. 19.Roles of iNOS and nNOS in sepsis-induced pulmonary apoptosis / J. C. Rudkowski, E. Barreiro, R. Harfouche [et al.] // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. – 2004. – Vol. 286. – P. 793–800. 20.The mitochondrial network of human neutrophils: role in chemotaxis, phagocytosis, respiratory burst activation, and commitment to apoptosis / G. Fossati, D. A. Moulding, D. G. Spiller [et al.] // J. Immunol – 2003. – Vol. 170. – P. 1964–1972. 21.Zemans R. L. Transepithelial migration of neutrophils: mechanisms and implications for acute lung injury / R. L. Zemans, S. P. Colgan, G. P. Downey // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 2009. – Vol. 40. – P. 519–535.

КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ УРОВНЯ РАННЕГО АПОПТОЗА С ПОКАЗАТЕЛЯМИ ТРАНСМЕМБРАННОГО ПОТЕНЦИАЛА МИТОХОНДРИЙ И АКТИВНЫМИ ФОРМАМИ КИСЛОРОДА В КРОВИ И БРОНХОАЛЬВЕОЛЯРНОМ СМЫВЕ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОСТРОМ ПОРАЖЕНИИ ЛЕГКИХ

М. И. Марущак

Резюме. Целью исследования было провести сравнительный анализ корреляционных связей между уровнем раннего апоптоза и показателям трансмембранного потенциала митохондрий и активных форм кислорода в крови и бронхоальвеолярном смыве у крыс для выявления дополнительных патогенетических механизмов формирования острого поражения легких. Опыты были проведены на 69 белых половозрелых нелинейных крысах-самцах. Корреляционный анализ проводили между всеми исследуемыми показателями. Проведенный коррелятивный анализ показал, что уровень раннего апоптоза нейтрофилов крови у крыс с моделируемым острым поражением легких умеренно коррелирует с пониженным $\Delta\psi$ через 12 ч. и уровнем АФК нейтрофилов через 12 и 24 ч.; количество нейтрофилов с пониженным $\Delta\psi$ положительно коррелировал с процентом АФК нейтрофилов через 12 и 24 часа. В бронхоальвеолярном смыве имеется достоверная положительная коррелятивная связь средней силы между исследуемыми показателями, которая приобретает максимальных значений через 24 часа эксперимента. При остром поражении легких, индуцированном интратрахеально введением гидрохлоридной кислоты, установлено положительно значимая корреляционная связь между уровнем раннего апоптоза, активными формами кислорода и трансмембранным потенциалом в бронхоальвеолярном смыве. Это свидетельствует о значительной роли митохондриально-опосредованного пути клеточной гибели в патогенезе острого поражения легких.

Ключевые слова: корреляционная связь, апоптоз, трансмембранный митохондриальный потенциал, активные формы кислорода, острое поражение легких.

UDC 616-097+577.1:616.24/233]-001.5

CORRELATIONS BETWEEN EARLY APOPTOSIS, TRANSMEMBRANE MITOCHONDRIAL POTENTIAL AND REACTIVE OXYGEN SPECIES IN THE BLOOD AND BRONCHOALVEOLAR LAVAGE AT EXPERIMENTAL ACUTE LUNG INJURY

M. I. Maruschak

The aim of the research. To carry out a comparative analysis of correlative connections between the level of early apoptosis, mitochondrial transmembrane potential indicators and reactive oxygen species in the blood and bronchoalveolar lavage in rats to identify additional pathogenic mechanisms of acute lung injury.

Methods. 69 white nonlinear male-rats with experimental acute lung injury were examined. Correlative analysis among all the studied parameters was carried out.

Results. The carried out correlative analysis showed that the level of early neutrophils apoptosis in the blood correlated with reduced $\Delta\psi$ after 12 hours and with the level of neutrophils ROS after 12 and 24 h.; the number of neutrophils with reduced $\Delta\psi$ positively correlated with the percentage of neutrophils ROS in 12 and 24 h. Positive correlative relationship between the studied indicators with maximum values after 24 h of the experiment was found in bronchoalveolar lavage.

Conclusions. In hydrochloric acid-induced acute lung injury significant positive correlation between the level of early apoptosis, reactive oxygen species and transmembrane potential in bronchoalveolar lavage was found. This shows the significant role of mitochondrial-mediated dead pathway in the pathogenesis of acute lung injury.

Key words: correlation, apoptosis, mitochondrial transmembrane potential, reactive oxygen species, acute lung injury.

SHEE "I.Ya. Horbachevsky Ternopil state medical university" (Ternopil)

Clin. and experim. pathol.- 2012.- Vol.11, №2(40).-P.96-100.

Надійшла до редакції 25.05.2012
Рецензент – проф. Л.Д.Тодоріко
© М. І. Марущак, 2012

УДК 616.98- 036.22(477.85)

В. Д. Москалюк
І. В. Баланюк
А. С. Сидорчук
В. Д. Сорохан

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ВІТРЯНОЇ ВІСПИ В ДОРОСЛИХ НА БУКОВИНІ

Ключові слова: *вітряна віспа, епідеміологія, клініка.*

Резюме. *Висвітлено клініко-епідеміологічні аспекти перебігу вітряної віспи в дорослих хворих Буковини, які перебували на стаціонарному лікуванні в інфекційному відділенні Чернівецької комунальної установи "Обласна клінічна лікарня" у 2010-2011 роках. Встановлено, що переважну більшість хворих, які звернулися за медичною допомогою, становили молоді особи (представники організованих колективів) віком від 21 до 23 років. Хвороба перебігала типово, переважно з легким або середнім ступенем тяжкості. Виникали ускладнення: середній отит, пневмонія, гайморит.*

Вступ

Щорічно в Україні на інфекційні хвороби занедужують понад 10 млн осіб, що становить майже четверть населення країни [1, 7, 12, 14]. За даними епідеміологічних досліджень, вітряна віспа уражає мільйони людей у світі, а сприйнятливість до неї становить біля 95-100% [2, 9, 13]. Для вітряної віспи притаманні сезонні коливання, з піком захворюваності в холодну пору року [4]. Відмічено тенденцію до розвитку епідемій вітряної віспи з інтервалом у 2-5 років [8, 10].

На сьогодні спостерігається зростання захворюваності на цю недугу як в Україні, так і в Чернівецькій області.

Вітряна віспа – гостре антропонозне захворювання з краплинним механізмом передачі, яке спричинюється Varicella zoster virus (VZV), характеризується помірною інтоксикацією, гарячкою, ураженням шкірних покривів і слизових оболонок у вигляді поліморфного макуло-папуло-везикульозного висипу [3, 5].

На сьогодні однією з особливостей вітряної віспи стало переважне ураження дорослого населення, виникнення тяжких форм недуги та її ускладнень. Особливо небезпечною ця інфекція є для вагітних жінок, що може призводити до ураження плоду [6, 11].

Актуальність захворюваності на вітряну віспу зростатиме й у подальшому, оскільки відбувається "подорослішання" цієї інфекції.

Особливу зацікавленість науковців та практичних лікарів викликає вивчення клініко-епідеміологічних особливостей вітряної віспи в різних регіонах країни.

Мета дослідження

Вивчити захворюваність на вітряну віспу у дорослих Чернівецької області та виявити сучасні епідеміологічні й клінічні особливості її перебігу впродовж 2010 – 2011 років.

Матеріал і методи

Проаналізовано медичні карти стаціонарних хворих, які перебували на лікуванні в інфекційному відділенні з діагнозом вітряна віспа за останні 2 роки. Вивчено клініко-епідеміологічні особливості перебігу хвороби. Усі дані статистично опрацьовані і представлені в абсолютних та інтенсивних показниках.

Обговорення результатів дослідження

Впродовж 2010-2011 років на базі інфекційного відділення комунальної установи "Обласної клінічної лікарні" зареєстровано 49 випадків вітряної віспи в дорослих осіб (жіночої статі – 24, чоловічої – 25). Усі хворі госпіталізовані з діагнозом вітряна віспа.

Захворюваність на вітряну віспу реєструвалася цілорічно, з піком у січні-лютому.

Більшість хворих, які звернулися за медичною допомогою, були з організованих колективів: 23 (46,94%) – студенти, 16 (32,65%) – працюючі та 10 осіб (20,41%) – безробітні.

Для вітряної віспи характерна висока вогнищевість в "організованих" колективах.

В епідеміологічному анамнезі 42,86% пацієнтів відмітили контакт з хворими на вітряну віспу, водночас – 57,14% осіб його заперечували.

За віковим складом обстежені хворі розподілені наступним чином: від 18 до 20 років – 16

© *В. Д. Москалюк, І. В. Баланюк, А. С. Сидорчук, В. Д. Сорохан, 2012*

Таблиця

Основні клінічні прояви вітряної віспи у дорослих хворих Буковини впродовж 2010-2011 рр.

Клінічний симптом	Кількість спостережень (n= 49)	
	Абсолютні показники	Відносні показники (%)
Висипка на тулубі	49	100
Висипка на обличчі	49	100
Висипка на кінцівках	11	22,44
Свербіж	42	85,7
Загальна слабкість	49	100
Головний біль	22	44,89
Нудота	8	16,32
Підвищена пітливість	5	10,20
Зниження апетиту	15	30,61
Гіперемія та зернистість слизової оболонки ротоглотки	47	95,91

(32,65%) осіб, від 21 до 25 років – 5 (10,2%) осіб, від 25 до 30 років – 21 (42,86%) особа та старше 30 років – 7 (14,29%) осіб.

Середній вік хворих становив 21±2,3 роки. Середня тривалість перебування хворого в стаціонарі становила 9 ліжко-днів. За медичною допомогою пацієнти найчастіше зверталися на 2-3-й день хвороби – 67,35%. Після трьох діб хвороби звернулося 32,65% хворих.

Нами проаналізовано та статистично узагальнено дані клінічного перебігу вітряної віспи у 49 хворих (табл.).

Діагноз вітряної віспи встановлювали за клініко-епідеміологічними критеріями. Всі пацієнти госпіталізовані в період висипання. Хвороба переважно перебігала з легким (53,06%) або середнім (26,53%) ступенем тяжкості. Рідше зустрічалося захворювання з тяжким перебігом – у 10,20% випадків.

Висипці часто передували продромальні явища – головний біль, підвищення температури тіла, зниження апетиту, млявість, нудота, блювання, біль у попереку, животі. Висипка з'являлася протягом тижня у вигляді 3-5 спалахів: спочатку на животі, грудях, плечах, стегнах, а потім без певної закономірності поширювалася по всьому тілі, у тому числі на волосисту частину голови. Інтенсивність висипки коливалася від поодиноких елементів до рясної. Тривале лікування спостерігалося у хворих, які мали ускладнення (середній отит – 14,28% та позагоспітальну пневмонію – 26,53%). Зареєстровано 4 випадки вітряної віспи у вагітних.

У 34,69% хворих відмічено лімфопенію, у 51,02% – зсув лейкоцитарної формули вліво, а за тяжкого перебігу – -можливий лейкоцитоз.

У загальному аналізі сечі виявлено сечовий синдром у 57,14% хворих за рахунок мікрогематурії, циліндрурії, мікропротеїнурії та наявності солей.

Таким чином, перебіг вітряної віспи в дорослого населення Буковини має класичну клінічну симптоматику, але частіше спостерігаються ускладнення (пневмонія, отити, гайморити) при пізньому зверненні хворих (після 5-6 доби). При своєчасній діагностиці та адекватному лікуванні відмічається оптимальний позитивний прогноз із повним видужанням без ускладнень.

Висновки

1. За даними медичних карт стаціонарних хворих, за останні роки спостерігається зростання захворюваності на вітряну віспу серед дорослого населення Буковини.

2.На контакт із хворими на вітряну віспу вказували 42,86% обстежених пацієнтів.

3.Переважну більшість (46,94%) хворих на вітряну віспу становила молодь студентських колективів.

4.У 53,06% пацієнтів перебіг хвороби був легкий, у 26,53% – середньої тяжкості у 14,28% – тяжкий.

Перспективи подальших досліджень

Вивчити ефективність лікування у хворих на вітряну віспу залежно від тяжкості перебігу.

Література. 1.Бобильова О.О. Про епідемічну та санітарно-гігієнічну ситуацію в Україні в останні роки. / О.О. Бобильова, С.П. Бережнов, М.А. Ситечко, та ін // Сучасні інфекції. – 2000. – № 1. – С. 4-6. 2.Гранитов В.М. Герпесвирусная инфекция. – М. - Мед. книга, Н. Новгород.: Издательство НГМА, 2001. – С. 17-24. 3.Зубленко О.В. Вітряна віспа в Україні та сучасний підхід до її профілактики / О.В. Зубленко // Сімейна медицина. – 2006. – № 2. – С. 90-92. 4.Зубленко О.В. Епідеміологічна характеристика вітряної віспи в м. Києві. / О.В. Зубленко, І.Г. Маркович // Сучасні інфекції. – 2004. – № 4. – С. 28-31. 5.Матяш В.І. Вітряна віспа у дорослих – клініко-терапевтичні аспекти / В.І. Матяш, І.А. Боброва, О.Л. Гошко // Нова медицина. – 2005. – № 2. – С. 66-69. 6.Чудная Л.М. Ветряная оспа: анализ проблемы и пути решения. / Л.М. Чудная, А.И. Гриневич // Сучасні інфекції. – 2002. – № 2. – С. 117-120. 7.Atkinson W. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases* / W. Atkinson, S. Wolfe // Centers for Disease Control and Prevention. Varicella (Chapter 21). In:

eds. Washington DC: Public Health Foundation. - 2011. – 385 p. 8.Bonhoeffer J. Prospective surveillance of hospitalization associated with varicella-zoster virus infection in children and adolescents / J. Bonhoeffer, G. Baer, B. Muehleisen [et al.] // Eur. J. Pediatr. – 2005. – V. 164. – P. 366-370. 9.Bramley J.C. Epidemiology of chickenpox in Scotland: 1981 to 1998 / J. C. Bramley, I.G. Jones // Commun. Dis. Public Health. – 2000. – V. 3. – P. 82-87. 10.Deguen S. Epidemiology of chickenpox in France (1991 to 1995) / S. Deguen, N.P. Chau, A. Flahault // J. Epidemiol. Community Health. – 1998. – V. 52. – P. 46-49. 11.Etzioni A. Fatal varicella associated with selective natural killer cell deficiency / A. Etzioni, C. Eidenschenk, R. Beck [et al.] // J. Pediatr. – 2005. – V. – 146. – P. 423-425. 12.Siegel J.D. Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings (HICPAC) / J.D. Siegel, E. Rhinehart, M. Jackson et al. // Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. – 2007. – V. 12. – P. 110-131. 13.Suzuki K. Spread of varicella-zoster virus DNA to the environmental from varicella patients who were treated with oral acyclovir / K. Suzuki, T. Yoshikawa, M. Ihira [et al.] // Pediatr. Int. – 2003. – V. 45. – P. 1016-1022. 14.Warton M. The epidemiology of varicella zoster virus infections // Infect. Dis. Clin. North Am. – 1996. – № 10. – P. 571-581.

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ У ВЗРОСЛЫХ НА БУКОВИНЕ

В.Д.Москалюк, И.В.Баланюк, А.С.Сидорчук, В.Д.Сорохан

Резюме. Отражены клинико-эпидемиологические аспекты течения ветряной оспы у взрослых больных Буковины, которые находились на стационарном лечении в инфекционном отделении комунального учреждения “Областная клиническая больница” в 2010-2011 году. Установлено, что подавляющее большинство больных, которые обратились за медицинской помощью, составляли молодые лица (представители организованных коллективов) в возрасте от 21 до 23 лет. Болезнь протекала типично, преимущественно с легкой или средней степенью тяжести.

Ключевые слова: ветряная оспа, эпидемиология, клиника.

UDC 616.98- 036.22(477.85)

CLINICO-EPIDEMIOLOGICAL SPECIFIC CHARACTERISTICS OF CHICKENPOX IN ADULTS OF BUKOVYNA

V.D. Moskaliuk, I.V. Balaniuk, A.S. Sydorchuk, V.D. Sorokhan

The aim of the research. To study the chickenpox morbidity in the Chernivtsi region and to determine a modern epidemiologic and clinical peculiarities of its course during 2010-2011.

Methods. The authors carried out the retrospective cohort study of patients with chickenpox who underwent a course of inpatient treatment at the infectious unit of the municipal facility – the Chernivtsi Regional Clinical Hospital (RCH). The data were statistically processed and represented in absolute and intensive figures.

Results. The authors have elucidated the clinico-epidemiological aspects of the course of chickenpox in adult patients of Bukovyna. It has been ascertained that an overwhelming majority of patients, who sought medical advice, consisted of young persons (representatives of organized groups) aged from 21 to 23 years. The disease had a typical clinical course, primarily with a mild or medium degree of severity. Such complications as otitis media, pneumonia, maxillary sinusitis occurred.

Conclusions. The chickenpox clinical course in adults’ patients of Bukovyna had classic clinical signs but complications such as pneumonia, otitis, and sinusitis were more frequent. As a result of our research we came to the conclusion that in case of timely diagnostics and adequate treatment the favorable prognosis with complete recovery was observed. 42,86 % patients informed about the contact with sick persons. In 53,06 % of adult patients there was a mild course of the disease severity, in 26,53 % - moderate, and severe course with complications was observed in 14,28 %.

Keywords: chickenpox, epidemiology, clinical picture.

Bukovinian State Medical University, (Chernivtsi)
Chernivtsi, Karmeliuka str, 83 B|9
balanyk85@mail.ru

Clin. and experim. pathol.- 2012.- Vol.11, №2(40).-P.101-103.

Надійшла до редакції 25.05.2012
Рецензент – проф. С.Є.Дейнека
© В. Д. Москалюк, І. В. Баланюк, А. С. Сидорчук, В. Д. Сорохан, 2012

УДК 616.12-008.64-085.254.1

М. Г. Мухамедова
Б. А. Аляви
Д.И.Арнопольская

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации ООО «Орион Медисити» г.Ташкент

ТОРАСЕМИД В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Ключевые слова: *хроническая сердечная недостаточность, натрийуретический пептид, торасемид.*

Резюме. *В статье приведены результаты влияния петлевого диуретика торасемида у 44 больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза. По результатам ЭхоКГ все больные были разделены на группы со сниженной (I группа, 22 человек) и нормальной ФВ ЛЖ (II группа, 22 человек). Исходно и через 3 месяца терапии оценивались концентрация МНУП и электролитов в периферической крови и параметры центральной гемодинамики. Показано, что применение торасемида позволяет снизить уровень натрийуретического пептида, улучшить параметры центральной гемодинамики без значимого влияния на уровень электролитов крови.*

Вступление

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из самых распространенных и прогностически неблагоприятных патологий сердечно-сосудистой системы, возникающих при наличии у человека систолической и (или) диастолической дисфункции, сопровождающейся хронической гиперактивацией нейрогуморальных систем. Основными причинами развития ХСН являются ишемическая болезнь сердца (ИБС) и гипертоническая болезнь (ГБ) или их сочетание [2].

Согласно современным представлениям, пусковым моментом развития ХСН является снижение сократительной функции сердца, что приводит к снижению сердечного выброса. Однако от момента возникновения заболевания сердца до снижения сердечного выброса может пройти достаточно длительное время, т. к. на самой ранней его стадии включаются компенсаторные механизмы. В активизации компенсаторных механизмов играет роль гиперактивация локальных (тканевых) нейрогормонов. В основном, это симпатико-адреналовая система (САС), ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), система натрийуретических факторов, система эндотелинов. Со временем кратковременная компенсаторная активация нейрогормонов трансформируется в свою противоположность — хроническую гиперактивацию, которая сопровождается развитием и прогрессированием систолической и диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ). В дальнейшем происходит снижение сердечного выброса и вовлечение в патологический процесс других органов и систем [1]. Одним из важных признаков ХСН является повышение концентраций натрийуретических пептидов (НУП) в плазме периферической крови. Активация системы мозговых натрийуретических пептидов (МНУП) при ХСН связана как с ухудшением внутрисердечной гемодинамики, так и с повышением активности локальных и циркулирующих нейрогормонов.

Цель исследования

Изучить влияние петлевого диуретика торасемида на центральную и внутрисердечную гемодинамику, уровень НУП и электролитов при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза.

Материал и методы

Нами было проведено обследование 44 больных (31 мужчин, 13 женщин, средний возраст 56,85±4,78лет), с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемического генеза. Диагноз подтверждался анамнестически, электро- и эхокардиографически и тестом с шестиминутной ходьбой. Все больные на момент включения в исследование не менее трех месяцев получали стандартную терапию ХСН ишемического генеза, включавшую аспирин 100 мг/сут, аторвастатин 20 мг/сут, бисопролол и лизиноприл (дозы зависели от гипотензивного и хронотропного ответа). Больные находились на амбулаторном лечении. Всем больным проводились эхокардиография (ЭхоКГ), исследование концентрации МНУП и электролитов в периферической крови и тест шести минутной ходьбы (ТШХ). После первичного обследования в схему терапии был включён торасемид в дозе 5-10 мг/сут в зависимости от класса ХСН. Исследования проводились исходно и через 3 месяца терапии.

© *М. Г. Мухамедова, Б. А. Аляви, Д.И.Арнопольская, 2012*

Концентрация мозгового натрийуретического пептида (МНУП) оценивалась по концентрации N-концевого фрагмента пептида-предшественника МНУП количественным иммунологическим методом в гепаринизованной венозной крови [4].

Эхокардиография проводилась в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографии (ASE). ЭхоКГ в М-режиме с навигацией по В- режиму в левой парастернальной позиции по длинной оси определялись конечные диастолические размеры левого предсердия (ЛП), левого желудочка (ЛЖ), правого желудочка (ПЖ), толщина стенок ЛЖ – межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ) по правилам Penn convention method. Определение конечных диастолического и систолического объемов ЛЖ (КДО и КСО ЛЖ) поводилось с использованием модифицированного метода Симпсона в апикальной 2-х и 4-х камерной позиции. Затем по общепринятым формулам рассчитывались ударный объем (УО) и фракция выброса (ФВ) ЛЖ, характеризующие систолическую функцию ЛЖ.

Электролиты (Na,K, Mg) определяли в плазме крови фотометрическим методом.

Все данные обрабатывались с использование программы Statistika for Windows. Достоверность различия показателей между группами оценивалась с использованием непарного критерия Стьюдента. Данные представлены в таблицах в виде средней арифметической ± стандартная ошибка. Достоверными считались различия в случае вероятности совпадения менее 5% ($p<0,05$).

Обсуждение результатов исследования

Клинически ХСН у всех больных, включенных в исследование, характеризовалась одышкой при физической нагрузке и отеками. При этом у 14 больных (31,8%) ХСН была классифицирована как II, а у остальных 30 больных как III функциональный класс по Нью-Йоркской классификации (NYHA, 1964).

Все больные были распределены на две группы в зависимости от состояния систолической функции ЛЖ (таблица): 22 больных с ФВ ЛЖ менее 50% составили I группу (средняя ФВ составила 41,26±1,57%), 22 больных с ФВ ЛЖ 50% и более составили II группу (средняя ФВ ЛЖ 57,77±1,24%, $p<0,001$).

Больные I группы отличались более выраженной дилатацией ЛП ($p<0,01$), ЛЖ ($p<0,01$) и ПЖ ($p<0,01$). УО был сопоставим в обеих группах, что связано с увеличением КДО ЛЖ у больных I группы. Толщина МЖП и ЗСЛЖ была меньше у больных I группы, однако различие не достигало степени достоверности. ЧСС у больных у больных I группы было выше по сравнению с представителями II группы, что связано с напряжением компенсаторных механизмов, однако различия не достигали степени достоверности, отражая эффект хронической бета-адреноблокады.

Наличие ХСН подтверждалось высоким уровнем МНУП (более 300 mg/pg) у больных, включенных в исследование. Повышение секреции НУП начинаются уже на ранних стадиях ХСН и является одним из наиболее ранних компенсаторных механизмов, противодействующих задержке натрия и воды в организме, черезмерной вазоконстрикции и росту пред- и постнагрузки. Активация системы натрийуретического фактора при ХСН связана как с ухудшением внутрисердечной гемодинамики, так и с повышением активности локальных и циркулирующих нейрогормонов [3].

Толерантность к физической нагрузке оценивалась в процессе теста с шести минутной ходьбой. Выявлено достоверное уменьшение проходимой дистанции больными с ХСН со СФВ сравнению с больными с НФВ ($p<0,001$). Основными жалобами и причинами остановок (наблюдались у 10 больных – 45,5%) явились одышка и общая слабость. Типичного приступа стенокардии отмечено не было.

Напряжение механизмов нейро-гуморальной регуляции, в том числе и МНУП-опосредованного проявилось в достоверно более низких значениях концентрации электролитов крови у группы с СФВ ($p<0,01$ для калия и магния и $p<0,001$ для натрия), по сравнению с группой НФВ, несмотря на применяемую базисную терапию, хотя в целом концентрация оставалась в пределах нормальных значений. Снижение натрия обусловлено эффектом МНУП [6], а снижение калия и магния – активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [7].

Таким образом, первичное обследование больных с ишемической ХСН, включенных в исследование, показало, что, несмотря на применяемую базисную терапию, у больных наблюдается напряжение нейрогуморальных регуляторных систем, выходящее за рамки компенсаторного уровня и играющих патофизиологическую роль. В частности выявлены признаки гиперактивности симпато-адреналовой, ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (снижение калия, магния крови, увеличение толщины стенок миокарда и объема полостей сердца), обнаружено увеличение концентрации МНУП.

После первичного обследования, всем больным, включенным в исследование, был дополнительно введен в схему терапии петлевой диуретик торасемид (Торсид, ФармаКо, Украина) в дозе 5-10 мг (в зависимости от выраженности отечного синдрома) однократно, утром. В процессе контрольного обследования выявлено, что трёхмесячная диуретическая терапия торасемидом способствовала достоверному снижению периферической концентрации МНУП по сравнению с исход-

Таблица

Концентрация МНУП и электролитов крови и показатели центральной гемодинамики у больных ХСН ишемической этиологии на фоне трёх месячной терапии торасемидом (в числителе – исходные данные. В знаменателе – показатели через 3 месяца терапии)

Показатели	Группа I (n=22)	Группа II (n=22)
МНУП, pg/ml	1888 ± 187 1639 ±207^^	888,8 ±230** 409±77,06**^
Калий, ммоль/л	4,07 ±0,28 4,14±0,26	4,12 ±0,41 4,31±0,39^
Натрий, ммоль/л	142,1 ± 3,15 139,2±2,7^	151,49 ±5,8 140,9±4,07
Магний, ммоль/л	0,93 ±0,03 0,91±0,02	1,11 ±0,07 0,99±0,05^
ТШХ, метр	230,52 ± 17,76 272 ±20,08^^^	309,52 ± 21,0** 353,8 ±18^
ЛП, см	4,48± 0,12 4,36 ± 0,10	3,97 ± 0,17** 3,96 ± 0,11
МЖП, см	1,06 ± 0,05 0,99 ± 0,08	1,13 ± 0,06 1,13 ± 0,05
ЗСЛЖ, см	0,98 ± 0,05 0,92 ± 0,04	1,06 ± 0,06 1,11 ± 0,06*
ПЖ, см	3,15 ± 0,12 2,95 ± 0,09	2,66 ± 0,10** 2,46 ± 0,07**
КДО, мл	177,43 ± 11,06 170,48 ±10,4	144,53 ± 8,07* 140,6 ± 8,10*
КСО, мл	105,52 ± 8,26 96,25 ± 7,96^^	61,47 ± 4,33*** 63,04 ± 3,19***
УО, мл	69,49 ± 5,47 74,24 ± 4,47	83,06 ± 4,48 84,13 ± 4,83
ФВ, %	41,26 ± 1,57 44,75 ± 1,84^	57,7 ± 1,24 60,13 ± 1,54^***
ЧСС, мин	85,21 ± 4,76 74,1 ± 1,99	78,85 ± 3,78 76,38 ± 2,05

Примечание. достоверность различий между группами больных ХСН - *, достоверность различия исходно и на фоне трёх месячной терапии торасемидом в группе больных ХСН - ^. Один знак – $p<0,05$, два знака – $p<0,01$, три знака – $p<0,001$.

ными данными ($p<0,001$) в обоих группах. Петлевые диуретики преимущественно оказывают натрийуретический эффект, что способствует уменьшению задержки жидкости, снижению преднагрузки на миокард и уменьшению степени его перерастяжения и, как следствие, уменьшению активности системы МНУП. Уменьшение задержки жидкости способствует уменьшению клинической симптоматики даже на фоне сниженной систолической функции сердца. В частности уменьшение степени одышки позволило увеличить дистанцию, проходимую в процессе ТШХ как в первой группе на 5,71 % ($p<0,005$ с исходными данными), так и во второй группе больных на 11,26% ($p<0,05$). Также на фоне диуретической терапии торасемидом наблюдалось снижение ЧСС у больных ХСН в обеих группах (в I группе на 9,09% а во II группе на 11,02%) без увеличения дозы бета-блокаторов ($p<0,05$), что, вероятно, объясняется снижением активности симпато-адреналовой системы на фоне снижения задержки жидкости. Клинически 7 больных перешли из III во II ФК ХСН по клинической классификации NYHA, что составило 21 больных II ФК – 47,7% (частотное различие распределения больных по ФК ХСН недостоверно).

В процессе трехмесячной терапии с дополнительным включением в схему терапии торасемида в обеих группах обнаружено достоверное уменьшение передне-заднего размера ЛП (на 5,2 % в I группе, и на 3,2 % во II группе, различия относительной динамики между группами недостоверно). При этом к концу периода наблюдения абсолютный размер ЛП в I группе оставался достоверно большим, по сравнению с показателем II группы ($p<0,05$). Конечно-диастолический объем (КДО) ЛЖ также уменшился в обеих группах без достижения степени достоверности (на 3,98% в I и на 2,58 % во II группах, различия относительной динамики между группами – нд) с

сохранением большего КДО у больных I группы ($p<0,05$). Фракция выбросу (ФВ) ЛЖ в обеих группах достоверно увеличилась (на 14,95% в I группе, $p<0,05$, и на 4,25% во II группе, $p<0,05$**,** различия относительной динамики между группами – нд), сохраняя межгрупповое различие (разница абсолютных значений ФВ к 3-му месяцу терапии - $p<0,001$). Ударный объем (УО) в течение всего периода наблюдения практически не изменился в обеих группах. Передне-задний размер правого желудочка (ПЖ) в обеих группах наблюдения уменьшился (на 1,2 % в I и на 2,41% во II группах, различия относительной динамики между группами - нд), однако динамика показателя не достигла степени достоверности. При этом к концу периода наблюдения в I группе диаметр ПЖ оставался достоверно ($p<0,01$) большим, по сравнению с показателем, характерным для II группы.

Имея дело с петлевыми диуретиками, необходимо помнить об их способности нарушать электролитный состав крови. В настоящем исследовании продемонстрировано, на фоне трёхмесячной терапии торасемидом в комплексе с ингибитором АПФ лизиноприлом наблюдалось снижение исходно низкой концентрации магния крови ($p<0,05$), в то время как концентрация калия практически не изменилась. Концентрация натрия снижалась ($p<0,01$ с исходными данными), но оставалась в пределах нормальных значений. Исследованиями, проводимыми Bolke T., Achhammer I, также было выявлено что Торасемид оказывает минимальное влияние на сывороточный уровень калия, натрия и магния которые оставались стабильными даже при длительном применении препарата в дозах 5-20 мг у больных ХСН [5].

Несмотря на изменения электролитного статуса, ни у одного больного, включенного в исследование, не наблюдалось появление или прогрессирование опасных аритмий.

Вывод

Дополнительное включение в схему терапии больных ХСН ишемического генеза петлевого диуретика торасемида способствует уменьшению объемов левых полостей сердца и увеличению сократительной активности ЛЖ, уменьшению концентрации МНУП и натрия в периферической крови, не влияя на концентрацию калия и магния, а также увеличению толерантности к физическим нагрузкам. Таким образом, торасемид является безопасным и эффективным патогенетическим средством для лечения больных ХСН ишемического генеза.

Перспективы дальнейших исследований

Будет продолжено изучение саногенетического действия петлевых диуретиков.

Литература. 1. Овчинников А.Г. Последние достижения в диагностике ХСН по уровню натрийуретического пептида / А.Г.Овчинников / Сердечная недостаточность, 2003. - 158-160 с.; т. 4. №3. 2. Маколкин В. Особенности современного лечения ХСН / В. Маколкин // Институт кардиологии им. А. А. Мясникова. 3. Acta Pol Pharm. 2011 May-Jun; 68(3):307-16. College 18 Czysta St. 31-121 Krakyw, Польша. 4. Plasma brain natriuretic peptide concentrations predict survival after acute MI / [Arakawa N., Nakamura M., Aoki H. et al.]. -1996.-1656-61 с.; т. 27. 5. Bolke T. Torasemide: review of its pharmacology and therapeutic use. Drugs of today. /, T. Bolke // Achhammer I.: 1994. - 1-28 с.; т. 8. 6. Packer M. Do angiotensin-converting enzyme inhibitors prolong life in patients with heart failure treated in clinical practice? / M. Packer. / J Am Coll Cardiol, 1996. - 1323-7, [28] с. 7. Staessen J. Rise in plasma concentration of aldosterone during long-term angiotensin II suppression. / J Staessen, P Lijnen, P.Fagard// J Endocrinol, 1981.- 457-465 с. М. Г. Мухамедова, Б. А. Аляви, Д.И.Арнопольская

ТОРАСЕМІД В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ

М. Г. Мухамєдова, Б. А. Аляві, Д.І.Арнопольська

Резюме. Наведено результати впливу петлевого діуретика торасеміду у 44 хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного ґенезу. Показано, що застосування торасеміду довзоляє знизити рівень натрійуретичного пептиду, покращити параметри центральної гемодинаміки без значного впливу на рівень електролітів крові.

Ключові слова: хронична серцева недостатність, натрійуретичний пептид, торасемід.

UDC 616.12-008.64-085.254.1

TORASEMIDE IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC CARDIAC INSUFICIENCY

M.G.Mukhamedova, B.A. Alyavi, D.I. Arnopol'ska

Purpose. Studying the influence of loop diuretic Torasemide on the central and intracardiac hemodynamics, the level of NUP and electrolytes in case of chronic cardiac insufficiency of ischemic genesis.

Methods. The results of the loop diuretic Torasemide influence in 44 patients with chronic cardiac insufficiency of the ischemic genesis are adduced in the article. According to echocardiography all patients were divided into groups with a decreased (1 group, 22 persons) and normal EF of LV (II group, 22 persons). Concentration of BNUP and electrolytes in the peripheral blood and the parameters of the central hemodynamics were estimated initially and in 3 months.

Results. The authors have shown that the use of Torasemide enables to reduce the level of natriuretic peptide, to improve the parameters of the central hemodynamics without significant influence on the level of the blood electrolytes

Key words: chronic heart failure, natriuretic peptide, Torasemide.

Republican Specialized Scientific-Practical Medical Centre of Therapy and Rehabilitation "ООО «Орион Медисити» (Tashkent)

Clin. and experim. pathol.- 2012.- Vol.11, №2(40).-P.104-107.

Надійшла до редакції 25.05.2012
Рецензент – проф. О.С. Полянська
© М. Г. Мухамедова, Б. А. Аляви, Д.И.Арнопольская, 2012

УДК 577.16-02:591.85:540.

***В. М. Нечипорук*[1]**
***М. М. Корда*[2]**

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова[1]
Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського[2]

КОРЕКЦІЯ ВІТАМІНАМИ B_9, B_{12}, B_6 І БЕТАЇНОМ ПРОЦЕСІВ МЕТАБОЛІЗМУ ЦИСТЕЇНУ ПРИ ТРИВАЛОМУ ПІДВИЩЕННІ ВМІСТУ ГЛЮКОКОРТИКОЇДІВ У КРОВІ

Ключові слова: *гіпеглюкокортикоїдемія, метаболізм цистеїну, гідрогену сульфід, вітаміни B_9, B_{12}, B_6, бетаїн.*

Резюме. *Стан гіперглюкокортикоїдемії моделювали в експериментальних щурів шляхом уведення дексаметазону протягом 14 днів. У печінці та нирках тварин спостерігали порушення функціонального стану ферментів метаболізму цистеїну (γ-глутамілцистеїнлігази, цистеїндіоксигенази, сульфітоксидази, цистатіонін-β–синтази, цистатіонін-γ–ліази і цистеїнамінотрансферази), що призвело до збільшення в сироватці крові рівня цистеїну і зменшення вмісту H_2S. Фолієва кислота, ціанокобаламін, піридоксин і бетаїн, при їх введенні паралельно з дексаметазоном, частково запобігали порушенню процесів метаболізму цистеїну і призводили до підвищення концентрації H_2S у крові.*

Вступ

Цистеїн утворюється з гомоцистеїну з транссульфування і метаболізується кількома шляхами, залежно від потреб клітини [3]. Основним є цистеїнсульфінатний шлях, у якому цистеїн під впливом ферменту цистеїндіоксигенази (ЦДО) перетворюється на цистеїнсульфінову кислоту, яка в подальшому трансамінується до неорганічного сульфіту або таурину. Важливим шляхом метаболізму цистеїну є синтез глутатіону. Ключовою реакцією в цьому шляху є конденсація цистеїну з глутаматом у реакції, яка каталізується γ-глутамілцистеїнлігазою (ГГЦС). Відомий також десульфуразний шлях обміну цистеїну, з яким асоціюється продукція важливої регуляторної газової молекули гідроген сульфіду (H_2S). Три ферменти беруть участь у десульфуруванні цистеїну – цистатіонін-β-синтаза (ЦБС), цистатіонін-γ-ліаза (ЦГЛ) і цистеїнамінотрансфераза (ЦАТ). Нещодавно стало відомо, що H_2S є потужним вазодилятатором і антиагрегантом, відіграє значну роль у регуляції скоротливості міокарду, нейротрансмісії, секреції інсуліну [5, 7].

Раніше ми показали, що експериментальне відтворення гіперглюкокортикоїдемії шляхом уведення тваринам дексаметазону супроводжується підвищенням вмісту в крові гомоцистеїну, зниженням рівня H_2S та змінами активності ферментів метаболізму метіоніну і цистеїну [2]. Оскільки гомоцистеїн утворюється в циклі метилювання, нормальне функціонування якого визначається забезпеченістю тканин вітамінами B_9, B_{12} і бетаїном, а коферментом ферментів транссульфуваня гомоцистеїну і десульфурування цистеїну (ЦБС, ЦГЛ і ЦАТ) є похідне піридоксину – піридоксальфосфат, було цікаво дослідити можливість корекції порушених під впливом дексаметазону процесів обміну цистеїну за допомогою фолієвої кислоти, ціанокобаламіну, піридоксину і бетаїну.

Мета дослідження

Дослідити вплив вітамінів B_9, B_{12}, B_6 і бетаїну на метаболізм цистеїну і утворення H_2S при тривалій гіперглюкокортикоїдемії.

Матеріал і методи

Дослідження проведені на 80 щурах-самцях масою тіла 160-180 г. Під час дослідів тварини перебували на стандартному раціоні віварію. Усі етапи експериментів виконані згідно з правилами гуманного відношення до експериментальних тварин та затверджені комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова. Всі щурі були розподілені на такі групи: I – інтактні щурі; II – тварини з моделлю гіперглюкокортикоїдемії (щоденно внутрішньочеревно вводили дексаметазону фосфат (ДФ) у дозі 4 мг/кг маси); III – щурі з гіперглюкокортикоїдемією, яким щоденно вводили комбіна-

© *В. М. Нечипорук, М. М. Корда, 2012*

цію фолієвої кислоти (2 мг/кг*добу) і ціанокобаламіну (0,2 мг/кг*добу); IV – щурі з гіперглюкокортикоїдемією, яким щоденно вводили бетаїн (20 мг/кг*добу); V – щурі з гіперглюкокортикоїдемією, яким щоденно вводили піридоксин (10 мг/кг*добу); VI – щурі з гіперглюкокортикоїдемією, яким щоденно вводили комбінацію фолієвої кислоти, ціанокобаламіну, піридоксину і бетаїну. Із досліду тварин виводили на 8-й і 15-й день експерименту шляхом декапітації під тіопенталовим наркозом. У печінці і нирках визначали активність ГГЦС [8], ЦДО [9], сульфітоксидази (СО) [4], ЦБС, ЦГЛ, ЦАТ [1], у крові – вміст H_2S [5] і цистеїну [6].

Результати виражали як середнє+SEM з 8-10 експериментів. Зміни $P<0.05$ розглядалися як статистично достовірні. Статистичний аналіз виконували, використовуючи стандартні статистичні програми і критерій t Стьюдента.

Обговорення результатів дослідження

Введення піддослідним тваринам дексаметазону не викликало суттєвих змін інтенсивності синтезу глутатіону з цистеїну в печінці, проте суттєво пригнічувало активність ГГЦС в нирках (в 1,8 і 2 рази відповідно на 8-й і 14-й день досліду) (табл. 1). Фолієва кислота з ціанокобаламіном і бетаїн не впливали на інтенсивність синтезу глутатіону в печінці і нирках щурів з гіперглюкокортикоїдемією в обидва терміни дослідження. Піридоксин виявився ефективним тільки в тканині нирок (активність ГГЦС була приблизно на 30 % вищою в обидва терміни дослідження у тварин, яким уводили препарат, порівняно з щурами без корекції). Використання комбінації засобів (фолієва кислота + ціанокобаламін + піридоксин + бетаїн) виявилося не більше ефективним, ніж застосування самого піридоксину.

При вивченні взаємозв'язку між гіперглюкокортикоїдемією і функціонуванням цистеїнсульфінатного шляху перетворення цистеїну було виявлено, що швидкість синтезу цистеїнсульфінової кислоти в печінці і нирках щурів, яким уводили ДФ протягом 14 днів, знижувалася в 1,4 раза.

Таблиця 1

Активність (нмоль/хв*мг білка) ферментів синтезу глутатіону (ГГЦС) та цистеїнсульфінатного шляху (ЦДО, СО) у печінці і нирках щурів з моделлю гіперглюкокортикоїдемії при застосуванні фолієвої кислоти, ціанокобаламіну, піридоксину і бетаїну (M±m; n=8-10)

Об'єкт дослідження	Група тварин	Показник					
		ГГЦС		ЦДО		СО	
		Час від початку введення дексаметазону і препаратів (в добах)					
		7	14	7	14	7	14
Печінка	Інтактні	3,43±0,22		2,25±0,15		13,2±0,98	
	Дексаметазон	3,37± 0,20	3,20± 0,25	1,95± 0,12	1,62± 0,10*	13,1± 1,10	10,4± 1,18
	Дексаметазон + віт. B_9 + віт. B_{12}	3,55± 0,28	3,35± 0,15	2,30± 0,15	1,72± 0,12	13,4± 0,89	10,9± 0,78
	Дексаметазон + бетаїн	3,30± 0,14	3,24± 0,16	2,18± 0,16	1,82± 0,15	12,5± 1,10	13,4± 0,80
	Дексаметазон + віт. B_6	3,45± 0,17	3,40± 0,15	1,90± 0,10	1,76± 0,08	14,2± 0,98	12,5± 1,10
	Дексаметазон + віт. B_9 + віт. B_{12} + віт. B_6 + бетаїн	3,60± 0,25	3,50± 0,20	2,35± 0,18	2,30± 0,14**	14,0± 1,13	14,0± 1,12
Нирки	Інтактні	2,77±0,15		1,70±0,14		8,50±0,65	
	Дексаметазон	1,54± 0,12*	1,40± 0,11*	1,56± 0,15	1,22± 0,08*	7,90± 0,62	7,70± 0,74
	Дексаметазон + віт. B_9 + віт. B_{12}	1,70± 0,14	1,62± 0,10	1,55± 0,10	1,52± 0,06**	8,24± 0,60	8,05± 0,64
	Дексаметазон + бетаїн	1,60± 0,09	1,48± 0,08	1,70± 0,09	1,40± 0,09	7,75± 0,50	7,85± 0,44
	Дексаметазон + віт. B_6	1,98± 0,10**	1,80± 0,08**	1,40± 0,12	1,58± 0,08**	8,45± 0,55	8,06± 0,65
	Дексаметазон + віт. B_9 + віт. B_{12} + віт. B_6 + бетаїн	2,06± 0,12**	1,80± 0,09**	1,72± 0,14	1,60± 0,10**	8,35± 0,65	8,22± 0,68

Примітка. Тут і в таблиці 2: * – зміни достовірні відносно показників групи інтактних тварин, ** – зміни достовірні відносно показників тварин з моделлю гіперглюкокортикоїдемії, яким не проводили корекцію

Таблиця 2

Активність (нмоль/хв*мг білка) ферментів синтезу H_2S у печінці і нирках щурів із моделлю гіперглюкокортикоїдемії при застосуванні фолієвої кислоти, ціанокобаламіну, піридоксину і бетаїну (M±m; n=8-10)

Об'єкт дослід-ження	Група тварин	Показник					
		ЦБС		ЦГЛ		ЦАТ	
		Тривалість введення ДФ і препаратів (в добах)					
		7	14	7	14	7	14
Печінка	Інтактні	2,80±0,15		3,15±0,20		2,79±0,15	
	Дексаметазон	1,85± 0,11*	1,80± 0,14*	2,68± 0,18*	2,15± 0,20*	2,28± 0,10*	1,80± 0,15*
	Дексаметазон + віт. B_9 + віт. B_{12}	2,00± 0,21	1,85± 0,15	2,75± 0,15	2,25± 0,15	2,40± 0,24	1,72± 0,10
	Дексаметазон + бетаїн	1,95± 0,14	2,00± 0,18	2,78± 0,25	2,10± 0,09	2,25± 0,18	1,90± 0,16
	Дексаметазон + віт. B_6	2,45±0,09**	2,58± 0,20**	2,85± 0,28	2,85± 0,10**	2,60± 0,12**	2,40± 0,12**
	Дексаметазон + віт. B_9 + віт. B_{12} + віт. B_6 + бетаїн	2,44± 0,12**	2,45± 0,14**	2,94± 0,20	2,90± 0,15**	2,65± 0,14**	2,51± 0,15**
Нирки	Інтактні	2,15±0,09		1,56±0,09		2,47±0,14	
	Дексаметазон	1,85± 0,08*	1,10± 0,14*	1,49± 0,08	1,45± 0,07	2,45± 0,18	2,62± 0,24
	Дексаметазон + віт. B_9 + віт. B_{12}	1,95± 0,15	1,25± 0,10	1,58± 0,14	1,40± 0,08	2,48± 0,19	2,40± 0,15
	Дексаметазон + бетаїн	1,86± 0,18	1,16± 0,08	1,46± 0,10	1,55± 0,75	2,40± 0,20	2,55± 0,12
	Дексаметазон + віт. B_6	1,99± 0,12	1,80± 0,14**	1,59± 0,13	1,64± 0,12	2,55± 0,22	2,68± 0,25
	Дексаметазон + віт. B_9 + віт. B_{12} + віт. B_6 + бетаїн	2,12± 0,15	1,78± 0,10**	1,60± 0,18	1,46± 0,09	2,64± 0,28	2,44± 0,10

Активність кінцевого ферменту цистеїнсульфінатного шляху – СО, яка перетворює неорганічні сульфіти до сульфатів, в обох органах практично не залежала від вираженості і тривалості гіперглюкокортикоїдемії. Окреме введення щурам вітамінів B_9, B_{12}, B_6 і бетаїну достовірного впливу на швидкість синтезу цистеїнсульфінової кислоти в печінці щурів з гіперглюкокортикоїдемією не справляли. В той же час застосування комбінації всіх вищезазначених засобів протягом 14 днів призводило до нормалізації пригніченої під впливом ДФ активності ЦДО в гепатоцитах. На відміну від печінки, у нирках введення окремо фолієвої кислоти і ціанокобаламіну протягом 2 тижнів призвело до достовірного (на 25 %) підвищення показника активності ЦДО. Корекція піридоксином при його 14-разовому введенні також призвела до попередження на 30 % пригнічення активності ЦДО.

У таблиці 2 наведені дані, які відображають результати досліджень впливу дексаметазону на реакції десульфурування цистеїну. Під впливом ферменту ЦБС цистеїн взаємодіє з ГЦ з утворенням цистатіоніну і H_2S. І в печінці, і в нирках щурів, яким уводили ДФ, активність ЦБС достовірно знижувалася в обидва терміни дослідження. Ще одним ферментом, який каталізує десульфурування цистеїну шляхом перетворення останнього на піруват, є ЦГЛ. У печінці щурів, яким вводили ДФ, активність даного ферменту знижувалася пропорційно до тривалості введення гормону. Відщеплення гідроген сульфіду від цистеїну може також відбуватися під впливом ферменту ЦАТ, який каталізує реакцію трансамінування цистеїну з α-кетоглутаровою кислотою з утворенням глутамінової і піровиноградної кислот. Як і у випадку з ЦГЛ, спостерігався пригнічувальний ефект ДФ на активність ЦАТ у печінці, який залежав від часу введення препарату.

Піридоксин виявився єдиним ефективним засобом у плані запобігання пригнічення ДФ процесів десульфурування. Застосування даного вітаміну викликало підвищення активності ЦБС у печінці на 32 і 43 % відповідно на 8-й і 15-й день експерименту, порівняно з групою щурів, яким препарат не вводили. У нирках корекція вітаміном B_6 пригніченої ДФ активності ЦБС виявилася ефективною тільки при введенні препарату протягом 2-х тижнів. На активність ЦГЛ піридоксин справив достовірний ефект тільки в печінці і

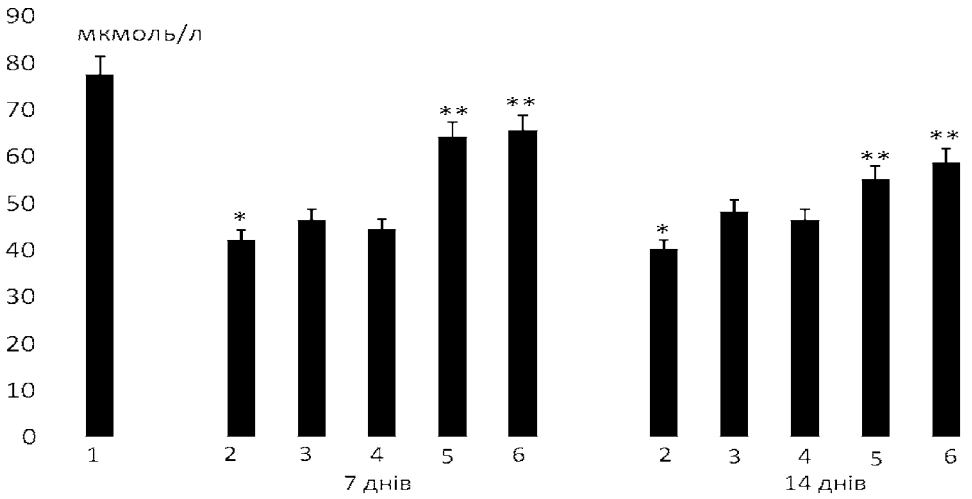

Рис. 1. Вміст гідроген сульфіду у сироватці крові щурів з моделлю гіперглюкокортикоїдемії при застосуванні фолієвої кислоти, ціанокобаламіну, піридоксину і бетаїну; n=8-10

Примітка. Тут і на рисунку 2: 1 – інтактні тварини, 2 – тварини, яким вводили дексаметазон, 3 – дексаметазон + вітамін B_9 + вітамін B_{12}, 4 - дексаметазон + бетаїн, 5 – дексаметазон + вітамін B_6, 6 – дексаметазон + вітамін B_9 + вітамін B_{12} + вітамін B_6 + бетаїн

* - зміни достовірні відносно показників групи інтактних тварин, ** - зміни достовірні відносно показників тварин з моделлю гіперглюкокортикоїдемії, яким не проводили корекцію

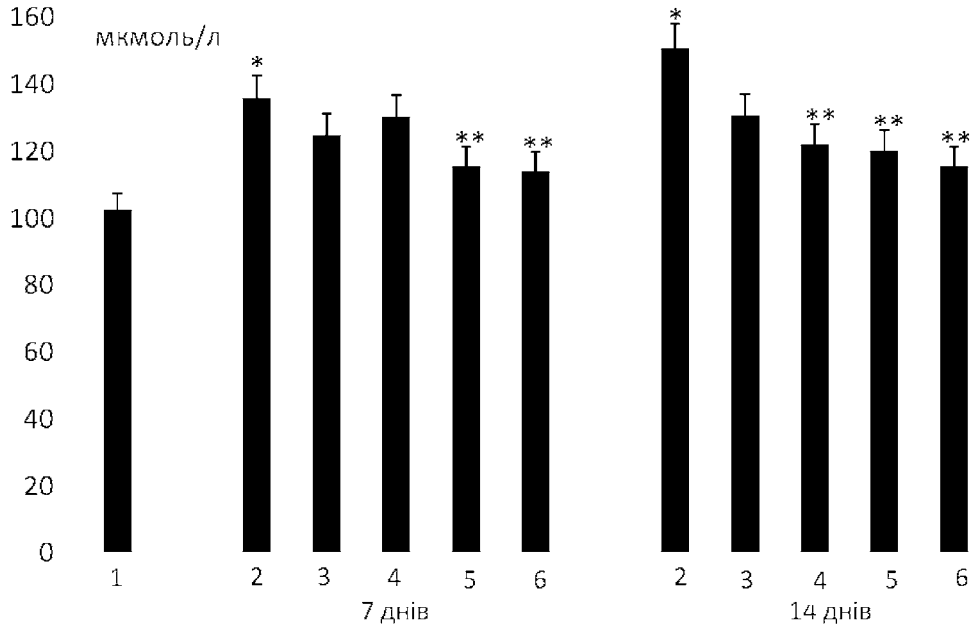

Рис. 2. Вміст цистеїну у сироватці крові щурів з моделлю гіперглюкокортикоїдемії при застосуванні фолієвої кислоти, ціанокобаламіну, піридоксину і бетаїну; n=8-10

тільки при його тривалому (протягом 14 днів) введенні. Вітамін B_6, при його введенні паралельно з гормоном також достовірно попереджав пригнічення активності ЦАТ в печінці (на 14 % при застосуванні препарату протягом 7 днів і на 33 % - протягом 14 днів). Комбінація вітамінів B_9, B_{12}, B_6 і бетаїну за ефективністю в плані корекції порушених ДФ процесів десульфурування цистеїну виявилася приблизно такою ж як і ефективність самого піридоксину.

Таким чином, можемо констатувати, що стан тривалої гіперглюкокортикоїдемії викликає інгібування процесів утворення H_2S в печінці і нирках експериментальних тварин. Тому цікаво було безпосередньо дослідити концентрацію H_2S в крові щурів, яким вводили ДФ. Як видно з рисунка 1, у тварин з гіперглюкокортикоїдемією вміст H_2S в плазмі крові суттєво знижувався, порівняно з інтактними тваринами (в 1,8 раза в обидва терміни дослідження).

Фолієва кислота з ціанокобаламіном чи бетаїн не впливали достовірно на показники рівня H_2S в крові щурів з гіперглюкокортикоїдемією. В той же час корекція порушень обміну сірковмісних амінокислот за допомогою піридоксину призвела до достовірного підвищення концентрації гідро-

ген сульфіду (в 1,5 раза після семиразового застосування препарату і в 1,4 раза після введення вітаміну B_6 протягом 14 днів). Майже в такому ж ступені підвищувався вміст H_2S в крові щурів, яким уводили комбінацію всіх вітамінів і бетаїну.

Очевидно, що пригнічення під впливом ДФ шляхів утилізації цистеїну (синтезу глутатіону, цистеїнсульфінатного шляху, десульфуразних реакцій) призвело до нагромадження цієї амінокислоти в плазмі крові експериментальних тварин (рис. 2). Фолієва кислота з ціанокобаламіном достовірного ефекту на вміст цистеїну не справили. Бетаїн виявився ефективним лише при його тривалому (протягом двох тижнів) застосуванні. Піридоксин, порівняно з вітамінами B_9 і B_{12} та бетаїном виявився ефективнішим. Вже через 7 днів після початку введення даного препарату щурам паралельно з дексаметазоном рівень цистеїну в крові достовірно (на 15%) зменшувався. Використання комбінації вітамінів групи В і бетаїну за ефективністю щодо впливу на вміст цистеїну в сироватці крові виявилося приблизно таким же, як і застосування тільки піридоксину.

Висновки

1. Введення експериментальним тваринам дексаметазону протягом 7-14 днів викликає порушення в печінці і нирках метаболізму цистеїну, що призводить до підвищення останнього в плазмі крові. Зокрема, дещо сповільнюється процес синтезу глутатіону, пригнічується цистеїнсульфінатний шлях, зазнають інгібування реакції десульфурування цистеїну. Очевидно, що останній феномен призводить до зменшення концентрації гідроген сульфіду в крові.

2. Фолієва кислота, ціанокобаламін, піридоксин і бетаїн, при їх уведенні паралельно з дексаметазоном, частково запобігають порушенню процесів метаболізму цистеїну і призводять до підвищення концентрації гідроген сульфіду в крові, що свідчить про можливість попередження ендотеліальної дисфункції при тривалій гіперглюкокортикоїдемії за допомогою даних препаратів.

Перспективи подальших досліджень

Буде продовжено вивчення патогенетичної ролі порушень метаболізму цистеїну у формуванні ендотеліальної дисфункції.

Література. 1. Пат. 45018 Україна, МПК (2009) G01N 33/00. Спосіб визначення продукції гідроген сульфіду в органах щурів / Заїчко Н.В., Пентюк Н.О., Мельник А.В., Штатько О.І.; заявник і власник Науково-дослідний інститут реабілітації інвалідів (Навчально-науково-лікувальний комплекс) Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. – № u 2009 04434 ; заявл. 05.05.09; опубл. 26.10.09, Бюл. № 20. 2. Нечипорук В.М. Обмін сірковмісних амінокислот та утворення гідроген сульфіду при гіперглюкокортикоїдемії / В.М. Нечипорук, М.М. Корда // Мед. хімія. – 2011. – 13, №1. – С. 19–25. 3. Пентюк О.О. Навчальні таблиці по метаболізму сірковмісних амінокислот / О.О. Пентюк, А.В. Мельник, Н.В. Заїчко, М.Б. Луцюк // Мед. хімія. – 2010. – 12, № 3. – С. 134–139. 4. Cohen H.J. Hepatic sulfite oxidase. Purification and properties / H.J. Cohen, I. Fridovich // J. Biol. Chem. – 1971. –– 246, № 2. – P. 359–366. 5. Dombkowski R.A. Hydrogen sulfide as an endogenous regulator of vascular smooth muscle tone in trout / R.A. Dombkowski, M.J. Russell, K.R. Olson // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2004. – 286, № 4. – P. 678–685. 6. Gaitonde M.K. A spectrophotometric method for the direct determination of cysteine in the presence of other naturally occurring amino acids / M.K. Gaitonde // Biochem. J. – 1967. – 104, № 2. – P. 627–633. 7. Lowicka E. Hydrogen sulfide (H_2S) – the third gas of interest for pharmacologists / E. Lowicka, J. Beltowski // Pharmacological Reports. – 2007. – **59**, №1. – P. 4–24. 8. Orlowski M. Partial reaction by g-glutamylcysteine synthetase and evidence for an activated glutamate intermediate / M. Orlowski, A. Mrister // J. Biol. Chem. – 1971. – 246, N 23. – P. 7095–7105. 9. Stipanuk M.H. Catabolism of cyst(e)ine by rat renal cortical tubules / M.H. Stipanuk, J. De la Rosa, L.L. Hirschberger // J. Nutr. – 1990. – 120, № 5. – P. 450–458.

КОРРЕКЦИЯ ВИТАМИНАМИ B_9, B_{12}, B_6 И БЕТАИНОМ ПРОЦЕССОВ МЕТАБОЛИЗМА ЦИСТЕИНА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПОВЫШЕНИИ СОДЕРЖАНИЯ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ В КРОВИ

В.М. Нечипорук, М.М. Корда

Резюме. Состояние гиперглюкокортикоидемии моделировали в экспериментальных крыс путем введения дексаметазона в течение 14 дней. В печени и почках животных наблюдали нарушения функционального состояния ферментов метаболизма цистеина (γ-глутамилцистеинлигазы, цистеиндиоксигеназы, сульфитоксидазы, цистатионин-β -синтазы, цистатионин-γ-лиазы и цистеинаминотрансферазы), что привело к увеличению в сыворотке крови уровня цистеина и уменьшению содержания H_2S. Фолиевая кислота, цианокобаламин, пиридоксин и бетаин, при их введении параллельно с дексаметазоном, частично предотвращали нарушение процессов метаболизма цистеина и приводили к повышению концентрации H_2S в крови.

Ключевые слова: гипеглюкокортикоидемия, метаболизм цистеина, водорода сульфид, витамины B_9, B_{12}, B_6, бетаин.

CORRECTION OF CYSTEINE METABOLISM PROCESSES BY VITAMINS B_9, B_{12}, B_6 AND BETAINE IN CASE OF THE LONG-TERM INCREASE OF GLUCOCORTICOIDS LEVEL IN THE BLOOD

V. M. Nechyporuk, M. M. Korda

Abstract. The state of hyperglucocorticoidemia was modeled in experimental rats by administration of dexamethasone for 14 days. The disorders of the functional state of enzymes' cysteine metabolism (γ-glutamyl cysteine ligase, cysteine dioxigenase, sulfite oxidase, cystathionine-β-synthase, cystathionine-γ-lyase and cystathionine amino transferase) were observed in the liver and kidneys of animals, that led to an increase of cysteine level and a decrease of H_2S concentration in the blood serum. Folic acid, cyanocobalamin, pyridoxine and betaine, when they were introduced simultaneously with dexamethasone, partly prevented the disorders of cysteine metabolism and normalized the cysteine and hydrogen sulfide levels in the blood.

Keywords: hyperglucocorticoidemia, cysteine metabolism, hydrogen sulfide, vitamin B_9, B_{12}, B_6, betaine.

M. I. Pyrogov National Medical University (Vinnytsia)
I.Ya. Gorbachevsky State Medical University (Ternopil)

Clin. and experim. pathol.- 2012.- Vol.11, №2(40).-P.108-112.

Надійшла до редакції 25.05.2012
Рецензент – проф. І.Ф. Мещишен
© В. М. Нечипорук, М. М. Корда, 2012

УДК 617.584.586.588:616.12-092.4

К. В. Павлович
Р. І. Сидорчук
О. М. Плегуца
О. Й. Хомко
І. М. Плегуца
В. М. Волощук

Буковинський державний медичний університет, м.Чернівці

ДИНАМІКА ЗМІН СИСТЕМНОЇ ТА ЛОКАЛЬНОЇ ФІБРИНОЛІТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПРИ ГНІЙНО-НЕКРОТИЧНИХ ПРОЦЕСАХ М'ЯКИХ ТКАНИН: ВПЛИВ МІСЦЕВОГО ЛІКУВАННЯ ІЗ ВИКОРИСТАННЯМ КОМПОЗИЦІЇ СОРБЕНТ-АНТИБІОТИК

***Ключові слова**: хронічні рани, лікування, сорбент-антибіотик, фібриноліз.*

***Резюме**. У статті наводяться результати експериментального (40 статевозрілих білих щурів обидвох статей, середньою масою 203,8±23,01 г.) дослідження динаміки змін фібринолітичної активності при гнійно-некротичних процесах м'яких тканин та при локальному застосуванні композиції сорбент-антибіотик. Показано, що зміни фібринолітичної активності при формуванні гнійно-некротичних процесів м'яких тканин в експерименті характеризуються поступовістю та неоднорідністю: фібринолітична активність ранових тканин на порядок вище, ніж плазми периферичної крові. Застосування композиції сорбент-антибіотик призводить до зростання фібринолітичної активності ранових тканин, що може мати позитивний вплив на процес загоєння.*

Вступ

Гнійно-некротичні процеси м'яких тканин (ГНПМТ) упродовж останніх десятиліть, незважаючи на впровадження нових технологій лікування та профілактики, розробку нових медикаментозних препаратів, стають все більшою проблемою, не тільки у медичному, але й у соціально-економічному плані, оскільки призводять до високої інвалідизації, смертності та значних економічних втрат для суспільства [2-4]. Термін ГНПМТ, прийнятий у вітчизняній хірургії, включає не тільки власне рани, але й некротичні процеси на фоні судинної, метаболічної та іншої патології та є певним розширенням терміну "хронічні рани" – (chronic wounds), який більш властивий англомовним науковим джерелам [5].

Клініцисти вже давно визнали, що більшість хронічних ран справді має потенціал до загоєння. Зцілення як правило, не відбувається через неможливість забезпечення основних принципів догляду відкритої рани: адекватної хірургічної обробки рани, контролю запалення та інфікування, запобігання та лікування ішемії [2,6]. Тим не менш, перебіг ранового процесу у випадках ГНПМТ суттєво відрізняється від гострих ран. Дослідження показують значне зростання в тканинах рівня протеаз і колагеназ, які здатні розкладати білки матриці і фактори росту – деградація факторів росту гальмує процеси регенерації, проліферації та хемотаксис імунокомпетентних та стовбурових клітин. закономірним аспектом цих явищ є порушення коагуляції та фібринолізу, як на системному, так і на локальному рівнях [7]. Однак, вірогідних даних стосовно порушень системи фібринолізу крові та тканин у зоні ГНПМТ, вплив місцевого застосування композицій сорбент-антибіотик на систему фібринолізу у джерелах літератури не знайдено.

Мета дослідження

Встановити динаміку фібринолітичної активності плазми крові та гомогенатів тканин у ділянці ГНПМТ та вплив на неї місцевого застосування композиції сорбент-антибіотик.

Матеріал і методи

У зв'язку із методологічними особливостями забору матеріалу *in vivo* в динаміці, дослідження виконано в експерименті на 40 статевозрілих, середнього віку, білих щурах обидвох статей, середньою масою 203,8±23,01 г. 10 з них склали контроль, у 30 моделювали ГНПМТ: через 13 днів після введення алоксану на спині формували гнійну рану розробленим скарифікаційним методом із підшиванням силікагелевого контейнера із збудниками у капшуковий шов. У 1-й дослідній групі з 15 тварин у динаміці визначали показни-

© К. В. Павлович, Р. І. Сидорчук, О. М. Плегуца, О. Й. Хомко, І. М. Плегуца, В. М. Волощук, 2012

ки фібринолітичної активності (ФА) плазми периферичної крові, забраної з каудальної вени. У 2-й дослідній групі (15 тварин) через 12 год відтворення ГНПМТ та щодоби в наступному здійснювали перев'язку з використанням композиції сорбент-антибіотик (Гентаксан, ЗАТ НВЦ БХФЗ, Україна), який містить гентаміцину сульфат (2,4%), кремнійорганічний сорбент – поліметилсилоксан/метоксан (95,2%) і координаційну сполуку цинку сульфату (1,0%) з L-триптофаном (1,4%). Усі тварини підлягали карантину (10-14 діб) у віварії перед здійсненням дослідження, оглядались на предмет можливих патологій, тощо. Загальне лікування експериментальним тваринам не проводилось у жодній групі.

При виконанні дослідження керувалися загальноприйнятими світовими та вітчизняними нормами відповідно до національних "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах" (Україна, 2001), а також з дотриманням основних положень: "Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин" (1977 р.), GLP (1981 р.), Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовують в експериментах та інших наукових цілях, від 18.03.1986 р., Директиви ЄЕС № 609 від 24.11.1986 р. і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р.

Стан фібринолітичної активності визначали за сумарною (СФА), ферментативною (ФФА) та неферментативною (НФА) складовими у гомогенатах тканин в ділянці ГНПМТ та плазмі крові за допомогою азофібрину "Simko Ltd." (Україна) [1]: при його інкубації зі стандартною кількістю плазміногену в присутності активаторів та інгібіторів фібринолізу, що містяться у біосубстратах, утворюється плазмін, активність якого оцінювали за ступенем забарвлення розчину в лужному середовищі в присутності μ-амінокапронової кислоти (неферментативний фібриноліз) або без неї (сумарна фібринолітична активність). Різниця між ними відповідала інтенсивності ферментативного фібринолізу.

Одержані цифрові показники піддавали математичній обробці методами варіаційної статистики за критеріями W.Gusset (Student) та R.Fisher, багатофакторного дисперсійного аналізу, вирахуванням кореляційно-регресійних зв'язків із використанням програмних пакетів Origin® 7.0 (Microcal Software™/ Origin Labs®) та Excel® XP™ build 10.6612.6625-SP3 (Microsoft®), Statistica™ 6.0 (Statsoft® Inc), MatLab® 6.21 (MatLab® Software Inc).

Обговорення результатів дослідження

В усіх тварин дослідної групи, упродовж вже 24 год від початку експерименту спостерігали виражене зниження системного фібринолізу плазми крові щурів (табл. 1). Зниження СФА, НФА та ФФА порівняно з контролем становило 86,2%, 86,1% та 72,7% відповідно. Подальший розвиток патологічного процесу в експерименті характеризувався суттєвим зростанням активності системного фібринолізу за рахунок усіх складових СФА, при цьому значення СФА, НФА та ФФА ставали близькими до контрольних через 72 год моделювання ГНПМТ. Таке зростання відбувається, як за рахунок НФА (на 83,4%), так і за рахунок ФФА (на 66,6%). Через 7 діб експерименту рівень фібринолітичної активності плазми периферичної крові знижувався, але тільки рівень НФА ставав невірогідно відмінним від контролю (P=0,096).

Динаміка показників фібринолітичної активності біоптату ранових тканин щурів при експериментальному моделюванні ГНПМТ була іншою. Як засвідчують отримані та наведені у таблиці 2 дані, сумарна ФА, неферментна ФА та ферментна ФА були високовірогідно вищими ніж відповідні показники фібринолітичної активності плазми, як у контролі, так і у відповідні періоди моделювання патологічного процесу. Через 72 год моделювання ГНПМТ активність фібринолізу ранових тканин знижувалась (СФА – на 37,3%, НФА – на 46,8%, ФФА – на 32,8%, відповідно). У подальшому спостерігали певне зростання фібринолізу гомогенатів ранових тканин, при цьому досягались значення, які спостерігали упродовж 24 год експерименту.

Порівняння даних, отриманих у 1-й (табл. 2) та 2-й (табл. 3) дослідних групах, показує, що при застосуванні композиції сорбент-антибіотик фібринолітична активність ранових тканин упродовж 24 год експерименту суттєво вище (СФА – на 44,6%, НФА – на 46,6%, ФФА – на 50,7%). У подальшому (через 72 год) у тварин 2-ї дослідної групи спостерігалася високовірогідна тенденція до зниження фібринолітичної активності, яка через 7 діб експерименту стабілізувалась, окрім показника ФФА, що ставав суттєво нижчим ніж аналогічний параметр на 72 год моделювання ГНПМТ.

Отримані дані цілком відповідають сучасним уявленням про механізми запалення та порушення в системі гемокоагуляції та фібринолізу при гнійно-некротичних процесах, обумовлені надмірною активацією факторів та механізмів згортання крові. Очікувано, рівні фібринолітичної активності м'яких тканин у ділянці запалення були значно вищими ніж системна ФА плазми. Цікавою виявилася виявлена закономірність по підвищенню фібринолітичної активності ранових тканин при застосуванні композиції сорбент-антибіотик. Можливі механізми такої дії включають пригнічення патогенної активності мікроорга-

Таблиця 1

Показники системної фібринолітичної активності (плазми крові) щурів при експериментальному моделюванні ГНПМТ (n=15, M±m)

Параметр (E_{440}/мл/год)	Тривалість експерименту			
	Контроль	24 год	72 год	7 діб
Сумарна ФА	1,05±0,10	0,564± 0,028 P<0,001	1,022± 0,081 P=0,56 P_1<0,001	0,905± 0,073 P=0,007 P_1<0,001 P_2=0,012
Неферментна ФА	0,56±0,05	0,301± 0,015 P<0,001	0,552± 0,043 P=0,747 P_1<0,001	0,519± 0,036 P=0,096 P_1<0,001 P_2=0,0134
Ферментна ФА	0,48±0,04	0,278± 0,015 P<0,001	0,463± 0,031 P=0,380 P_1<0,001	0,385± 0,032 P<0,001 P_1<0,001 P_2<0,001

Примітка. P – коефіцієнт вірогідності відносно контролю; P_1 – коефіцієнт вірогідності відносно 24 год експерименту; P_2 – коефіцієнт вірогідності відносно 72 год експерименту

Таблиця 2

Показники фібринолітичної активності біоптату ранових тканин щурів при експериментальному моделюванні ГНПМТ (n=15, M±m)

Параметр (E_{440}/мл/год)	Тривалість експерименту		
	24 год	72 год	7 діб
Сумарна ФА	27,68±1,85	20,16±1,47 P<0,001	25,86±1,44 P=0,056 P_1<0,001
Неферментна ФА	14,36±1,20	9,78±1,17 P<0,001	13,47±0,72 P=0,056 P_1=0,112
Ферментна ФА	13,29±1,25	10,01±0,59 P<0,001	12,25±0,83 P=0,085 P_1<0,001

Примітка. P – коефіцієнт вірогідності відносно 24 год експерименту; P_1 – коефіцієнт вірогідності відносно 72 год експерименту

Таблиця 3

Показники фібринолітичної активності біоптату ранових тканин щурів при застосуванні композиції сорбент-антибіотик (n=15, M±m)

Параметр (E_{440}/мл/год)	Тривалість експерименту		
	24 год	72 год	7 діб
Сумарна ФА	39,68±2,19	25,19±1,75 P<0,001	23,51±1,46 P<0,001 P_1=0,064
Неферментна ФА	21,05±1,12	12,59±0,73 P<0,001	12,50±0,88 P<0,001 P_1=0,834
Ферментна ФА	20,03±2,01	12,77±0,85 P<0,001	11,42±0,94 P=0,012 P_1<0,001

Примітка. P – коефіцієнт вірогідності відносно 24 год експерименту; P_1 – коефіцієнт вірогідності відносно 72 год експерименту

нізмів, що контамінують рану, безпосередня абсорбція прозапальних та прокоагулянтних факторів, а також опосередкована активація протеолітичних ферментів, оскільки зростання відбувається не тільки за рахунок неферментної ФА, але також за рахунок ензимзалежної складової ФА.

Висновки

1. Зміни фібринолітичної активності при формуванні ГНПМТ в експерименті загалом характеризуються поступовістю та неоднорідністю; фібринолітична активність ранових тканин на порядок вище ніж плазми периферичної крові. 2.

Застосування композиції сорбент-антибіотик призводить до зростання фібринолітичної активності ранових тканин, що може мати позитивний вплив на процес загоєння ГНПМТ, пов'язаних з ішемією тканин.

Перспективи подальших досліджень

Отримані дані відкривають можливість по дослідженню впливу композиції сорбент-антибіотик на інші параметри перебігу ранового процесу.

Література. 1.Сидорчук Р.І. Метод функціонально-адаптивної фіксації алотрансплантата у пахвинній герніопластиці / Р.І. Сидорчук, Р.П. Кнут, О.М. Плегуца. – Чернівці: Вид-во при Бук. держ. мед. ун-ті, 2011. – 244 с. 2.American Society of Plastic Surgeons Evidence-based Clinical Practice Guideline: Chronic Wounds of the Lower Extremity. – ASPS: Arlington Heights, 2011. – 21 p. 3.Barbul A. The Wound Healing Foundation Clinical Treatment Guidelines / A. Barbul // Wound Repair and Regeneration. – 2006. – Vol. 14. – P. 645-711. 4.Barbul A. The Wound Healing Foundation Prevention Guidelines / A. Barbul // Wound Repair and Regeneration. – 2008. – Vol. 16. – P. 145-188. 5.Moreo K. Understanding and overcoming the challenges of effective case management for patients with chronic wounds / K. Moreo // The Case Manager. – 2005. – Vol. 16, №2. – P. 62–63. 6.Schцnfeldera U. Influence of selected wound dressings on PMN elastase in chronic wound fluid and their antioxidative potential in vitro / U. Schцnfeldera, M. Abelb, C. Wieganda [et al.] // Biomaterials. – 2005. – Vol. 26, №33. – P. 6664–6673. 7.Tan T. Inpatient management of diabetic foot problems: summary of NICE guidance / T Tan, E.J. Shaw, F. Siddiqui [et al.] // BMJ. – 2011. – Vol. 342. – P. 702-707.

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ СИСТЕМНОЙ И ЛОКАЛЬНОЙ ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРИ ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ МЯГКИХ ТКАНЕЙ: ВЛИЯНИЕ МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОМПОЗИЦИИ СОРБЕНТ-АНТИБИОТИК

К.В. Павлович, Р.И. Сидорчук, О.М. Плегуца, О.И. Хомко, И.М. Плегуца, В.М. Волощук

Резюме. В статье приводятся результаты экспериментального (40 половозрелых белых крыс обоего пола, средней массой 203,8±23,01 г.) исследования динамики изменений фибринолической активности при гнойно-некротических процессах мягких тканей и при локальном применении композиции сорбент-антибиотик. Показано, что изменения фибринолитической активности при формировании гнойно-некротических процессов мягких тканей в эксперименте характеризуются постепенностью и неоднородностью: фибринолитическая активность раневых тканей на порядок выше плазмы периферической крови. Применение композиции сорбент-антибиотик приводит к росту фибринолитической активности раневых тканей, что может иметь положительное влияние на процесс заживления.

Ключевые слова: хронические раны, лечение, сорбент-антибиотик, фибринолиз.

UDC 617.584.586.588:616.12-092.4

DYNAMICS OF CHANGES OF SYSTEMIC AND LOCAL FIBRINOLYTIC ACTIVITY IN PURULENT-NECROTIC PROCESSES OF SOFT TISSUES: INFLUENCE OF LOCAL TREATMENT WITH THE USE OF SORBENT-ANTIBIOTIC COMPOSITION

K.V. Pavlovych, R.I. Sydorchuk, O.M. Plegutsa, O.J. Khomko, I.M. Plegutsa, V.M. Voloshyuk

Purpose. To establish the dynamics of fibrinolytic activity of blood plasma and tissue homogenates in the purulent-necrotic processes of soft tissues and determine the influence of local application of antibiotic-sorbent composition.

Design/approach. The article presents results of the experimental (40 mature white rats of both genders, average weight of 203.8±23.01 g) study of the fibrinolytic activity changes in purulent-necrotic processes of soft tissues (PNPST) and under the local application of antibiotic-sorbent composition. Main group of 15 animals with experimental PNPST received local treatment on daily basis using sorbent-antibiotic composition (Gentaksan, BKhFZ, Ukraine), which contains gentamicin sulfate (2.4%), organic silicon sorbent polymethylsiloxane-metoxane (95.2%) and zinc sulfate composition (1.0%) with L-tryptophan (1.4%). All animals were subjected to quarantine (10-14 days) before experiment. The study complies with generally accepted international and national standards of "work with experimental animals" (1977), GLP (1981), Convention for the Protection of vertebrate animals used in experiments and other scientific purposes, EU Directive № 609. Fibrinolytic activity was evaluated by means of total (TFA), enzyme dependent (EFA) and enzyme independent (EiFA) components using azofibrin-based method.

Findings. Changes in fibrinolytic activity in the experimental PNPST formation are characterized by consistency and heterogeneity; fibrinolytic activity of wound tissue is generally much higher than peripheral blood plasma ($P<0.001$-0.01). Neither EFA nor EiFA showed valid dominance in particular tissue homogenate or blood plasma. The use of sorbent-antibiotic composition leads to increase of fibrinolytic activity of wound tissue, which may have a positive impact on the healing process.

Research limitations/implications. The study is limited by experimental conditions; further approval for clinical research is ongoing.

Originality/value. Original research without prototype provides data for further development of PNPST treatment technologies.

Keywords: chronic wound, treatment, sorbent-antibiotic, fibrinolysis.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Theatre Sq., 2
Chernivtsi
UA-58000
Ukraine
rsydorchuk@ukr.net

Clin. and experim. pathol.- 2012.- Vol.11, №2(40).-P.113-116.

Надійшла до редакції 25.05.2012
Рецензент – проф. І. Ю. Полянський
© К. В. Павлович, Р. І. Сидорчук, О. М. Плегуца, О. Й. Хомко, І. М. Плегуца, В. М. Волощук, 2012

УДК 616-053.9-073.55

Н. Д. Павлюкович
О. В. Павлюкович

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

ЛАЗЕРНА СТОКС-ПОЛЯРИМЕТРІЯ СУСПЕНЗІЇ ЕРИТРОЦИТІВ ЯК МАРКЕР КОМОРБІДНОСТІ У ХВОРИХ ЛІТНЬОГО ТА СТАРЕЧОГО ВІКУ

Ключові слова: *лазерна поляриметрія, еритроцит, коморбідність.*

Резюме. *Оцінювали діагностичну цінність методів лазерної поляриметрії як маркера деяких видів коморбідностей у хворих літнього та старечого віку. Комплексно обстежено 120 хворих на ішемічну хворобу серця, цукровий діабет 2-го типу та анемічний синдром літнього та старечого віку. У обстежуваних хворих різних груп встановлено взаємозв'язки між величинами набору статистичних моментів 1-4-го порядків, які характеризують координатні розподіли інтенсивності, азимутів та еліптичності поляризації лазерних зображень шарів еритроцитарної суспензії крові та поліморбідністю у літньому та старечому віці. Вперше з метою об'єктивної візуалізації структурної неоднорідності мембрани еритроцита за умов поліморбідності у хворих різних вікових груп використані лазерні поляриметричні методи дослідження та доведена їх діагностична цінність.*

Вступ

Явища взаємодії лазерного випромінювання з оптично-неоднорідними об'єктами покладено в основу діагностики мікро- та макроструктури останніх, форми та концентрації розсіюючих центрів, їх оптичної активності, анізотропії тощо. У результаті цих процесів відбувається одночасна складна просторово-координатна зміна основних параметрів пучка лазерного випромінювання (амплітуди, фази, поляризації тощо) [1, 3-5], які можна об'єктивно виміряти та оцінити ступінь їх змін, а на основі цього опосередковано судити про зміни структури біологічного об'єкта.

Мета дослідження

Оцінити діагностичну цінність методів лазерної поляриметрії як маркера деяких видів коморбідностей у хворих літнього та старечого віку.

Матеріал і методи

З метою встановлення діагностичної цінності методів лазерної Стокс-поляриметрії було комплексно обстежено 120 хворих літнього та старечого віку на ішемічну хворобу серця (ІХС), цукровий діабет (ЦД) 2-го типу та анемічний синдром (АС). Усі обстежені пацієнти залежно від супутньої патології були розподілені на наступні підгрупи: I – хворі на ІХС з супутнім ЦД 2-го типу (n=12), II – хворі на ІХС із супутньою анемією різного ступеня тяжкості (n=32), III – хворі на ІХС, що супроводжувалась супутніми анемією та ЦД 2-го типу (n=76). Контрольну групу для порівняльних досліджень склали 12 пацієнтів з ІХС без супутнього АС та ЦД 2-го типу. Пацієнти III дослідної групи були розподілені на підгрупи залежно від рівня гемоглобіну: III А підгрупа – 38 пацієнтів з ІХС, ЦД 2-го типу та АС I ступеня тяжкості, III Б підгрупа – хворі на ІХС, ЦД 2-го типу та АС II ступеня тяжкості – 38 осіб. Критеріями виключення з дослідження слугували будь-які супутні захворювання в період загострення, онкологічна патологія, кровотечі будь-якої локалізації, відомі захворювання нирок, вагітність та оперативні втручання в анамнезі.

За основу визначених методик лазерної поляриметрії мазків суспензії еритроцитів обстежуваних пацієнтів було обрано поняття про двохкомпонентну структуру біологічної тканини, що надає їй властивостей променезаломлення та можливостей змінювати основні параметри лазерного випромінювання при його проходженні крізь шар БТ [1].

Для визначення основних 2D-параметрів розподілів векторів Стокса в площині лазерного зображення еритроцитарної суспензії визначали величину вектора Стокса такого зображення [3] шляхом проведення шести вимірювань інтенсивності за наступних умов поляризаційної фільтрації за допомогою поляризатора – аналізатора.

Обговорення результатів дослідження

Аналізуючи зображення зразків еритроцитарної суспензії, зареєстрованих у співвісних ($\Theta=0^0$)

© *Н. Д. Павлюкович, О. В. Павлюкович, 2012*

і перехрещених ($\Theta=90^0$) площинах пропускання поляризатора і аналізатора, варто зазначити, що всі вони, незалежно від групи спостереження, є координатно неоднорідними (рис. 1). Еритроцити містять оптично-анізотропні ділянки речовини, що візуалізуються у вигляді ділянок просвітлення у перехрещених поляризаторі та аналізаторі ($\Theta=90^0$). Однак явних ознак зміни структури зображень залежно від наявності та типу патології візуально визначити не вдається.

Виходячи з цього, актуальним постає завдання визначення об'єктивних (кількісних) критеріїв диференціації структури поляризаційно-неоднорідних лазерних зображень та пошуку можливих взаємозв'язків між такою зміною структури еритроцитів та поліморбідністю, що вивчається.

За основу такого об'єктивного підходу ми використали статистичний аналіз з розрахунком сукупності статистичних моментів першого-четвертого порядків.

Для одержання кількісних критеріїв, які характеризують такі складні зображення, ми в межах статистично достовірних груп за відповідними алгоритмами обчислювали набір статистичних моментів 1-4-го порядків [5]. Середні значення отриманих показників та діапазони їх розкиду у межах групи контролю наведені в таблиці.

Аналіз одержаних результатів виявив, що вся сукупність статистичних моментів 1-4-го порядків, які характеризують координатні розподіли різних параметрів вектора Стокса, володіє індивідуальними наборами значень. Таким чином, нами виявлена чутливість статистичних параметрів до побудови інтенсивності, азимутів та еліптичності поляризації лазерних зображень шарів еритроцитарної суспензії.

Як видно з таблиці координатні розподіли параметрів вектора Стокса Si=1;3;4 (m x n) поляризаційно-неоднорідного зображення шару еритроцитарної суспензії крові хворих на ІХС та супутнім ЦД 2-го типу відрізняються від даних хворих контрольної групи – зменшується розкид випадкових значень азимутів Si=3 (m x n) і еліптичності Si=4 (m x n) поляризації. За рахунок цього знижується дисперсія σ і, навпаки, зростають асиметрія А та ексцес Е.

Установлено, що для набору статистичних моментів 1-4-го порядків, які характеризують координатні розподіли параметрів вектора Стокса поляризаційно-неоднорідних зображень зразків еритроцитарної суспензії хворих на ІХС та ЦД 2-го типу, мають місце наступні відмінності у порівнянні з аналогічними параметрами зразків контрольної групи: середнє М (Si=1;3;4)– практично не змінюються; дисперсія – σ(Si=1) – зменшується у 1,36 раза, σ(Si=3) – у 1,29 раза, σ(Si=4) – у 1,86 раза відповідно; асиметрія – А(Si=1) – зростає у 1,63 раза, А(Si=3) – у 1,30 раза, А(Si=4) – у 1,36 раза відповідно; ексцес Е(Si=1) – зростає у 2,09 раза, Е(Si=3) – у 1,18 раза, Е(Si=4) – у 1,08 раза відповідно.

Дисперсійний аналіз координатної структури серії лазерних зображень шарів еритроцитарної суспензії крові хворих на ІХС та супутній АС І ступеня виявив певні відмінності у порівняні з контрольною групою. Виявлено, що величини статистичних моментів 1-4-го порядків, які характеризують координатні розподіли параметрів вектора Стокса поляризаційно-неоднорідних зображень зразків еритроцитарної суспензії хворих даної групи спостереження, мають наступні відмінності у порівняні з аналогічними параметрами зразків з контрольної групи: середнє М (Si=1;3;4) – практично не змінюються; дисперсія – σ(Si=1) – зменшується у 1,66 раза, σ(Si=3) – у 1,12 раза, σ(Si=4) – у 1,86 раза відповідно; асиметрія – А(Si=1) – зростає у 2,47 раза, А(Si=3) – у 1,8 раза, А(Si=4) – у 1,14 раза відповідно; ексцес Е(Si=1) – зростає у 3,24 раза, Е(Si=3) – у 1,05 раза, Е(Si=4) – у 1,34 раза відповідно.

Аналогічна картина спостерігається і при дослідженні координатної та ймовірнісної структури параметрів вектора Стокса Si=1;3;4 (m x n) лазерного зображення еритроцитарної суспензії крові пацієнтів з ІХС та АС ІІ ступеня. Установлено, що величини статистичних моментів 1-4-го порядків, які характеризують координатні розподіли параметрів вектора Стокса поляризаційно-неоднорідних зображень зразків еритроцитарної суспензії хворих із ІХС та АС ІІ ступеня, мають значні відмінності у порівняні з аналогічними параметрами зразків пацієнтів групи контролю: середнє М (Si=1;3;4) – практично не змінюються; дисперсія – σ(Si=1) – зменшується у 2 раза, σ(Si=3) – у 1,8 раза, σ(Si=4) – у 1,44 раза відповідно; асиметрія – А(Si=1) – зростає у 3,72 раза, А(Si=3) – у 1,5 раза, А(Si=4) – у 1,36 раза відповідно; ексцес – Е(Si=1)– зростає у 4,71 раза, Е(Si=3) – у 1,21 раза, Е(Si=4)– у 1,86 раза відповідно.

Статистичний аналіз параметрів вектора Стокса Si=1;3;4 (m x n) серії лазерних зображень шарів еритроцитарної суспензії крові хворих на ІХС, ЦД 2-го типу та АС І ступеня виявив наступні величини статистичних моментів М, σ, А, Е та діапазони розкиду їх значень. Встановлено, що величини статистичних моментів 1-4-го порядків, які характеризують координатні розподіли параметрів вектора Стокса поляризаційно – неоднорідних зображень зразків еритроцитарної суспензії з групи хворих на ІХС, ЦД 2-го типу та

Таблиця

Статистичні моменти 1- 4-го порядків координатних розподілів параметрів векторів Стокса лазерних зображень еритроцитарної суспензії хворих на ішемічну хворобу серця, цукровий діабет 2-го типу та анемію

	Статистичний момент	Контроль (n=12)	ІХС+ЦД (n=12)	ІХС+АС I ст. (n=20)	ІХС+АС II ст. (n=12)	ІХС+ЦД+АС I ст. (n=38)	ІХС+ЦД+АС II ст. (n=38)
S_1 (m×n)	***M*** середнє	0,67±0,072	0,69±0,017	0,72±0,012	0,64±0,021	0,71±0,017	0,69±0,019
	σ дисперсія	0,15±0,012	0,11±0,009	0,09±0,005*	0,075±0,001*	0,08±0,010*	0,095±0,0120
	A асиметрія	0,32±0,021	0,52±0,011	0,79±0,015	1,19±0,003	2,29±0,250*	2,42±0,191*
	E ексцес	0,21±0,028	0,44±0,053	0,68±0,081	0,99±0,110	1,99±0,282*	2,23±0,421*
S_3 (m×n)	***M*** середнє	0,01±0,003	0,03±0,005	0,02±0,003	0,045±0,0068*	0,025±0,0041	0,03±0,004
	σ дисперсія	0,09±0,015	0,07±0,032	0,08±0,029	0,05±0,004	0,05±0,021	0,07±0,028
	A асиметрія	0,05±0,002	0,065±0,0011*	0,090±0,0007*	0,075±0,0003* #	0,09±0,001*	0,14±0,002* §
	E ексцес	3,21±0,11	3,78±0,083	3,36±0,225	3,89±0,367	4,69±0,221*	3,86±0,310
S_4 (m×n)	***M*** середнє	0,02±0,002	0,025±0,0023	0,055±0,0014*	0,03±0,004 #	0,055±0,0042*	0,07±0,002* §
	σ дисперсія	0,26±0,037	0,14±0,059	0,14±0,047	0,18±0,041	0,19±0,064	0,12±0,076
	A асиметрія	0,07±0,009	0,095±0,0080	0,08±0,010	0,095±0,0015	0,11±0,016	0,14±0,012*
	E ексцес	2,140±0,33	2,310±0,19	2,87±0,11	3,98±0,16* #	4,27±0,175*	4,52±0,25*

Примітка. * – різниця вірогідна проти хворих контрольної групи ($p<0,05$); § – різниця вірогідна проти хворих на ІХС, ЦД та АС I ступеня; ($p<0,05$); # – різниця вірогідна проти хворих з ІХС та АС I ступеня ($p<0,05$)

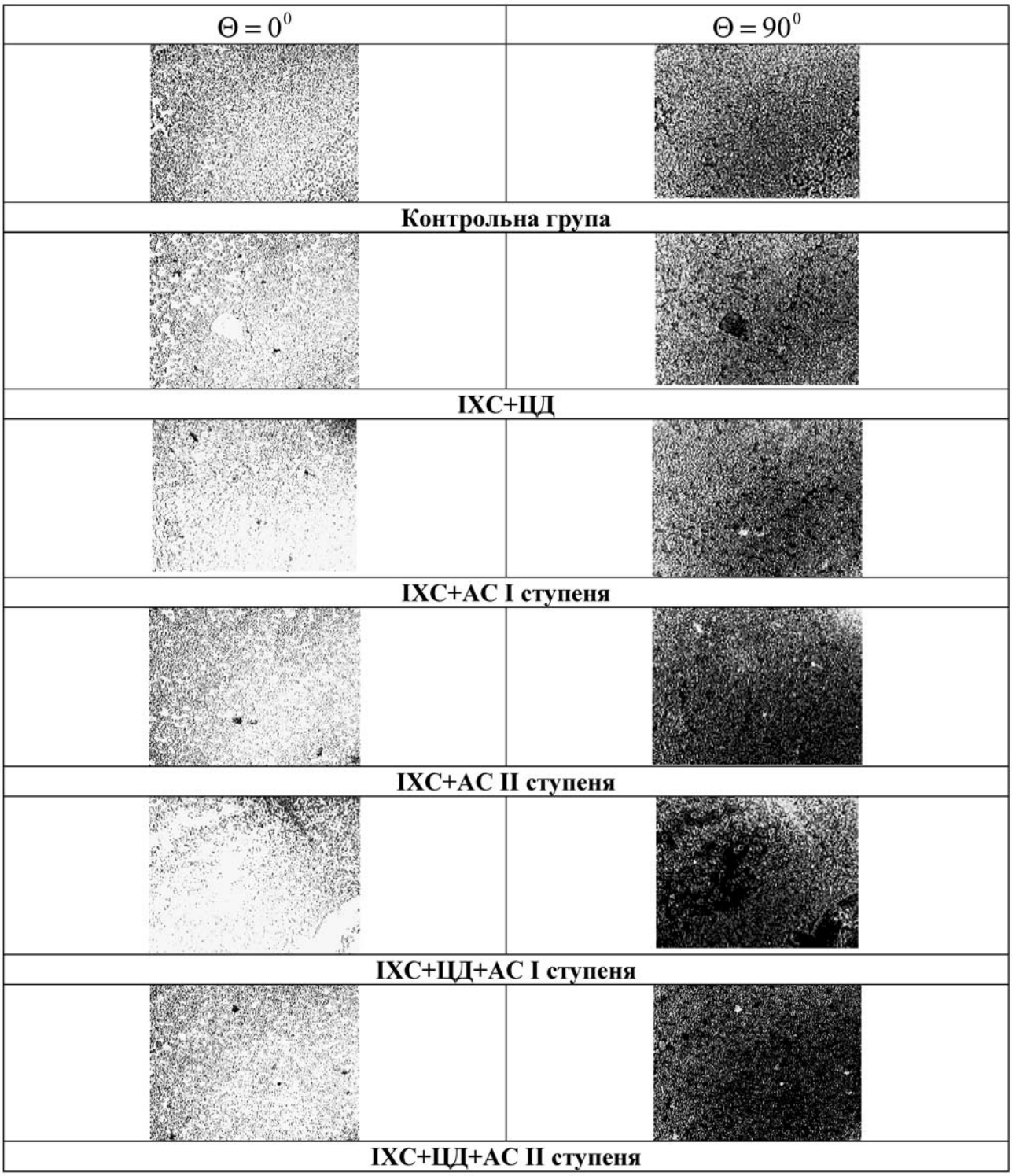

Рис. Лазерні зображення мазків еритроцитарної суспензії хворих основних груп спостереження

АС І ступеня мають суттєві відмінності у порівняні з аналогічними параметрами зразків з контрольної групи: середнє M (Si=1;3;4) – практично не змінюються; дисперсія – σ(Si=1) – зменшується у 1,87 раза, σ(Si=3)– у 1,8 раза, σ(Si=4)– у 1,37 раза відповідно; асиметрія – A(Si=1) – зростає у 7,16 раза, A(Si=3) – у 1,8 раза, A(Si=4) – у 1,57 раза відповідно; ексцес – E(Si=1) – зростає у 9,48 раза, E(Si=3) – у 1,46 раза, E(Si=4) – у 1,99 раза відповідно.

Показано, що величини статистичних моментів 1-4-го порядків, які характеризують координатні розподіли параметрів вектора Стокса поляризаційно – неоднорідних зображень зразків еритроцитарної суспензії з групи хворих на ІХС, ЦД 2-го типу та АС ІІ ступеня мають суттєві відмінності у порівняні з аналогічними параметрами зразків з контрольної групи: середнє M (Si=1;3;4) – практично не змінюються; дисперсія – σ(Si=1) – зменшується у 1,58 раза, σ(Si=3) – у

1,28 раза, σ(Si=4)– у 2,17 раза відповідно; асиметрія – A(Si=1) – зростає у 7,56 раза, A(Si=3) – у 2,8 раза, A(Si=4) – у 2 раза відповідно; ексцес – E(Si=1) – зростає у 10,62 раза, E(Si=3) – у 1,20 раза, E(Si=4) – у 2,11 раза відповідно.

Висновки

У ході проведення лазерної Стокс-поляриметрії мазків еритроцитарної суспензії обстежуваних хворих різних груп нами встановлені взаємозв'язки між величинами набору статистичних моментів 1-4-го порядків M; σ; A; E, які характеризують координатні розподіли інтенсивності S1 (m x n), азимутів S3 (m x n) та еліптичності S4 (m x n) поляризації лазерних зображень шарів еритроцитарної суспензії крові та поліморбідністю у літньому та старечому віці.

Перспективи подальших досліджень

Вважаємо за доцільне подальший пошук об'єктивних методів візуалізації структурної неоднорідності мембрани еритроцита за умов поліморбідності в хворих різних вікових груп.

Література. 1.Лазерна поляризаційна морфологія біологічних тканин: статистичний і фрактальний підходи / О. Г. Ушенко, В. П. Пішак, О. В. Ангельський, Ю. О. Ушенко. – Чернівці : Колір-Друк, 2007. – 314 с. 2.Эритроцит при патологии: размышления у электронного микроскопа / Н. В. Рязанцева, В. В. Новицкий, Е. А. Степовая [и др.] // Архив патологии. – 2004. – № 3. – С. 56-61. 3.Dubolazov A. V. Mueller – matrices tomography of two – layer biological crystals networks/ A. V. Dubolazov, I. Z. Misevitch, V. P. Ungurian // Ninth Conference on Correlation Optics. – Proc. SPIE. – 2009. – Vol. 7388. – P. 73881G. 4.Fedosov D. A. A multiscale red blood cell model with accurate mechanics, rheology, and dynamics / D. A. Fedosov, B. Caswell, G. E. Karniadakis // Biophysical Journal. – 2010. – Vol. 98, № 10. – P. 2215-2225. 5.Tomka Yu. Ya. Wavelet analysis of biological tissue's Mueller-matrix images / Yu. Ya. Tomka // Proc. SPIE. – 2008. – Vol. 7008. – P. 700823.

ЛАЗЕРНАЯ СТОКС-ПОЛЯРИМЕТРИЯ ЭРИТРОЦИТАРНОЙ СУСПЕНЗИИ ЭРИТРОЦИТОВ КАК МАРКЕР КОМОРБИДНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Н. Д. Павлюкович, А. В. Павлюкович

Резюме. Оценить диагностическую ценность методов лазерной поляриметрии как маркера некоторых видов коморбидностей у больных пожилого и старческого возраста. Комплексно обследовано 120 больных ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом 2-го типа и анемическим синдромом пожилого и старческого возраста. У обследуемых пациентов разных групп установлены взаимосвязи между значениями статистических мометов 1-4-го порядков, которые характеризуют координатные распределения интенсивностей, азимутов и эллиптичности поляризации лазерных изображений слоев эритроцитарной суспензии крови и полиморбидностью у пациентов пожилого и старческого возраста. Впервые с целью объективной визуализации структурной неоднородности мембраны эритроцита в условиях полиморбидности у пациентов разных возрастных групп использованы лазерные поляриметрические методы исследования и доказана их диагностическая ценность.

Ключевые слова: лазерная поляриметрия, эритроцит, коморбидность.

UDC 616-053.9-073.55

LASER STOKES-POLARIMETRY OF ERYTHROCYTES SUSPENSION AS A MARKER OF COMORBIDITY IN ELDERLY AND SENILE PATIENTS

N.D. Pavliukovych, O.V. Pavliukovych

Abstract. To estimate the diagnostic value of laser polarimetry methods as a marker of some types of comorbidity in elderly and senile patients.

Design/approach. 120 elderly and senile patients with ischemic heart disease, diabetes mellitus type 2 and anemic syndrome were under complex investigation.

Findings. In eldery and senile patients of different groups the relationship between the values of a set of statistical moments of 1-4-th order, which characterize the coordinate distributions of intensity, azimuth and ellipticity of polarization of laser images of erythrocytes suspension, and comorbidity were determined.

Originality/value. First the purpose of objective visualization of structural heterogeneity of erythrocyte membranes under condition of comorbidity in patients of different age groups laser polarimetry methods have been used and their diagnostic value has been proved.

Key words: laser polyarimetry, erythrocyte, comorbidity.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

Clin. and experim. pathol.- 2012.- Vol.11, №2(40).-P.117-121.

Надійшла до редакції 25.05.2012
Рецензент – проф. М.В. Шаплавський
© Н. Д. Павлюкович, О. В. Павлюкович, 2012

УДК 611.62 + 591.462 + 616-001.18

О. Г. Попадинець

ДВНЗ "Івано-Франківський національний медичний університет"

МОРФОМЕТРИЧНИЙ АНАЛІЗ СТРУКТУРНИХ ПЕРЕТВОРЕНЬ У СТІНЦІ СЕЧОВОГО МІХУРА ПРИ ДІЇ ХОЛОДОВОГО ФАКТОРА

Ключові слова: *сечовий міхур, загальна глибока гіпотермія.*

Резюме. *У роботі представлено результати комплексного вивчення із морфометричним аналізом структури стінки сечового міхура на етапах постгіпотермічного періоду (відразу після дії холоду, на 1, 3, 7, 14 і 30-ту доби), яке проводилося в експерименті на 60 нестатевозрілих, 60 статевозрілих білих безпородних щурах-самцях (20 тварин двох вікових груп становили контроль). При дії холоду у досліджуваних структурах виявлено реактивно-деструктивні зміни, що трансформувалися у компенсаторно-пристосувальні прояви із відновленням до 30-ої доби, динаміка яких підтверджена морфометрично із статистичною обробкою даних.*

Вступ

Упродовж багатьох десятиліть гіпотермію застосовують у медичній практиці з метою зниження кисневих запитів і усунення ішемічних та гіпоксичних явищ. Поряд із цим, її використання може бути небезпечним, що пов'язано із активацією вільнорадикальних процесів, так як холод може спричинити надлишкову генерацію вільних радикалів і зумовлювати дефіцит антиоксидантів, що суттєво впливає на хімічний склад біологічних мембран, їх ультраструктурну організацію, активність метаболічних процесів [1]. Відомо, що в розмаїтті етіопатогенетичних причин захворювань сечового міхура вагому роль відіграє саме гіпотермія [2]. У сучасних умовах для детального дослідження й адекватної інтерпретації явищ, що вивчаються, необхідний аналіз кількісних параметрів [3, 4, 5]. Однак, за джерелами наукових публікацій, питання морфометричного аналізу результатів комплексного дослідження структурних змін сечового міхура під впливом дії загальної глибокої гіпотермії залишилося поза увагою дослідників.

Мета дослідження

Провести морфометричний аналіз структурних перетворень, що відбуваються в стінці сечового міхура при дії холодового фактора.

Матеріал і методи

Для досягнення поставленої мети було використано 60 нестатевозрілих (НЗ), 60 статевозрілих (СЗ) білих безпородних щурів-самців масою 120-150 г і 160-180 г відповідно (20 тварин двох вікових груп становили контроль). До і після експерименту всіх тварин утримували в нормальних умовах віварію на повноцінному харчуванні без обмежень у питній воді. Охолодження здійснювали по запатентованій нами методиці [6]. Евтаназія тварин – шляхом передозування ефірного наркозу. Забір матеріалу проводився відразу після дії холодового фактора, на 1, 3, 7, 14 і 30 доби постгіпотермічного періоду. Застосовано гістологічні, імуногістохімічний (для селективного забарвлення синаптичних структур використані поліклональні антитіла і системи візуалізації Poly Vue Mouse/Rabbit HPR Kit), електронномікроскопічний методи. Аналіз морфометричних показників проводили за методами непараметричної статистики із використанням коефіцієнта Манна-Уітні.

Обговорення результатів дослідження

У ранні терміни постгіпотермічного періоду в стінці сечового міхура тварин обидвох груп відбуваються реактивно-дистрофічні процеси, вираженість яких прогресує до 3 доби. Так, спостерігаються найбільш виражені зміни в кровоносних судинах: посилений набряк внутрішньоклітинних структур складових компонентів судинної стінки супроводжується деструктивними процесами в них. Морфометричний аналіз свідчить про звуження просвіту артерій при збільшенні товщини їх стінки та розширення венозного русла при стоншенні його стінки. Зокрема, якщо відразу після дії холоду просвіт артерій становить 91,2-91,3% контрольних показників у тварин НЗ віку і 94,1-94,4% – у СЗ, то на 3-тю добу звужен-

© *О.Г.Попадинець, 2012*

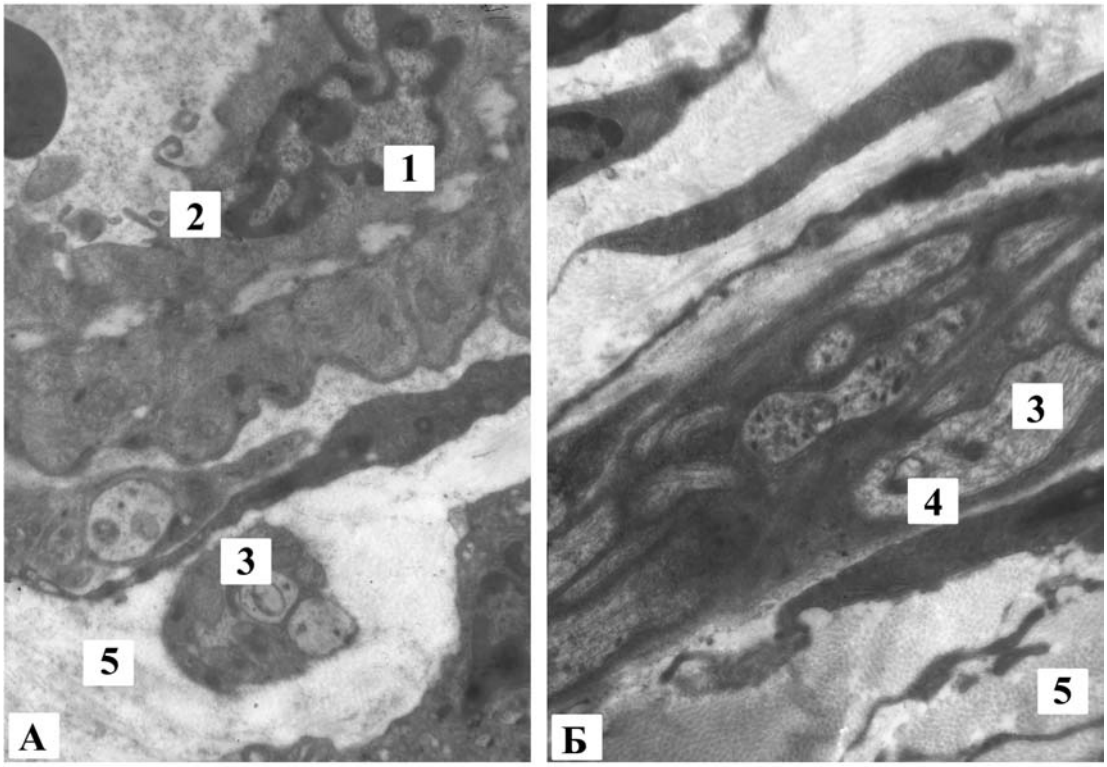

Рис. 1. Субмікроскопічна організація структурних елементів стінки сечового міхура нестатевозрілих щурів на 1-у добу постгіпотермічного періоду. 1 – численні інвагінації ядерної оболонки, 2 – мікроклазматоз, 3 – просвітлення і вакуолізація аксоплазми, 4 – дискомплектація крист мітохондрій, 5 – набрякові зміни стромальних компонентів. Зб.: (А, Б) 8000

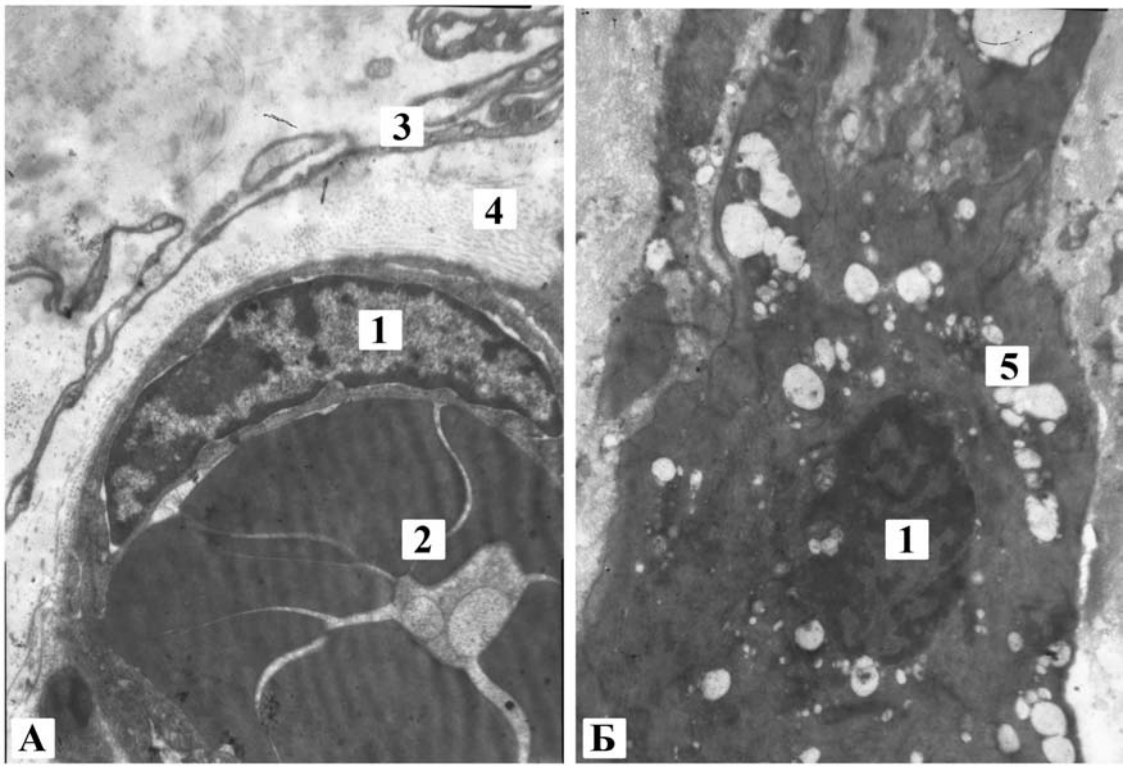

Рис. 2. Субмікроскопічна організація структурних елементів стінки сечового міхура статевозрілих щурів на 3-ю добу після дії холодового фактора. 1 – ядро із конденсованим гетерохроматином під ядерною оболонкою, 2 – сладж еритроцитів, 3 – просвітлення і вакуолізація аксоплазми, 4 – набряк сполучнотканинних елементів, 5 – численні вакуолі в саркоплазмі гладких міоцитів. Зб.: (А, Б) 6400

Таблиця

Товщина оболонок стінки сечового міхура в досліджувані терміни постгіпотермічного періоду

		нестатевозрілі				статевозрілі			
		слизова	м'язова	адвентиційна	загалом	слизова	м'язова	адвентиційна	загалом
N	M	169,44	184,17	17,78	371,39	179,49	187,99	18,70	386,18
	m	±10,17	±12,89	±1,24	±14,85	±7,18	±13,16	±1,31	±23,17
Відразу	M	215,75	326,76	27,60	570,11	210,54	309,59	28,36	548,49
	m	±15,01	±19,60	±1,65	±22,80	±14,74	±21,67	±1,42	±32,91
	P_n	< 0,05	< 0,001	< 0,001	< 0,001	> 0,05	< 0,001	< 0,001	< 0,01
1-а доба	M	271,21	351,95	31,43	654,59	274,74	352,69	32,72	660,15
	m	±18,99	±21,12	±1,88	±39,26	±8,24	±14,11	±1,64	±33,02
	P_n	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
	P_p	< 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,01	> 0,05	> 0,05	< 0,05
3-я доба	M	389,15	442,53	36,44	868,12	395,46	431,67	37,84	864,97
	m	±27,24	±17,70	±2,55	±60,77	±19,77	±30,26	±1,14	±51,90
	P_n	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
	P_p	< 0,01	< 0,01	> 0,05	< 0,05	< 0,001	< 0,05	< 0,05	< 0,01
7-а доба	M	335,03	432,67	21,10	788,80	313,42	396,53	20,93	730,88
	m	±20,10	±25,96	±0,84	±47,33	±12,54	±15,86	±0,84	±21,93
	P_n	< 0,001	< 0,001	< 0,05	< 0,001	< 0,001	< 0,001	> 0,05	< 0,001
	P_p	> 0,05	> 0,05	< 0,001	> 0,05	< 0,01	> 0,05	< 0,001	< 0,05
14-а доба	M	289,10	420,52	19,08	728,70	290,37	367,06	19,22	676,65
	m	±8,67	±16,82	±1,15	±36,44	±20,33	±14,68	±1,15	±47,37
	P_n	< 0,001	< 0,001	> 0,05	< 0,001	< 0,001	< 0,001	> 0,05	< 0,001
	P_p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
30-а доба	M	195,27	238,34	18,15	451,76	190,93	216,15	18,96	426,04
	m	±9,76	±16,68	±1,27	±18,07	±5,73	±12,97	±1,14	±12,78
	P_n	> 0,05	< 0,05	> 0,05	< 0,01	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
	P_p	< 0,001	< 0,001	> 0,05	< 0,001	< 0,001	< 0,001	> 0,05	< 0,001

Примітка. P_n – порівняння з контролем; P_p – порівняння з попереднім терміном дослідження

ня посилюється до 88,7-89,3% та 89,5-90,3% відповідно, а просвіт вен у зазначені терміни збільшується на 15,8-27,2% ($p<0,01$) і 33,6-37,7% ($p<0,001$) у НЗ та 11,1-23,5% ($p<0,01$) і 21,1-31,1% ($p<0,05$) у СЗ. Все це призводить до патоморфологічних змін у стінці сечового міхура (рис.1, рис.2), що підтверджується і результатами морфометричних досліджень (табл.). Уротелій різко стоншений, у багатьох ділянках він у вигляді пластів відшарувався від базальної мембрани, оголивши її. Серед збережених клітин базального шару є нормохромні, однак, багато пікнотичних. При субмікроскопічному дослідженні уротелію помітні ознаки балонної дистрофії. М'язова

оболонка товста, набрякла, слабо забарвлена. Контури ядер гладких міоцитів завуальовані, саркоплазма вакуолізована. При забарвленні альціановим синім за Стідменом глікозаміноглікани виявлвиявляються в усіх оболонках стінки міхура. Синаптофізинпозитивні терміналі дезорганізовані. Якщо площа експресії синаптофізину в 1 мм^2 стінки сечового міхура НЗ тварин відразу після дії холоду становить 14453,12±433,59 μm^2 (p<0,01), СЗ – 13029,92±781,79 μm^2 (p<0,05), на 1 добу – 80934,57±3237,38 μm^2 (p<0,001) і 56978,07± 1709,34 μm^2 (p<0,001) відповідно, то на 3-тю добу в результаті набряково-дистрофічних змін цей показник значно вищий – 151724,59±9103,42 μm^2 (p<0,001) – у НЗ та 72131,96±4327,91 μm^2 (p<0,001) – у СЗ тварин. Більшість нервових клітин вегетативних сплетень із порушеною ультраструктурою. Мембранні органели розширені, вакуолізовані. Мало рибосом, багато лізосом. Мітохондрії із деструктивними кристами. У цитоплазмі знаходяться дрібногранулярні і фібрилярні елементи. У волокнах сплетень також деструктивні зміни: набряк, розволокнення мієлінової оболонки, зруйновані мітохондрії; мікротрубочки і нейрофіламенти слабо прослідковуються. Такі різко виражені дистрофічно-деструктивні зміни в досліджуваних структурах сечового міхура ми пов'язуються із прогресуючою гіпоксією. Є велика кількість не тільки експериментальних, але й клінічних робіт, в яких прослідковується чіткий зв'язок тяжкості ураження з активацією перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і зниженням антиоксидантного захисту (АОЗ) [7, 8].

На 7-му добу постгіпотермічного періоду спостерігається значна дилятація всіх складових ланок кровоносного русла і прогресування деструктивних змін у його стінці. Так, просвіт артерій у всіх оболонках стінки сечового міхура перевищує контрольні дані на 5,8-6,5% у НЗ тварин та 6,5-6,8% у СЗ, а просвіт вен – на 40,6-53,1% (p<0,001) і 33,3-35,7% (p<0,01) відповідно. При цьому, товщина стінки артерій все ще перевищує показники норми на 8,8-18,9% у НЗ та 7,3-26,7% у СЗ, а товщина венозної стінки стоншена і становить 42,5-53,0% (p<0,001) та 62,6-63,2% (p<0,001) відповідно. Посилюються гістоструктурні порушення і в оболонках сечового міхура. Уротелій стоншений, а в багатьох ділянках базальна мембрана оголена або вкрита тонким шаром епітелію. Ядра гіперхромні, цитоплазма еозинофільна. Про дистрофічно-деструктивні зміни в клітинах перехідного епітелію свідчать також результати ультрамікроскопічного дослідження: фрагментовані мембранні органели, мітохондрії із зруйнованими кристами. Сполучна тканина інфільтрована макрофагами. Виявляється багато волокон і активованих фібробластів; глікозаміноглікани в усіх оболонках. Міжм'язові сполучнотканинні проміжки розширені, гладкі міоцити дезорієнтовані. Ультраструктурно їх ядра деформовані. Канальці і цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки фрагментовані. Апарат Гольджі представлений окремими сплощеними пухирцями. Виявляються мітохондрії, повністю позбавлені крист. Вже краще візуалізуються синаптофізинпозитивні терміналі біля судин, гладких міоцитів. За результатами морфометричного аналізу площа експресії синаптофізину в 1 мм^2 стінки сечового міхура НЗ тварин зменшується порівнянно з попереднім терміном до 63257,90±3162,89 μm^2 (p<0,001), у СЗ – до 42425,68±1272,77 μm^2 (p<0,001). Ультрамікроскопічне дослідження інтрамуральних вегетативних сплетень не виявило позитивної динаміки порівнянно з попереднім терміном. Зафіксовані морфологічні зміни є проявом постішемічних і постгіпоксичних станів, пов'язаних із реперфузією і реоксигенацією [8]. За таких умов відбувається ініціація вільнорадикальних процесів. Таке надмірне утворення продуктів пероксидації білків та ліпідів супроводжується ланцюговою послідовністю негативних змін. Мабуть, у даному випадку, варто було б провести певні паралелі. Так, відомо, що при запаленні сечового міхура будь-якого генезу (при цьому встановлені явища ПОЛ) багатопланова терапія включає і гіпербаричну оксигенацію. Таке лікування дає позитивний ефект, супроводжується підвищенням рівня ферментів АОЗ. Більшість дослідників вважають, що такий механізм опосередкований, коли гіпербаричний кисень ініціює реакції перекисного окиснення, після чого включаються механізми захисту – активуються антиоксидантні системи [9].

На 14-у добу постгіпотермічного періоду виявлена більша вираженість патологічних морфофункціональних ознак у НЗ щурів (гістоструктура стінки артерій та вен змінена: утримується набряк у перших і нечіткість оболонок – у других; уротелій стоншений, подекуди все ще є ділянки оголеної базальної мембрани; в інтрамуральному нервовому сплетенні є як дистрофічно-деструктивно змінені нейрони і нервові волокна, так і з ознаками внутрішньоклітинної регенерації). За результатами морфометричного аналізу просвіт артерій перевищує показники контролю на 4,0% у НЗ і 2,4-3,3% у СЗ, а просвіт вен – на 24,5-26,2% (p<0,05) і 19,7-22,7% (p<0,01) відповідно. Площа експресії синаптофізину в 1 мм^2 стінки сечового міхура НЗ тварин становить 39127,95±1173,83 μm^2 (p<0,001), у СЗ – 30658,56±2146,09 μm^2 (p<0,001).

На 30-ту добу постгіпотермічного періоду ангіоархітектоніка та інтраорганна гемодинаміка відновлюються. Так, просвіт артерій перевищує контрольні дані на 1,4-2,5% у НЗ і 0,8-0,9% у СЗ, а вен – на 10,6-13,7% і 3,6-6,8% відповідно; параметри товщини стінки кровоносних судин також наближені до норми. Гістоструктура оболонок сечового міхура значно покращується. Ядра клітин уротелію забарвлюються базофільно, а цитоплазма еозинофільно. Помітна така ж пошарова структурованість перехідного епітелію, як і в нормі. У власній пластинці слизової оболонки і підслизовій основі виявляються у великій кількості колагенові і, менше, еластичні волокна. Більше еластичних волокон помітно у середній оболонці. Гладкі міоцити середньої оболонки містять стандартний набір органел. Саркоплазма заповнена добре структурованими міофіламентами. Світлооптичні та ультраструктурні дані дослідження нервових елементів стінки сечового міхура без особливостей. Площа експресії синаптофізину в 1 мм^2 стінки сечового міхура НЗ тварин становить 17062,19±1023,73 μm^2 ($p<0,001$), у СЗ – 13496,14±809,76 μm^2 ($p<0,05$). Пристосувальні перетворення у кровоносних судинах у відповідь на вплив холодового фактора забезпечили нормалізацію тканинної гемодинаміки, тобто функціональні потреби органів і тканин є стимулом регенерації [10].

Висновки

У ранні терміни постгіпотермічного періоду в стінці сечового міхура відбуваються реактивно-дистрофічні процеси, вираженість яких прогресує до 3-ї доби, на 7-у добу виявлено дистрофічно-деструктивні зміни, на 14-у добу вже є компенсаторно-пристосувальні прояви, які в подальшому сприяють відновним процесам на 30-у добу.

Перспективи подальших досліджень

Враховуючи комплекс морфофункціональних змін, які виникають у сечовому міхурі при гіпотермії, можемо вказати на його термолабільність і більш виражену вразливість у нестатевозрілих, тому перспективним є пошук оптимальних шляхів корекції та попередження холодової травми.

Література. 1. *Олійник Г.А.* Клініко-експериментальні паралелі загальної та локальної холодової травми / Г.А.Олійник, Т.Г.Григор'єва, В.В.Ніконов // Мед. неотложных состояний. – 2011. – № 4 (35). – С. 94-97. 2. *Возіанов О.Ф.* Урологія / О.Ф.Возіанов, О.В.Люлько. – Дніпропетровськ: РВА «Дніпро-VAL», 2002. – 830 с. 3. *Автандилов* Г.Г. Основы количественной патологической анатомии / Г.Г. Автандилов. – Москва: Медицина, 2002. – 240 с. 4. *Гланц* Стентон. Медико-биологическая статистика: перевод с английского. – Москва: Практика, 1999. – 459 с. 5. Статистические методы в медико-биологических исследованиях / С.Н. Лапач, А.В. Губенко, П.Н. Бабич. – К.: Морион, 2001. – 410 с. 6. Пат. 65225 А Україна, МПК 7 А61В5/01. Спосіб моделювання загальної глибокої гіпотермії в експерименті / Шутка Б.В., Попадинець О.Г., Жураківська О.Я. – № 2003065678; заявл.19.06.03; опубл.15.03.04, Бюл. №3. 7. *Дубинина Е.Е.* Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток / Е.Е.Дубинина. – Санкт-Петербург: «Мед. Пресса», 2006. – 397 с. 8. *Лукьянова Л.Д.* Влияние гипоксического прекондиционирования на свободнорадикальные процессы в тканях крыс с различной толерантностью к гипоксии / Л.Д.Лукьянова, Ю.И.Кирова // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 2011. – Т.151, № 3. – С. 263 – 268. 9. *Гипербарическая* оксигенация в комплексном лечении интерстициального цистита / Д.Ю.Пушкарь, А.В. Зайцев, А.П. Гавриленко [и др.] // Урология. – 2010. – № 1. – С. 22 – 24. 10. *Шутка Б.В.* Загальна глибока гіпотермія / Б. В. Шутка.– Івано-Франківськ, 2006. – 300 с.

МОРФОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СТРУКТУРНЫХ ПРЕОБРАЗОВАНИЙ В СТЕНКЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ХОЛОДОВОГО ФАКТОРА

О.Г.Попадинец

Резюме. В работе представлены результаты комплексного исследования с морфометрическим анализом структуры стенки мочевого пузыря на этапах постгипотермического периода (сразу после воздействия холода, на 1, 3, 7, 14 и 30-е сутки), которое выполнено в эксперименте на 60 неполовозрелых, 60 половозрелых белых беспородных крысах-самцах (20 животных двух возрастных групп составили контроль). При воздействии холода в исследуемых структурах выявлены реактивно-деструктивные изменения, которые трансформировались в компенсаторно-приспособительные проявления с возобновлением к 30-м суткам, динамика которых подтверждена морфометрически со статистической обработкой данных.

Ключевые слова: мочевой пузырь, общая глубокая гипотермия.

MORPHOMETRIC ANALYSIS OF THE STRUCTURAL TRANSFORMATIONS IN THE URINARY BLADDER WALL UNDER THE INFLUENCE OF COLD FACTOR

O.G.Popadynets

Abstract. The author presented in the article the results of the complex study with morphometric analysis of the urinary bladder wall structure during the post-hypothermic period (immediately after the action of cold, at 1, 3, 7, 14 and 30th day), which was performed in the experiment on 60 immature, 60 mature white breedless male rats (20 animals of two age groups were the control ones). During the action of cold in the structures under study the reactive-destructive changes, which transformed into compensatory-adaptive manifestations with restoration up to the 30th day, the dynamics of which was confirmed morphometrically with statistic data processing, were revealed.

Key words: urinary bladder, general deep hypothermia.

SHEE "Ivano-Frankivsk National Medical University"

Clin. and experim. pathol.- 2012.- Vol.11, №2(40).-P.122-126.

Надійшла до редакції 25.05.2012
Рецензент – проф. О.М.Слободян
© О.Г.Попадинець, 2012

УДК 616.24-007.277-36.12:616.12-008.331.1:612.013

Л.В. Распутіна

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

ВПЛИВ БАЗОВОЇ ТЕРАПІЇ НА ЕФЕКТИВНІСТЬ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

Ключові слова: *хронічне обструктивне захворювання легень, артеріальна гіпертензія, базова терапія, антигіпертензивна терапія.*

Резюме. *У статті представлений аналіз впливу базової терапії хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) на ефективність різних схем антигіпертензивної терапії на основі даних інструментальних методів обстеження та вивчення параметрів якості життя. Обстежено 75 хворих, що мали поєднаний перебіг ХОЗЛ та артеріальної гіпертензії (АГ), серед них 42,6% отримували базову терапію ХОЗЛ, 57,3% - не отримували терапію ХОЗЛ. Встановлено, що у пацієнтів ХОЗЛ, що отримували базову терапію, мають місце більш виражені зміни антиремоделювання міокарда, позитивний антиішемічний, антиаритмічний ефекти, що носить прогностичне значення. Вірогідно більша частка серед пацієнтів, що отримували базову терапію ХОЗЛ, відмічали поліпшення параметрів ЯЖ, що сприяє забезпеченню повноцінного активного життя пацієнта з коморбідною патологією за умов ефективного постійного лікування.*

Вступ

Проблема коморбідності зайняла провідне місце в клініці внутрішньої медицини у зв'язку з певними чинниками, що сприяють її поширеності, зокрема, демографічні, соціальні, урбаністичні [2,4]. Лікування хворого з коморбідною патологією, особливо при поєднанні декількох клінічно значимих захворювань, що мають вплив на прогноз, повинно включати застосування базової терапії [3]. У випадку поєднання ХОЗЛ та артеріальної гіпертензії (АГ), стримуючим фактором адекватного лікування є вплив терапії ХОЗЛ на стан серцево-судинної системи з однієї сторони та вплив антигіпертензивної терапії на бронхіальну прохідність [1,5]. Оцінка ефективності антигіпертензивної терапії з урахуванням, як основних гемодинамічних показників, так і параметрів якості життя, не може бути повною без впливу засобів, що застосовувались для лікування ХОЗЛ [2].

Мета дослідження

Оцінити вплив базової терапії ХОЗЛ на досягнення клініко-функціонального ефекту антигіпертензивної терапії у хворих з поєднаним перебігом ХОЗЛ та АГ.

Матеріал і методи

Нами проведено лікування ІІІ груп хворих, що мають поєднаний перебіг ХОЗЛ та АГ. Критеріями включення у дослідження були хворі: з діагностованим ХОЗЛ ІІ та ІІІ стадії (діагноз виставлявся на основі клінічно-інструментальних даних, визначених Наказом №128 (2007)), ХОЗЛ у стадії ремісії, діагностованою ГХ (діагноз виставлявся на основі Наказу МОЗ України №436 (2006)). Критерії виключення: ХОЗЛ в стадії загострення; СН IV ФК за NYHA; ЛН ІІІ стадії; гострий інфаркт міокарда до 6 місяців; гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК) до 6 місяців; миготлива аритмія; хронічні захворювання внутрішніх органів в стадії декомпенсації; злоякісні новоутворення в анамнезі; заплановані оперативні втручання; бронхіальна астма, легенева гіпертензія, що виникла внаслідок інших, окрім ХОЗЛ причин, цукровий діабет у стадії декомпенсації.

Усім хворим призначали раміприл (Амприл, КРКА, Словенія) в дозі 5 мг на добу, період відмивання становив 7-10 днів. Оцінку клінічного стану та корекцію лікування проводили через 2 тижні, 2 хворих відмовились отримувати терапію до досягнення цільових рівнів, у 2 хворих було досягнуто нормалізацію АТ через 2 тижні, у

© *Л.В. Распутіна, 2012*

Таблиця 1

Характеристика груп хворих, що отримували різні схеми лікування

Показники	Клінічні групи (n=75)			P1-2	P1-3	P2-3
	Раміприл + Небіволол (n=25)	Раміприл+ Індапамід (n=25)	Раміприл+ Амлодипін (n=25)			
№ груп	1	2	3			
Вік, роки	67 (57; 72)	63 (57; 66)	64 (57; 69)	0,36	0,45	0,80
Чоловіки	12 (48,0%)	18 (72,0%)	15 (60,0%)	0,08	0,39	0,37
Жінки	13 (52%)	7 (28%)	10 (40%)	0,09	0,12	0,21
ІМТ, кг/м^2	31,8 (29,7; 33,3)	29,9 (27,4; 31,2)	33,7 (31,9; 35,6)	**0,043**	**0,038**	**0,0007**
Супутня терапія						
Відс.базового лікування ХОЗЛ	12 (48,0%)	8 (32,0%)	11 (44,0%)	0,24	0,77	0,38
КДБД	3 (12,0%)	4 (16,0%)	5 (20,0%)	0,68	0,44	0,71
Комбінація ІГКС та ТДБД	8 (32,0%)	9 (36,0%)	7 (28,0%)	0,76	0,75	0,54
М-холінолітики	2 (8,0%)	4 (16,0%)	2 (8,0%)	0,38	1,0	0,38
Антитромбоцитат арні препарати	21(84%)	19(76%)	22 (88%)	0,37	0,29	0,15
Статини	18 (72%)	17 (68%)	20 (80%)	0,32	0,41	0,12
Інші препарати	4 (16%)	7 (28%)	9 (36%)	0,24	0,31	0,23

Примітка. КДБД – короткодіючі бронходилятатори, ІГКС – інгаляційні глюкокортикостероїди, ТДБД – тривало і короткодіючі бронходилятатори

Таблиця 2

Ефективність антигіпертензивної терапії у хворих із поєднаним перебігом ХОЗЛ та ГХ залежно від наявності базової терапії за даними добового моніторування артеріального тиску

Критерії ефективності	I група, що не отримували базової терапії (n=43)	II група, що отримували базову терапію (n=32)	P
Зменшення рівня середньодобового рівня САТ нижче 130 мм рт. ст.	35 (81,4%)	27 (84,4%)	0,74
Зменшення рівня середньо-добового рівня ДАТ нижче 85 мм рт. ст.	37 (86,0%)	28 (87,5%)	0,85
Зменшення величини індексу часу САТ на 30% і більше	37 (86,0%)	26 (81,3%)	0,58
Зменшення величини індексу часу ДАТ на 30% і більше	38 (88,4%)	24 (75,0%)	0,13
Зменшення добової варіабельності САТ на 30% і більше	34 (79,1%)	20 (62,5%)	0,11
Зменшення добової варіабельності ДАТ на 30% і більше	30 (69,8%)	20 (62,5%)	0,51

3 хворих виник кашель, що потребувало відміни препарату, а отже, виключення хворих із дослідження. Надалі всіх хворих розподілили на III групи. I група включала 25 хворих, що отримували раміприл в дозі 5 мг на добу впродовж 2 тижнів, їм до лікування додавали небіволол (Небілет, BerlinChemy, Німеччина) у дозі 5 мг на добу; II група – 25 хворих, що отримували раміприл в

дозі 5 мг на добу упродовж 2 тижнів, їм до лікування додавали індапамід (Равель, КРКА, Словенія) в дозі 2,5 мг на добу; ІІІ група – 25 хворих, що отримували раміприл в дозі 5 мг на добу протягом 2 тижнів, їм до лікування додавали амлодипін (Тенокс, КРКА, Словенія) у дозі 5 мг на добу. Вибір комбінації антигіпертензивних препаратів зумовлений наявністю в хворого супутніх захворювань та даними анамнезу щодо ефективності терапії, яку раніше отримували. Титрування антигіпертензивних препаратів проводили до досягнення цільових рівнів АТ упродовж 4 тижнів. Середня доза небівололу становила 5 мг, індапаміду 2,5 мг та амлодипіну 7,5±1,5 мг. Супутня терапія в групах та характеристика обстежених представлена в таблиці 1.

Усім хворим було проведено клінічне дослідження, добове моніторування (ДМ) ЕКГ та АТ на апараті DiaCard 03500 (Солвейг, АОЗТ, м.Київ), з оцінкою наступних параметрів: середньої ЧСС за добу, в активний та пасивний період, кількість хворих, що мали шлуночкові та суправентрикулярні порушення ритму, кількість хворих, що мали шлуночкові екстрасистоли високих градацій, частота шлуночкових та суправентрикулярних екстрасистол, кількість хворих, що мали епізоди суправентрикулярної тахікардії (СТ) та фібриляції передсердь (ФП), моніторування АТ проводилося у таких інтервалах: вдень 15 хв, вночі – 30 хв, з визначенням середьо-добових рівнів систолічного (САТ), діастолічного (ДАТ), індексу часу (ІЧ) для САТ, ДАТ, варіабельності САТ, ДАТ. Встановлення типу та ступеня вентиляційної недостатності визначали шляхом комп'ютерної спірографії на комп'терному спірографі «MasterScopePC» (ErichJaeger, Німеччина). Як функціональні показники ФЗД оцінювали форсовану життєву ємність легень (FVC), об'єм форсованого видиху за 1 сек (FEV_1), індекс Тіфно (FEV_1,%). Показники внутрішньосерцевої гемодинаміки визначали методами ехокардіографії та імпульсно хвильової доплерографії з використанням датчиків 3,0-3,6-6,6 МГц на апараті "Logiq–500" (фірми GE, США) у положенні хворого лежачи на лівому боці та на спині за загальноприйнятою методикою. Використовували стандартний протокол ехокардіографії з визначенням розмірів камер серця в парастернальній та верхівкових позиціях по довгій та короткій вісі. Параметри якості життя (ЯЖ) хворих ХОЗЛ, ГХ та у разі їх поєднаного перебігу досліджували за допомогою Української версії (переклад та адаптація до України) Міжнародного опитувальника з ЯЖ Medical OutcomesStudyShortForm (MOSSF-36) [Фещенко, Мостовий, Бабійчук,2002]. Обстеження проводили через 6 місяців±2 тижні, 12 місяців±2 тижні, 18 місяців±2 тижні, 24 місяці±2 тижні.

Серед пацієнтів, що отримували антигіпертензивну терапію та знаходились у нас під спостереженням 32 (42,6%) – отримували базову терапія ХОЗЛ згідно Наказу МОЗ України №128 (2007), 24 хворих (32%) отримували терапію Сальметерол/Флютиказон, 8 хворих (10,6%) – тіотропіум бромід. У той же час 12 хворих (16%) отримували сальбутамол (Вентолін) за потребою, 31 хворий (41,3%) не отримували лікування ХОЗЛ (рис.1).

Вірогідної відмінності між групами оцінюваною антигіпертензивної терапії не відмічалось. Аналіз клінічної ефективності різних схем антигіпертензивної терапії у хворих із поєднаним перебігом ХОЗЛ та ГХ ми проводили з урахуванням наявності терапії ХОЗЛ. Так як кількість хворих, що отримували різні групи препаратів для лікування ХОЗЛ, були не численними, ми об'єднали всіх пацієнтів у дві групи аналізу. В І групу (43 пацієнта, 57,3%) увійшли хворі, що взагалі не отримували лікування ХОЗЛ або лише сальбутамол (Вентолін) за потребою, у ІІ групу (32 пацієнта, 42,7%) увійшли хворі, що отримували базову терапію ХОЗЛ, а саме: комбінацію Сальметерола/Флютиказона (Серетид) або Тіотропія бромід (Спірива). Ми проаналізували частоту досягнення поліпшення клінічно-функціональних параметрів залежно від наявності або відсутності терапії ХОЗЛ.

Обговорення результатів дослідження

Нами встановлено, що серед хворих, що отримували базову терапію ХОЗЛ, відмічалося достовірне покращання суб'єктивного стану, а саме зменшення задишки хоча б на 1 бал за шкалою MCR у динаміці лікування, що мало місце у 24 хворих (75%), тоді як серед хворих, що не отримували базову терапію ХОЗЛ таких хворих було 22 (51,2%) (p=0,036). Також серед хворих, що отримували базову терапію у 24 (75%) пацієнтів відмічали зменшення ФК СН хоча б на І клас, тоді як серед хворих, що не отримували базову терапію таких пацієнтів було 24 (48,8%) (p=0,022).

Встановлено, що антигіпертензивна ефективність була досить високою в обох групах, не відмічалося достовірної відмінності між пацієнтами, що отримували та не отримували базової терапії. Проте, відмічається, що ву групі хворих, які отримували базову терапія позитивний антигіпертензивний ефект, що проявлявся зниженням середньо-добового рівня САТ та ДАТ, пацієнтів, що мали знижений САТ та ДАТ було більше ніж серед хворих, що не отримували базову терапію. Проте слід відмітити, що в І групі, значно часті-

Таблиця 3

Ефективність антигіпертензивної терапії у хворих з поєднаним перебігом ХОЗЛ та ГХ залежно від наявності базової терапії за даними добового моніторування ЕКГ

Критерії ефективності	I група, що не отримували базової терапії (n=43)	II група, що отримували базову терапію (n=32)	P
Зменшення середньої ЧСС	9 (20,9%)	18 (56,3%)	**0,002**
Зменшення епізодів ББІМ	13 (30,2%)	20 (62,5%)	**0,005**
Зменшення епізодів БІМ	24 (55,8%)	18 (56,3%)	0,97
Зменшення кількості ШЕ більше ніж на 75%	23 (53,6%)	26 (81,3%)	**0,013**
Зменшення ШЕ високих градацій	9 (20,9%)	14 (43,8%)	**0,034**
Зменшення кількості НШЕ	17 (39,5%)	23 (71,9%)	**0,006**
Зменшення кількості епізодів ФП на 50%	5 (11,6%)	9 (28,1%)	0,07

ше виявляли хворих у яких мало місце зменшення величини ІЧ САТ у динаміці, також значно більше було хворих, у групі, що не отримували базову терапію, зі зниженням ІЧ ДАТ у динаміці. (Табл. 2). В І групі хворих, має місце значно більше зменшення варіабельності САТ та ДАТ, порівняно з хворими ІІ групи, хоча ця різниця не було достовірною.

Окрім антигіпертензиного ефекту, більше прогностичне значення мають гемодинамічні ефекти, які багато в чому визначають прогноз захворювання, ступінь його прогресування на ступінь ураження органів-мішеней. Тому вивчення гемодинамічних ефектів, а саме зменшення розмірів порожнин серця, покращання інотропної, діастолічної функції, антиремоделюючий ефект, мають більш важливе значення ніж зниження АТ. Встановлено, що позитивні гемодинамічні ефекти були більш виразними та частіше діагностувались у хворих, що отримували базову терапію ХОЗЛ. Перш за все, достовірна відмінність прослідковується у збільшенні ФВ ЛШ, що достовірно більше в ІІ групі, ніж у І (p=0,002), відмічається, що зменшення СрТЛА в І групі діагностовано у 22 пацієнтів (51,2%), в ІІ групі – у 25 (78,1%) (p=0,017). В той же час не спостерігалося достовірної різниці між обома групами в зменшенні передньо-заднього розміру ЛП, так в І групі це виявляли у 15 хворих (34,9%), в ІІ групі – у 17 хворих (53,1%) (p=0,11). Відсутня достовірна відмінність між групами у відношенні антиремоделюючого ефекта, так зменшення іММ ЛШ в І групі діагностували у 29 хворих (67,4%), в ІІ групі у 26 хворих (81,3%) (p=0,18). Частіше у хворих, що отримували базову терапію ХОЗЛ на тлі антигіпертензивного лікування, мало місце покращання діастолічної функції ЛШ, а саме: у 25 (78,1%), тоді як серед хворих, що не отримували базову терапію ХОЗЛ, таких пацієнтів було 27 (62,8%) (p=0,15).

За даними ДМ ЕКГ, відмічається, що в групі пацієнтів, які отримували базову терапію ХОЗЛ, у значно більшої кількості відмічався позитивний хронотропний ефект, тоді як в групі, що не отримували базове лікування, таких хворих було менше (p=0,002). Під впливом базової терапії ХОЗЛ та антигіпертензивної терапії, відмічалося зменшення епізодів ББІМ, (p=0,005). В той же час, не було достовірної відміності у кількості хворих, що мали епізоди БІМ, хоча певна тенденція прослідковується у хворих, що отримували базову терапію. Ці дані нашого аналізу підтверджують роль бронхіальної обструкції у формуванні ББІМ, яка часто діагностується при ХОЗЛ (табл. 3).

Звичайно серед позитивних ефектів можна відмітити, що серед хворих, що отримували базову терапію, значно більше було пацієнтів у яких відмічалося зменшення ШЕ більше ніж на 75%, (p=0,013). Також прогностично важливе значення мають ШЕ високих градацій, саме в ІІ групі (p=0,034). Достовірна різниця спостерігалась у значному зростані кількості хворих, у яких діагностували зменшення кількості НШЕ (p=0,006). Відмічається різниця, хоча й не достовірна за кількістю хворих у яких зменшувались епізоди ФП (табл. 3).

Для оцінки ефективності лікувальних програм застосовуються параметри ЯЖ, як інструмент сучасного клініциста, що дозволяє в повному обсязі оцінити як клінічну ефективність, так і визначити як лікування впливає на індивідуума. Серед пацієнтів, що не отримували базову терапію ХОЗЛ 29 (68,7%) відмічали покращення фізичного статуса в динаміці лікування, а серед пацієнтів, що отримували базову терапію у 28 хворих (87,5%) (p=0,003). Слід також відмітити, що психічний статус серед І групи хворих покращувався у 28 пацієнтів (67,4%), а серед пацієнтів ІІ групи – у 24 хворих (75%) (p=0,045). Збільшення величини загального статуса також достовірно частіше діагностували серед хворих ІІ групи, а саме у 29 пацієнтів (90,6%), тоді як серед хворих І групи – у 37 пацієнтів (86%) (p=0,024) (Рис. 2).

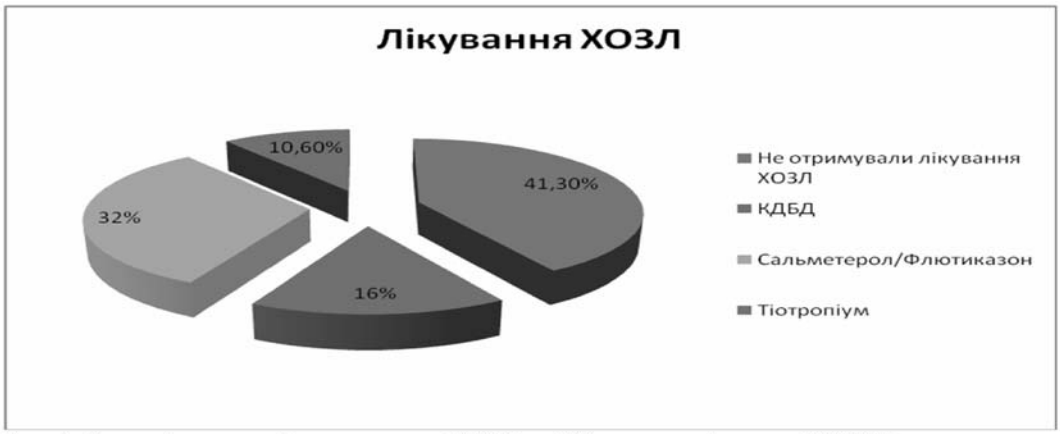

Рис. 1. Розподіл хворих із поєднанням ХОЗЛ та ГХ залежно від терапії ХОЗЛ

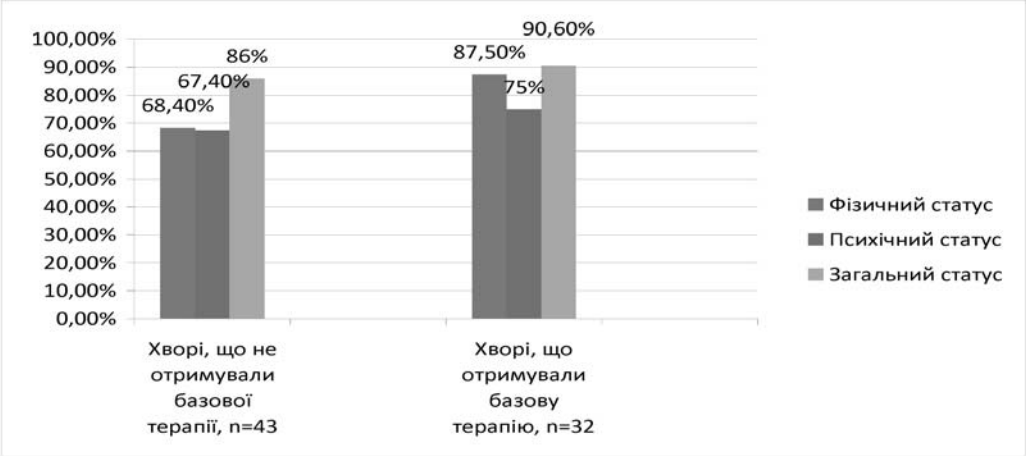

Рис. 2. Динаміка параметрів якості життя на тлі антигіпертензивної терапії у хворих з поєднаним перебігом ХОЗЛ та ГХ залежно від наявності базової терапії ХОЗЛ

Висновки

Таким чином, проведений нами аналіз дозволив встановити певні закономірності в хворих із поєднаним перебігом ХОЗЛ та АГ на тлі антигіпертензивної терапії та залежно від наявності базової терапії ХОЗЛ: 1) - Не встановлено суттєвої різниці між показниками ДМ АТ, середніми САТ та ДАТ, індексами часу та варіабельності АТ залежно від базової терапії ХОЗЛ; 2) Наявність базової терапії сприяє значному покращенню як клінічних симптомів так і об'єктивних ознак в динаміці лікування; 3) Серед пацієнтів, що отримували базову терапію у значно більшою кількості діагностували суттєві гемодинамічні симптоми, що свідчили про позитивний інотропний та антиремоделюючий ефект; 4) Має місце вплив базової терапії на позитивний хронотропний, антиаритмічний, антиішемічний ефекти. Ці зміни носять прогностичний характер, так як сприяють попередженню ураження серцево-судинної системи; 5) Достовірно більша частка серед пацієнтів, що отримували базову терапію ХОЗЛ, відмічали поліпшення параметрів ЯЖ, що сприяє забезпеченню повноцінного активного життя пацієнта з коморбідною патологією за умов ефективного постійного лікування.

Перспективи подальших досліджень

Буде проведено подальше вивчення ефективності та безпечності тривалого застосування різних комбінацій антигіпертензивних препаратів у хворих із поєднаним перебігом ХОЗЛ та АГ.

Література. 1.Коваленко С.В. Лікування супутньої артеріальної гіпертензії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень літнього віку / С.В. Коваленко // Бук. мед. вісник. – 2008. – Том 12 №1. – С.127-130. 2.Костюк И.Ф. Диагностические и терапевтические аспекты артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких профессионального генеза / И.Ф. Костюк // Медицина сьогодні завтра. – 2008. - №4. – С.76-82. 3.Адашева Т. Артериальная гипертония у больных ХОБЛ / Татьяна Адашева // Медицинская газета. — 2009. — N 73. — С. 8-9. 4.BarnesPJ. Chronic obstructive pulmonary disease: effectsbeyondthelungs/ PJBarnes// PLoSMed. – 2010 - №7(3). – P. 100-102. 5.Boyd C.M., Darer J., Boult C. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance /C.M. Boyd, J.Darer., C.Boult // JAMA. - 2005. - №294(6). –P. 716–724.

ВЛИЯНИЕ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Л.В. Распутина

Резюме. В статье представлен анализ влияния базисной терапии хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) на эффективность разных схем антигипертензивной терапии,основываясь на данных инструментальных методов исследования и изучения параметров качества жизни. Обследовано 75 больных, имевших сочетание ХОЗЛ и артериальной гипертензии (АГ), среди них 42,6% получали базисную терапию ХОЗЛ, 57,3% - не получали терапию ХОЗЛ. Установлено, что у пациентов ХОЗЛ, получавших базисную терапию, имеют место более выраженные изменения антиремоделирования миокарда, положительный антиишемический, антиаритмический эффекты, которые имеют прогностическое значение. Достоверно большая часть среди пациентов, получавших базисную терапию ХОЗЛ, отмечали улучшение параметров качества жизни, что способствует обеспечению полноценной активной жизни пациента с коморбидной патологией в условиях эффективного постоянного лечения.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, артериальная гипертензия, базисная терапия, антигипертензивная терапия.

UDC 616.24-007.277-36.12:616.12-008.331.1:612.013

INFLUENCE OF THE BASIC THERAPY ON ANTIHYPERTENSIVE TREATMENT EFFICACY IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND HYPERTENSION

L.V.Rasputina

Purpose. To estimate an influence of the basic COPD therapy on the achievements of clinico-functional efficacy of antihypertensive treatment in patients with combined clinical course of COPD and AH.

Methods. We examined 75 patients with a combined clinical course of COPD and AH among which 42,6% received the basic therapy of COPD and 57,4 either didn't receive treatment at all or received only beta-agonists of a short action in case of need. All the patients underwent echocardiography, daily monitoring of ECG and blood pressure, computer spirography, determining the indices of the life quality according to the adapted questionnaire MOSSF-36.

Results. It was established that the level of AH decrease didn't depend upon the availability of the basic therapy. However, in patients who received the basic therapy against a background of 24 months period of treatment with antihypertensive preparations, we noticed a decrease of ventricular complex of high gradation, episodes of cilliary arrhythmia, supraventricular tachycardia, painless myocardial ischemia, and an increase of the left ventricular ejection fraction, an improvement of the quality of tlife parameters.

Conclusions. Basic therapy of COPD against a background of antihypertensive treatment promoted the improvement of both clinical symptoms and objective parameters.

Key words: chronic obstractive lung diseases, essential hypertention, basic treatment.

Vinnitsa National Medical University named after N.I.Pirogov (Vinnitsa, Ukraine)
Adress 21028 Pirogova str. 178/3 ,Vinnitsa, Ukrainae
067-786-37-01
rasputina.l@mail.ru

Clin. and experim. pathol.- 2012.- Vol.11, №2(40).-P.127-132.

Надійшла до редакції 25.05.2012
Рецензент – проф. Л.Д.Тодоріко
© Л.В. Распутіна, 2012

УДК 616.12:612.8.04–02:616.12:616.43]–092.9

Г. С. Сатурська
Н. Я. Потіха
В. Є. Пелих

ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського"

ВИЗНАЧЕННЯ ЧУТЛИВОСТІ СЕРЦЯ ЩУРІВ ДО ЕКЗОГЕННОГО АЦЕТИЛХОЛІНУ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ СЕРЦЕВОЇ ТА НЕЙРО-ЕНДОКРИННОЇ ПАТОЛОГІЇ

Ключові слова: *серце, ацетилхолін, холінорецептори, дифузний кардіосклероз, гіпотиреоз.*

Резюме. *У статті описано методику визначення чутливості серця щурів до екзогенного ацетилхоліну на основі узагальнення наукових даних і власного досвіду, набутого при експериментальних дослідженнях холінореактивності серця в умовах моделювання серцевої та нейро-ендокринної патології.*
В експериментах на щурах вивчали здатність серця реагувати на холінергічні стимули при розвитку дифузного кардіосклерозу та гіпотиреозу.

Вступ

Холінергічні механізми регуляції серцевої діяльності відіграють важливу роль у патогенезі різноманітних захворювань міокарда [1, 2, 6], адже вони здатні впливати на серцевий ритм, проведення серцевого імпульсу, а за деяких умов навіть обмежувати пошкодження міокарда, відіграючи роль стреслімітувальних, захисних механізмів. Слід враховувати, що при розвитку серцевої патології може змінюватися не тільки ацетилхолінсинтезуюча здатність міокарда та інтенсивність ферментативного гідролізу ацетилхоліну (АХ), а й локальна чутливість міокардіальних холінорецепторів. Методика визначення реакції серця на внутрішньовенне введення нейротрансмітера парасимпатичної ланки вегетативної нервової системи АХ дозволяє кількісно оцінити чутливість холінорецепторів серця щурів при моделюванні серцевої та нейро-ендокринної патології.

Мета дослідження

На основі власних експериментальних досліджень і узагальнених даних наукової літератури описати методику визначення чутливості міокарда щурів до екзогенного АХ та інтерпретувати зміни показників, отриманих при моделюванні дифузного кардіосклерозу (ДКС) та гіпотиреозу.

Матеріал і методи

Досліди провели на 48 статевозрілих білих нелінійних щурах різної статі масою 190-250 г та 43 статевонезрілих білих щурах-самцях масою 80-120 г у віці 1,5-2,0 місяці, яких утримували на стандартному раціоні віварію.

Методика визначення чутливості серця щурів до екзогенного АХ полягає в тому, що тваринам, які знаходилися під тіопенталовим наркозом (інтраперитонеальне введення натрію тіопенталу в дозі 40 мг/кг), налагоджували запис ЕКГ, реєстрували вихідні дані. Хірургічним шляхом здійснювали доступ до зовнішньої яремної вени, в яку вводили струминно в напрямку до серця розчин ацетилхоліну хлориду („Мосмедпрепараты", Росія), приготовлений на основі 0,9 % розчину натрію хлориду з розрахунку 50 мкг/кг маси [2] в об'ємі не більше 0,5 мл. Здійснювали запис ЕКГ із моменту введення АХ і продовжували реєстрацію до зникнення негативного хронотропного ефекту (відновлення серцевого ритму на ЕКГ). Хронотропний ефект проявляється у зміні інтервалів R-R. Негативний хронотропний ефект оцінювали за показниками інтенсивності та тривалості брадикардії. Інтенсивність брадикардії (ІБ) обчислювали за формулою: ІБ=R-Rмакс/R-Rвих, де R-Rвих – середнє значення інтервалу R-R на ЕКГ до введення АХ, R-Rмакс – максимальне значення R-R після введення АХ. Тривалість брадикардії (ТБ) дорівнювала часовому відрізку (в секундах) між появою та зникненням негативного хронотропного ефекту.

Використовуючи дану методику, провели дослідження реакції серця щурів на екзогенний АХ у динаміці ДКС [3] та мерказолілового гіпотиреозу [4].

Всі експерименти та евтаназію тварин проводили з дотриманням „Загальних етичних принципів експериментів на тваринах", ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ 2001) [5]. Результати оброблено парамет-

© Г.С. Сатурська, Н.Я. Потіха, В.Є. Пелих, 2012

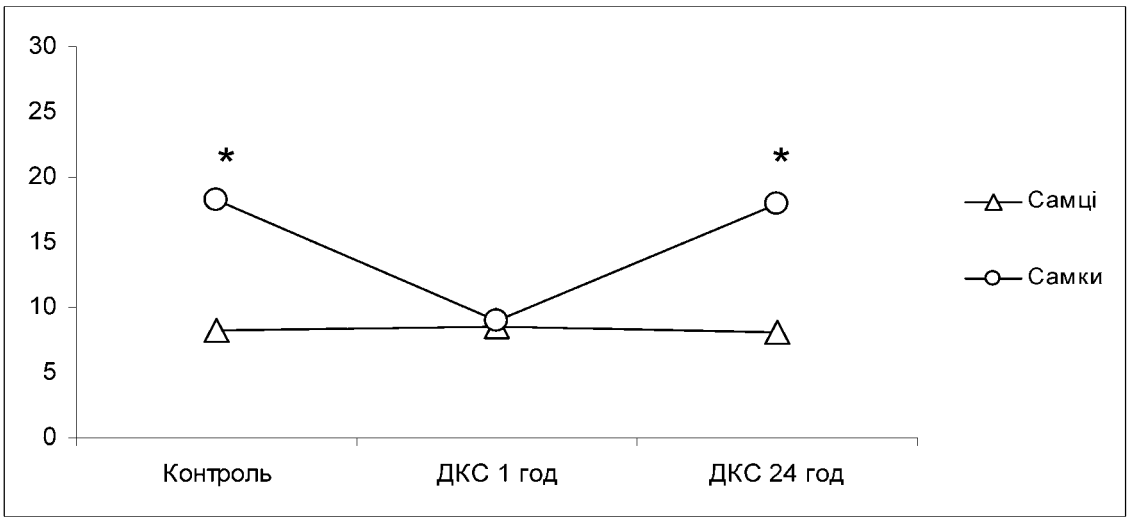

Рис. 1. Інтенсивність брадикардії при введенні ацетилхоліну у самців і самок щурів в умовах розвитку дифузного кардіосклерозу (ДКС).
Примітка. * – достовірна відмінність показників порівнюваних груп тварин

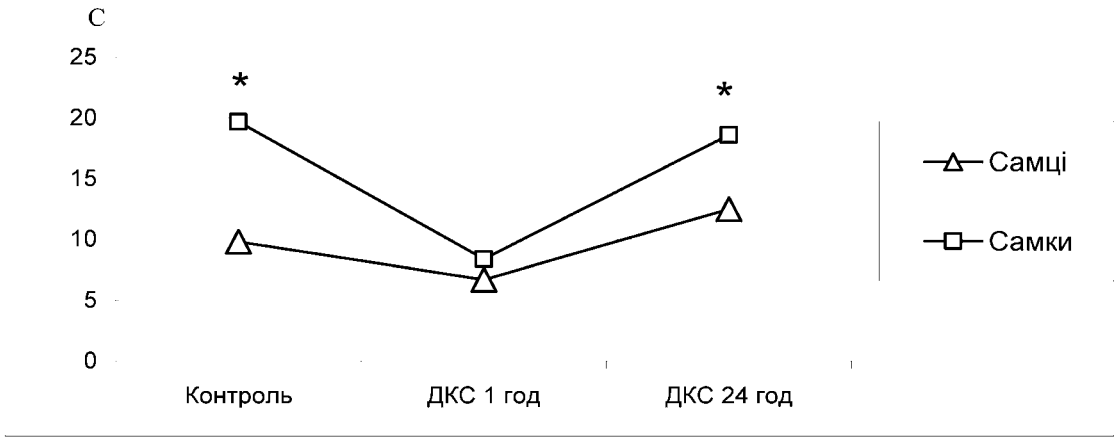

Рис. 2. Тривалість брадикардії при введенні ацетилхоліну у самців і самок щурів в умовах розвитку розвитку дифузного кардіосклерозу.
Примітка. * – достовірна відмінність показників порівнюваних груп тварин

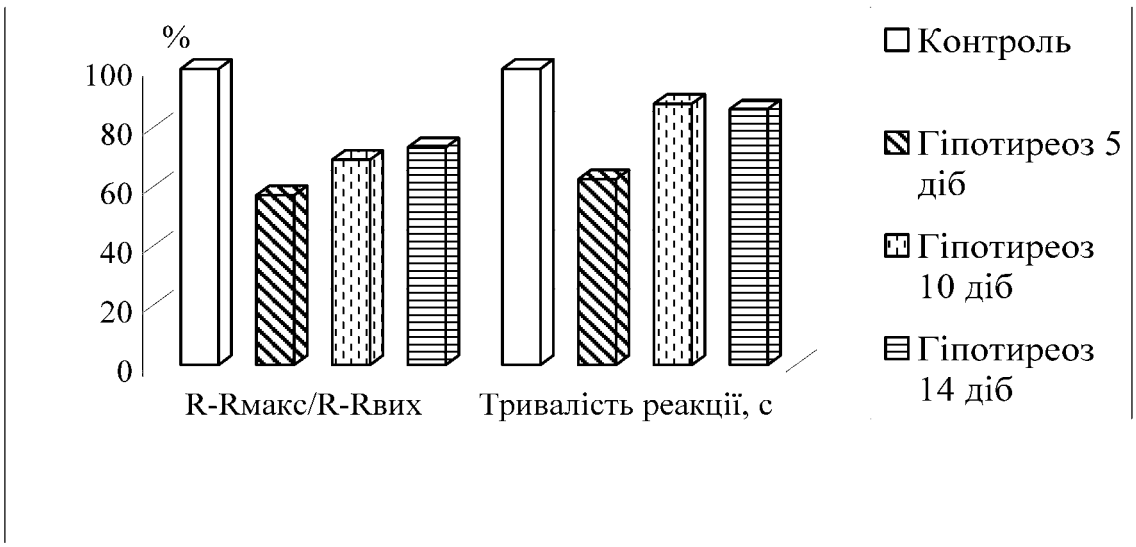

Рис. 3. Зміни негативно-хронотропних ефектів екзогенного ацетилхоліну в динаміці експериментального гіпотиреозу (за 100 % взято значення показників у контрольних тварин)

ричними методами варіаційної статистики з визначенням t-критерію Стьюдента.

Обговорення результатів дослідження

На етапі експериментів із моделюванням дифузного кардіосклерозу у тварин контрольних груп реакція серця на внутрішньовенне введення АХ показала, що ІБ у контрольних самок щурів була більшою у 2,2 раза ($p<0,01$), ніж у самців (рис. 1), а ТБ переважала аналогічний показник самців у 2,0 раза ($p<0,001$) (рис. 2). Це вказує на більшу холінореактивність серця самок, а саме – більшу чутливість холінорецепторів постсинаптичного відділу пейсмекерів синусового вузла у самок щурів.

У ранньому періоді розвитку ДКС у самців і самок щурів виявили наступні зміни досліджуваних показників. У групі самців ІБ, що виникала при внутрішньовенному введенні АХ, зазнавала незначних коливань і достовірно не відрізнялася від аналогічного показника в контрольних тварин на обох етапах спостереження (рис. 1). У самок на 1 год ДКС спостерігали зменшення ІБ у 2,0 раза ($p<0,001$) та подальше зростання до величини інтактних особин на 24 год ДКС. ТБ у самців на 1 год ДКС зменшилася на 31,6 % ($p<0,05$), а на 24 год ДКС достовірно не відрізнялася від показника інтактних самців (рис. 2). У самок спостерігали аналогічну, але більш інтенсивну динаміку ТБ, зокрема, на 1 год ДКС зменшення становило 2,3 раза ($p<0,001$), на 24 год експерименту відновлення до величини вихідного показника.

У цілому можна узагальнити, що моделювання кардіосклеротичного процесу супроводжується активною перебудовою функціональної здатності холінорецепторів серця у ранньому періоді розвитку модельованої патології. Виявлена статева відмінність негативно-хронотропних реакцій на введення АХ могла бути зумовлена більшою чутливістю холінорецепторів постсинаптичного відділу пейсмекерів синусового вузла у самок щурів, що узгоджується з даними науковців, які досліджували статеві відмінності перебігу серцевої патології [7].

Аналіз результатів досліджень чутливості серця щурів до екзогенного АХ при мерказоліловому гіпотиреозі показав, що внутрішньовенне введення АХ контрольним тваринам також закономірно викликало сповільнення ритму, інтенсивність якого коливалася в межах 3,90-11,45, а тривалість – в межах 7,58-18,50 с. У тварин з гіпотиреозом негативно-хронотропні реакції серця на АХ виявилися меншими (рис. 3). Найбільш помітне ослаблення ацетилхолінових ефектів відмічалося на 5-ту добу гіпотиреозу. Інтенсивність брадикардії у цих тварин зменшилася в середньому на 42,7 % ($p<0,02$). Подібно змінювалася її тривалість. Особливо чітко це проявилося на 5-ту добу гіпотиреозу, коли середня тривалість реакцій складала лише 62,7 % від показника контрольних тварин ($p<0,02$).

Отже, гіпотиреоз супроводжувався пригніченням реакційної здатності холінорецепторів пейсмекерних клітин. Виявлену десенситизацію холінорецепторів щодо медіатора в умовах гіпотиреозу можна розцінювати як механізм пристосування, спрямований на захист міоцитів провідної системи серця від дії великої кількості ендогенного АХ [4].

При інтерпретації результатів, отриманих за вказаною методикою, не слід забувати, що на показники ІБ і ТБ опосередковано впливає активність холінестрази в міокарді. Тому для більш глибшого аналізу чутливості постсинаптичних холінорецепторів доцільно використовувати поєднання даної методики з визначенням холінестеразної активності міокарда.

Висновки

1. Наведено точну та інформативну методику визначення чутливості серця щурів до екзогенного ацетилхоліну.

2. У експерименті з моделюванням дифузного кардіосклерозу за даною методикою виявлено статеву відмінність негативно-хронотропних реакцій на введення АХ, яка зумовлена більшою чутливістю холінорецепторів постсинаптичного відділу пейсмекерів синусового вузла у статевозрілих самок щурів.

3. Визначення чутливості серця щурів до екзогенного ацетилхоліну при мерказоліловому гіпотиреозі супроводжується пригніченням реакційної здатності холінорецепторів пейсмекерних клітин статевонезрілих щурів.

4. Дослідження холінергічних процесів за описаною методикою створює додаткові можливості кількісної оцінки особливостей холінергічного контролю серцевої діяльності при вивченні серцевої та нейро-ендокринної патології.

Перспективи подальших досліджень

Беручи до уваги результати, отримані за методикою визначення чутливості серця щурів до екзогенного ацетилхоліну, необхідно продовжувати подальші дослідження холінореактивності міокарда у самців і самок щурів в умовах експериментальних моделей, а також доповнювати дослідження холінореактивності іншими методиками, що дозволить створити цілісне уявлення про патогенез модельованої патології.

Література. 1.Файфура В. В., Потіха Н. Я. Вегетативні регуляторні впливи на серце при експериментальному гіпотиреозі // Проблеми діагностики і лікування ендокринної патології та її ускладнень у осіб, які постраждали внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС: Вибрані матеріали симпозіуму 17-18 березня 2005 року. – Київ, 2005. – С. 72. 2.Хара М. Р. Роль холінергічної системи в патогенезі адреналінової міокардіодистрофії у тварин різної статі // Автореф. дис…. докт. мед. наук. – Тернопіль, 2006. – 32 с. 3.Пат. 66297 Україна, МПК G 09 B 23/28. Спосіб моделювання дифузного кардіосклерозу / Хара М. Р., Боднар Я. Я., Сатурська Г. С., Пелих В. Є.; заявник і патентовласник Терн. держ. мед. університет ім. І.Я. Горбачевського. – № u 2011 08088 ; заявл. 29.06.11 ; опубл. 26.12.11, Бюл. № 24. 4.Потіха Н. Я. Холінергічна регуляція серця у статевонезрілих щурів з експериментальним гіпотиреозом // Автореф. дис…. канд. мед. наук – Тернопіль, 2006. – 20 с. 5.Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринологія. – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 142 – 145. 6.Lerebours G. Sinus rhythm: mechanisms and function / G. Lerebours // Med. Sci. – 2007. – Vol. 23, № 6 – 7. – P. 657 – 662. 7.Sex steroids and heart rate variability in men with coronary artery disease after myocardial infarction / J. K. Wranicz, M. Rosiak, I. Cygankiewicz [et al.] // Pol. Arch. Med. Wewn. – 2003. – Vol. 109, № 2. – P. 157–163.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ СЕРДЦА КРЫС К ЭКЗОГЕННОМУ АЦЕТИЛХОЛИНУ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ СЕРДЕЧНОЙ И НЕЙРО-ЭНДОКРИННОЙ ПАТОЛОГИИ

А.С. Сатурская, Н.Я. Потиха, В.Е. Пелих

Резюме. В статье описан метод определения чувствительности сердца крыс к экзогенному ацетилхолину на основании обобщения научных данных и собственного опыта, приобретенного при экспериментальных исследованиях холинореактивности сердца в условиях моделирования сердечной и нейро-эндокринной патологии. В экспериментах на крысах изучали способность сердца реагировать на холинергические стимулы при развитии диффузного кардиосклероза и гипотиреоза.

Ключевые слова: сердце, ацетилхолин, холинорецепторы, диффузный кардиосклероз, гипотиреоз.

SENSITIVITY DETERMINATION OF RAT'S HEART TO EXOGENOUS ACETYLCHOLINE IN MODELING CARDIAC AND NEURO-ENDOCRINE PATHOLOGY

H.S. Saturska, N.Ya. Potikha, V.Ye. Pelykh

Abstract. The article describes the method for determining sensitivity of rat's heart to exogenous acetylcholine on the basis of scientific data and own experience, gained in experimental studies of the heart cholinereactivity under conditions of modeling cardiac and neuro-endocrine pathology. The ability of the heart to respond to cholinergic stimuli in the development of diffuse cardiosclerosis and hypothyroidism was studied in experiments on rats.

Key words: heart, acetylcholine, receptors for acetylcholine, diffuse cardiosclerosis, hypothyroidism.

I.Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University (Ternopil)

Clin. and experim. pathol.- 2012.- Vol.11, №2(40).-P.133-136.

Надійшла до редакції 25.05.2012
Рецензент – проф. І.І.Заморський
© Г.С. Сатурська, Н.Я. Потіха, В.Є. Пелих, 2012

УДК 612.12–008.331.1+616.379–008.64]:612.141:577.3

І. В. Ситіна

Харківський національний медичний університет

ХАРАКТЕРИСТИКА ЦИРКАДНОГО РИТМУ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

Ключові слова: *гіпертонічна хвороба, цукровий діабет 2-го типу, добове моніторування артеріального тиску, циркадний ритм.*

Резюме. *Обстежено 83 особи, віком від 35 до 74 років, розподілених на 3групи: основна (n – 53) – хворі на гіпертонічну хворобу, що асоційована з цукровим діабетом 2-го типу, порівняння (n – 20) – хворі на гіпертонічну хворобу, та контрольна група (n–10). Усім було проведено добове моніторування АТ. При аналізі даних виявлено, що порушення добового профілю мали 71,7% хворих з поєднаною патологією, за рахунок осіб з феноменом non–dippers та over–dipper, та спостерігалася вірогідна різниця характеристики АТ, за всі проміжки доби в порівнянні з хворими на ГХ.*

Вступ

Зростаюча поширеність серцево–судинних захворювань – одна із найважливіших медико–соціальних проблем у світі. Серцево–судинні захворювання посідають перше місце в структурі захворюваності та смертності. Згідно з статистичними даними в Україні у 2010 році кожна третя особа віком від 18 до 65 років мала підвищений АТ, близько 30% з них не знали про свій стан і лише половина з усіх хворих дотримується рекомендацій лікаря [1].

Підвищений рівень артеріального тиску (АТ) є важливим, але не єдиним фактором, що визначає прогноз та розвиток ускладнень гіпертонічної хвороби (ГХ). При дослідженні ГХ важливо враховувати варіабельність артеріального тиску, особливості циркадного ритму, добового індексу артеріального тиску, що можливо здійснити за допомогою добового моніторування. Встановлено, що ранкове підвищення АТ є найбільш критичним періодом в добовій динаміці артеріального тиску. За даними Фремінгемського дослідження, ранковий час вважається часом максимального ризику виникнення раптової коронарної смерті (близько 70%) [2], зумовлює підвищення ризику виникнення інфаркту міокарда, й мозкового інсульту. Ступінь нічного зниження АТ відображає добовий індекс. У більшості людей коливання артеріального тиску мають двофазний ритм, для якого характерно нічне зниження артеріального тиску, яке може варіювати за величиною, залежно від індивідуальних особливостей. Вираженість двофазного ритму АТ у хворих з АГ оцінюється за перепадом «день–ніч». Більшість науковців вважає, що дослідження та зміни артеріального тиску у нічний час є більш важливими та інформативними, ніж артеріальний тиск у денний час, для прогнозу розвитку кардіоваскулярних ускладнень, та фатальних подій [3]. При проведенні Dublin Outcome Study, було виявлено, що при підвищенні у нічний час систолічного артеріального тиску на 10 мм.рт.ст. ризик смертності збільшився на 21%. Одним із факторів ризику, що значно погіршує перебіг гіпертонічної хвороби є цукровий діабет (ЦД), який останнім часом відзначається значним зростанням, та набуває характеру неінфекційної епідемії. ЦД 2-го типу однаковою мірою є фактором ризику кардіоваскулярних захворювань як у жінок, так і в чоловіків. Смертність у групі хворих на ЦД 2-го типу вища – у 60% відсотках це кардіоваскулярні, в 10% – цереброваскулярні події [4].

Внаслідок поєднання ГХ та ЦД 2-го типу посилюється дисфункція ендо-телію, виникають мікро – і макросудинні ускладнення, значно підвищується АТ, розвиваються гіпертрофія міокарда, ішемія та серцева недостатність. Приєднання через деякий час від початку хвороби діабетичної нефропатії – посилює підвищення АТ, замикаючи хибне коло.

Мета дослідження

Вивчити особливості циркадного ритму та характеристики АТ упродовж доби у хворих на ГХ, що асоційована з ЦД 2 типу.

Матеріал і методи

У дослідженні брало участь 83 особи, віком від 35 до 74 років, розподілених на 3групи. Основну групу склали 53 хворих на ГХ асоційовану з ЦД 2 типу: 14 – чоловіків, середній вік – 57,7±7,9 років, тривалість ГХ – 9,8±6,2 років,

© *І. В. Ситіна, 2012*

тривалість цукрового діабету – 5,9±4,9 років, 40 жінок – середній вік 58,2 ± 9,1 років, тривалість ГХ – 9,6 ± 5,2 років, цукрового діабету – 4,7 ± 2,5 років. Група порівняння становила 22 хворих на ГХ – 12 жінок, віком 61 ± 5,2 років, з тривалістю ГХ – 6,1 ± 2,9 років, та 10 чоловіків віком 56,5 ± 6,2 років, тривалість ГХ становила – 6 ± 1,8 років. Група контролю представлена 10 практично здоровими особами (5 жінок та 5 чоловіків), середній вік яких склав 53,8 ± 10,2 роки.

Верифікацію діагнозу, визначення стадії і ступеня АГ проведено згідно з критеріями, рекомендованими у 2009 році Європейським товариством гіпертензії (ESH) / Європейським товариством кардіологів (ESC), та рекомендаціями Української асоціації кардіологів (2008) . Діагноз ЦД 2-го типу було встановлено на підставі критеріїв International Diabetes Federation (IDF) – 2005. Критеріями виключення були наявність симптоматичної АГ, ЦД 1-го типу, декомпенсованого ЦД 2-го типу, а також наявність хронічних та гострих запальних процесів, онкологічних захворювань, наявність інших ендокринологічних хвороб, гострий коронарний синдром та ліво або правошлуночкова недостатність.

Усім хворим проводили антропометричні дослідження, з вимірюванням зросту, маси тіла, обчисленням індексу маси тіла (ІМТ): ІМТ(кг/м^2) = маса тіла (кг) / зріст^2 (м^2), при результаті більше 25 кг/м^2 – хворі вважалися з надмірною масою.

Стан вуглеводного обміну оцінювали в сироватці крові, натщесерце, за допомогою визначення глюкози – глюкозооксидазним методом, глікозильованного гемоглобіну (HbA1c) – як критерію довгострокового глікемічного контролю, за допомогою реакції з тіобарбітуровою кислотою. Рівень інсуліну визначали за допомогою імуноферментного аналізу з використанням набору Insulin Elisa (Німеччина) на апараті Fax Sturt (США). Інсулінорезистентність (ІР) оцінювали згідно з результатами HOMA (Homeostasis Model Assessment Insulin Resistens) = рівень глюкози натще (ммоль/л) / рівень інсуліну натще (мкОд/мл) / 22,5. ІР вважали достовірною при значенні HOMA >2,77 ум.од.

Дослідження артеріального тиску (АТ) проводили за допомогою моніторування його упродовж доби, апаратом ТМ 2421 (фірми "A&D" – Японія). Вимірювання АТ проводили після інструктажу пацієнта, на не домінуючий руці у звичайному режимі фізичної активності, кожні 15 хвилин у денний час з 7 до 23 години, та через 30 хвилин у нічний час, з 23 до 7 години [5,6]. Дослідження бралось до розрахунків, при наявності не менш ніж 85% вірогідних результатів. Аналізувалися наступні показники: середні значення систолічного АТ(САТ), діастолічного АТ (ДАТ), частота серцевих скорочень (ЧСС), варіабельність (Вар.) САТ і ДАТ, швидкість вранішнього підвищення АТ. За ступенем зниження САТ у нічний час характеризували циркадний ритм: пацієнти з достатнім зниженням (на 10 – 20%) класифікувались як "dippers", при не достатньому зниженні (< 10%) – "non – dippers", "over–dipper" вважали при надмірному зниженні (> 20%), при наявності нічної гіпертензії відносили до "night–peakers".

Для статистичної обробки даних використовувався пакет програм обробки даних загального призначення Statistica for Windows версії 6.0. На першому етапі розрахунку були отримані дискриптивні (описові) статистики для показників, вимірюваних у кількісній шкалі. Результати наведені як M±sm, де M – середнє значення показника, а sm – стандартне відхилення. Для визначення розходжень між групами застосовувся критерій Манна–Уітні. Корреляційний аналіз проводився за допомогою критерію Spearman. Відмінності вважали статистично значимими при p<0,05.

Обговорення результатів дослідження

При аналізі антропометричних даних групи хворих достовірно не різнилися за зростом, але виявилась вірогідна різниця між масою тіла, а також ІМТ. Середня вага у хворих на ГХ та ЦД 2-го типу становила 87.9±14,2 кг, в групі на ГХ 81,5±11,5 кг (p < 0,01), ІМТ 32±4,4 кг/м^2 та 29,4±4,0 кг/м2 (p<0,02). При оцінці розподілу жирової тканини виявлено переважання абдомінального типу ожиріння згідно з критеріями IDF (2005), характерно, що за показниками ОТ (основна група 104,8±14,7 см і група порівняння 95,3±10,3 см) та ОС (111,5±11,6 см та 105,4±10,9 см відповідно) відзначалася достовірна розбіжність між групами (p<0,05).

Характеристика вуглеводного обміну: у основній групі рівень глюкози натще в сироватці крові склав–11,7 ± 4,9 ммоль/л, гликозильованого гемоглобіну (як маркера довгострокового глікемічного контролю) – 8,4 ± 2,99%, що достовірно відрізняється з групою хворих на ГХ (p<0,05). Показники вуглеводного обміну в групі порівняння не виходять за межі рекомендованих величин – рівень глюкози натще в сироватці крові – 5,7 ± 1,2 ммоль/л, гликозильованого гемоглобіну–5,9 ± 1,8%. Рівень інсуліну характеризувався стабільним зростанням з максимальними значеннями в групі з поєднаною патологією – 25,6 ± 10,7 мкОд/мл, в групі хворих на ГХ рівень інсуліну не перевищував нормативних величин – 17,2 ± 8,9 мкОд/мл, але спостерігалася достовірна тенденція до зростання в порівнянні з групою контролю –

Таблиця 1

Значення варіабельності АТ, у досліджуваних групах

Показник	контроль n=10	Хворі на ГХ n= 20	Хворі на ГХ та ЦД 2 типу n= 53
Вар.САТ (середньодобова)	7,2±1,1	13,3±2,3	15,4±3,5
Вар.ДАТ (середньодобова)	5,8±1,04	9,6±1,7	9,6±1,7
Вар.САТ (д)	6,9±1,03	14,5±2,3	16,09±3,7
Вар.ДАТ (д)	6,07±1,2	10,1±1,6	9,9±1,9
Вар. САТ (н)	7,7±2,1	10,9±4,4	12,2±4,3
Вар. ДАТ (н)	4,7±1,01	7,0±3,01	7,9±2,2

Таблиця 2

Середні показники швидкості вранішнього підвищення АТ у досліджуваних групах

показник	контроль n=10	Хворі на ГХ n= 20	Хворі на ГХ та ЦД 2 типу n= 53
швидкість вранішнього підвищення САТ (мм.рт.ст)	9,3±4,4	14,8±6,5	18,28±18,5
швидкість вранішнього підвищення ДАТ (мм.рт.ст)	6,5±2,5	8,7±4,3	12,7±13,5

7,27±1,9 мкОд/мл ($p<0,05$). Індекс HOMA, що свідчить про наявність інсулінорезистентності, характеризувався аналогічною тенденцією і найвищим був у групі з поєднаною патологією – 13,7 ± 9,3 ум. од. і зростав у групі хворих на ГХ, у порівнянні з групою контролю до 4,4 ± 2,8 ум. од. за рахунок осіб з абдомінальним ожирінням, що знаходить підтвердження і в інших дослідженнях [7].

При проведені міжгрупового аналізу ДМАТ встановлено, що групи хворих вірогідно різнилися між собою за середньодобовими, денними, нічними показниками як САТ так і ДАТ. Найбільш достовірні відмінності спостерігались при оцінці рівня АТ. У групі хворих на ГХ та ЦД 2-го типу рівень середньодобового САТ (161,3±9,04 мм.рт.ст), денного (167,3±8,1 мм.рт.ст) і нічного (151,7±12,9 мм.рт.ст.) значно був підвищений і достовірно відрізнявся від значення у групі хворих на ГХ ($p<0,0001$), ($p<0,0006$), ($p<0,0003$) – відповідно. Параметри ДАТ характеризувалися зростанням рівня у групі хворих на поєднану патологію (середньодобовий ДАТ 87,9±4,3 мм.рт.ст та 83,3±5,8 мм.рт.ст., денний ДАТ 89,6±4,1мм.рт.ст. та 84,5±5,7 мм.рт.ст., нічний ДАТ 82,2±7,9 мм.рт.ст та 78,9±9,5 мм.рт.ст) та достовірно відрізнялись у всіх інтервалах виміру протягом доби ($p<0,05$), слід відзначити, що у нічний період рівень ДАТ у групі хворих на ГХ не перевищував нормативні значення, на відміну від групи хворих на ГХ та ЦД 2-го типу. The Ohasama study продемонструвало, що недостатнє зниження АТ у нічний час характеризується несприятливим прогнозом у відношенні кардіоваскулярних подій. При встановлені корелятивних зв'язків звертає на себе увагу чіткий взаємозв'язок середньодобового, денного, нічного САТ і ДАТ в групі хворих на ГХ та ЦД 2-го типу – з масою тіла (САТ – $R=0,4$, $p=0,001$; ДАТ – $R=0,3$, $p=0,01$), середньодобових і денних показників САТ з ІМТ ($R=0,3$, $p=0,03$), з ОТ ($R=0,3$, $p=0,01$), з індексом ОТ/ОС ($R=0,4$, $p=0,04$). При аналізі ДАТ виявлено також позитивні кореляційні зв'язки середньодобових значень ДАТ із HbA1c ($R=0,3$, $p<0,05$) та негативна з інсуліном ($R= – 0,3$, $p=0,02$), що можливо пояснити наявністю саме надмірної маси тіла та абдомінального ожиріння, яке сприяє підвищенню активності симпатичної нервової системи, тонусу судин та судинного опору, а також активації ренін – ангіотензин – альдостеронової системи, гіперінсулінемії та ІР.

Оцінка варіабельності, що характеризує коливання АТ упродовж доби, виявила в обох групах пограничні підвищені значення з тенденцією до зростання у групі хворих на ГХ, що асоційована з ЦД 2-го типу, але вірогідно обидві групи різнилися лише з групою контролю ($p<0,05$). (табл. 1). Численні дослідження, довели, що підвищення значення варіабельності АТ більше 15мм.рт.ст для САТ та 14мм.рт.ст у денний час і 12 мм.рт.ст у нічний для ДАТ – є незалежним та вагомим фактором розвитку кардіоваскулярних подій [8,9].

При вивчені групи хворих на ГХ та ЦД 2-го типу з підвищеною варіабельністю АТ, виявилося, що вони мали більш тривалий анамнез ГХ, та мали позитивний кореляційний зв'язок між середньодобовою і нічною варіабельністю САТ і ДАТ та ступенем підвищення АТ.

При проведені кореляційних зв'язків варіабельності АТ в основній групі виявлено чіткий позитивний зв'язок між варіабельністю САТ та

масою тіла (R=0,3, p=0,03) та ОС (R=0,3, p<0,05), що можливо пояснити зниженням відносного рівня активності симпатичної ланки регуляції серцево – судинної системи при ожирінні.

Як відомо, ранковий період вважається часом "серцево–судиних катастроф", що пов'язано з фізіологічною активацією симпатоадреналової та ренін – ангіотензин – альдостеронової систем, що призводить до підвищення тонуса судин, зниження фібринолітичних властивостей крові та активації агрегаційних властивостей тромбоцитів. В період з 4 до 10 години ранку відбувається підвищення АТ від нічних (мінімальних) значень до денного рівня, що деякими дослідниками розглядається як стартовий механізм розвитку ускладнень. Таким чином особливої актуальності набуває швидкість вранішнього підвищення АТ. При аналізі даної характеристики АТ спостерігається тенденція до зростання у групі хворих на ГХ та ЦД 2-го типу (табл. 2), але слід відзначити, що групи вірогідно відрізнялися лише з групою контролю (p<0,05).

Ступінь зниження АТ у нічний час характеризується добовим індексом (ДІ). Залежно від його показника виділяють наступні групи хворих: «Dipper» – пацієнти з нормальним (достатнім) зниженням АТ в нічні години (добовий індекс 10–20%); «Non–dipper» – пацієнти з недостатнім нічним падінням АТ (зниження менш 0–10%), виявляється у 15–20% хворих та асоціюється з великою частотою перенесеного інсульту, більш частим розвитком гіпертрофії міокарду лівого шлуночка, частотою та ступеню мікроальбумінурії [10,11]; «Over–dipper» – пацієнти з надмірним падінням тиску вночі (зниження АТ більше 20%), частіше спостерігаються гіпоперфузіоні ускладнення, зокрема високий ризик розвитку ішемічного інсульту чи тромбоемболії легеневої артерії, що особливо небезпечно при супутній коронарній патології та ураженні сонної артерії ; «Night–peaker» – особи з нічною гіпертензією, у яких показники АТ в нічний час перевищують денні і добовий індекс має негативні значення. Відсутність адекватного нічного зниження АТ є потужним незалежним чинником ризику смерті від серцево–судинних захворювань, асоціюється з підвищеним залученням в патологічний процес органів–мішеней.

При аналізі групи хворих на ГХ рівень ДІ АТ склав для САТ 4,7±8,8%, для ДАТ – 6,02±9,3%, у групі хворих на ГХ та ЦД 2-го типу – ДІ САТ – 9,04±7,3% , ДІ ДАТ – 8,08±7,8%, в цілому по групах показники відповідають недостатньому зниженню АТ у нічний період, тобто відображують порушення циркадного ритму АТ. Більш високі значення ДІ у основній групі, можливо пояснити більшим відсотком хворих, що мають циркадний ритм "over–dipper", в порівнянні з групою хворих на ГХ. Достовірні відмінності відзначалися лише з контрольною групою (p<0,05). Залежно від тривалості АГ у хворих на ГХ і ЦД 2 типу, виявилась тенденція до зменшення індексу ДІ АТ, з найменшими показниками у осіб з анамнезом ГХ понад 10 років. Так, при наявності ГХ до 5 років індекс ДІ САТ становив 11,9±7,8%, ДІ ДАТ – 11,3±7,2%, при тривалості ГХ від 5 до 10 років ДІ САТ – 9,9±7,2% , ДІ ДАТ – 8,7±9,5%, в групі хворих з анамнезом ГХ більше 10 років ДІ САТ – 7,9±6,9%, ДІ ДАТ – 6,4±6,6%.

На підставі аналізу індексу ДІ САТ, характеризувався циркадний ритм. Виявилося, що серед хворих із поєднаною патологію – 39,6% склали особи з недостатнім зниженням АТ у нічний час, тобто non–dippers, 28,3% – мали достатнє зниження (dippers) у 15,1% – спостерігалася нічна гіпертонія, та 16,9% мали надмірне зниження АТ у нічний час. Серед хворих на ГХ – 36,4% мали профіль non–dippers, у 36,4 % було достатнє зниження АТ, 22,7 % – мали нічну гіпертензію, та у 4,5% спостерігалося надмірне зниження АТ.

Тобто, у групі поєднаної патології, збільшується частка хворих з порушеним циркадним ритмом, та значно підвищується ризик виникнення кардіоваскулярних подій.

Висновки

Порушення добового профілю АТ виявлено у 71,7% хворих на гіпертонічну хворобу, що асоційована з цукровим діабетом 2-го типу.

Підвищений відсоток порушення циркадного ритму АТ в групі поєднаної патології спостерігається за рахунок збільшення осіб з феноменом non–dippers та over–dipper.

При добовому моніторуванні АТ у хворих на ГХ, що поєднана з ЦД 2-го типу, у всіх досліджуваних інтервалах (денний, нічний, середньодобовий) рівень АТ характеризується вірогідно підвищеними значеннями в порівнянні з хворими на ГХ.

Перспективи подальших досліджень

Вивчення індивідуальних параметрів АТ, при проведенні добового моніторування, особливо на тлі цукрового діабету, як додаткового фактору кардіоваскулярного ризику, надає можливість прогнозувати перебіг АГ, ураження органів – мішеней та розвиток кардіоваскулярних ускладнень. На основі отриманих даних можливе раціональне призначення ефективної антигіпертензивної терапії з наступним її контролем.

Література. 1. В.М.Коваленко. Регіональні особливості рівня здоров'я народу України : аналітично–статистичний посібник / В.М.Коваленко, В.М.Корнацький. — К.: Національний науковий центр « Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска », 2011. – 165 с. 2. Mancia G. Ambulatory Blood Pressure Monitoring and Organ Damage / Mancia G., Parati G. // Hypertension. — 2000. — №36. — P.894. 3. O'Brien Eoin. Sleepers versus nonsleepers, another twist to the dipper/ nondipper concept / O'Brien Eoin // Hypertension. — 2007. — № 49. — P.769— 770 4. Horowitz J. Metabolic manipulation in ischemic heart disease, a novel approach to treatment / Horowitz J., Frenneaux M // Eur. Heart J. — 2004. — №25(8). — P.634— 641 5. Consensus document on non– invasive ambulatory blood pressure monitoring. The Scientific Committee [Review] // J Hypertens. — 1990. — №8(6). – P.135— 140. 6. O'Brien E. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement / O'Brien E., Asmar R. , Beilin L. [et al.] // Journal of Hypertension. — 2003. — № 21. — P. 821–848 7. Т.М. Амбросова. Метаболічні порушення і дисбаланс адипокінів у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від ступеня ожиріння / Т.М. Амбросова// Медицина сьогодні і завтра. — 2010. — № 2–3 — С. 47–48 8. Kikuya M. Prognostic significance of blood pressure and heart rate varisbilities: the Ohasama Study/ Kikuya M, Hozava A, Ohokubo T [et al.] // Hypertension. — 2000. — № 36. — P. 901–906. 9. Sega R. Blood pressure variability and organ damage in a general population: results from the PAMELA Study/ Sega R, Corrao G, Bombelli M [et al.] //Hypertension. — 2002. — № 39. — P.710–714. 10. Kario K. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensive. / Kario K, Pickering TG, Matsuo T [et al.] //Hypertension. – 2001.— №. 38 (4). — P.852–857. 11. O'Brien E. Use and interpretation of ambulatory blood pressure monitoring: recommendations of the British Hypertension Society / O'Brien E, Coats A, Owens P. [et al.]// BMJ.— 2000.— № 320. — P.1128— 1134.

ХАРАКТЕРИСТИКА ЦИРКАДНОГО РИТМА АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

И. В. Сытина

Резюме. Обследованы 83 человека, от 35 до 74 лет, разделенных на 3 группы: основная (n — 53) – больные гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа, сравнения (n – 20) – больные с гипертонической болезнью и контрольная группа (n – 10). Всем было проведено суточное мониторирование артериального давления. При анализе данных выявлено, что нарушение суточного профиля было у 71,7% больных с сочетанной патологией, за счет пациентов с феноменом non— dippers и over— dipper, а также отмечены достоверные расхождения характеристики артериального давления, за весь временной интервал наблюдения.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2-го типа, суточное мониторирования артериального давления, циркадный ритм.

UDC 612.12–008.331.1+616.379–008.64]:612.141:577.3

CHARACTERISTICS OF ARTERIAL PRESSURE CIRCADIAN RHYTHM IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

I. V. Sytina

The aim of the research. To investigate the circadian rhythm and arterial pressure peculiarities during the day in patients with essential hypertension (EH) in combination with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

Methods. 83 patients were examined: 53 — with a combined pathology (EH and T2DM), 14 men mean of the average age of 57,7 ± 7,9 years, 40 women — the average age of 58,2 ± 9,1. 22 — with EH and 12 women, age 61 ± 5,2 years, 10 men — 56,5 ± 6,2 years, and 10 healthy men whose average age was 53,8 ± 10,2 years (control group). Anthropometric measurements, study of carbohydrate metabolism and the circadian blood pressure (BP) were conducted.

Results and conclusions. A Group of patients of a combined pathology was with overweight 87.9 ± 14,2 kg and had an increased BMI 32 ± 4,4 kg/m2 and was characterized by abdominal type of obesity. Glucose levels 11,7 ± 4,9 mmol / l and glycosylated hemoglobin 8,4 ± 2,99%, in the serum of patients with comorbidity were significantly different from patients with EH (P <0.05). HOMA insulin resistance index was max in patients with EH and T2DM 13,7 ± 9,3, and increased in patients with essential hypertension (4,4 ± 2,8) compared with controls (1,5 ± 04), because of persons with abdominal obesity. BP monitoring in patients with combined pathology and blood pressure was significantly higher (at all time intervals: day, night, average) and was characterized by a tendency to increased variability, 71.7% of patients had a deranges of the circadian rhythm, mainly due to the non— dipper, and over— dipper phenomenon.

Key words: arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, ambulatory blood pressure monitoring, circadian rhythm of blood pressure.

Kharkov National Medical University
61022, Kharkov, Lenin av., 4
ssa-@ukr.net

Clin. and experim. pathol.- 2012.- Vol.11, №2(40).-P.137-141.

Надійшла до редакції 25.05.2012
Рецензент – проф. Т.О.Ілащук
© І. В. Ситіна, 2012

УДК 616-071+616.155.16

Н.В.Скрипник

ВДНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ГЛІКОВАНОГО ГЕМОГЛОБІНУ В КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Ключові слова: *глікований гемоглобін, інсулінорезистентність, метаболічний синдром, цукровий діабет.*

Резюме. *З метою визначення ролі глікованого гемоглобіну (HbA1c) у клініко-патогенетичній оцінці перебігу метаболічного синдрому (МС) залежно від типу інсулінемії обстежено 235 хворих із МС, серед них 67 хворих без цукрового діабету (ЦД) та 168 хворих із ЦД 2 типу (ЦД 2). Встановлено, що у хворих із МС рівень HbA1c збільшується по мірі формування інсулінорезистентності (ІР). Рівень глюкози та ендогенного інсуліну (ЕІ) в крові зростає із збільшенням рівня HbA1c. Порушення глюкозного гомеостазу частіше виявляється при рівнях HbA1c > 6,5%. Між показниками натщесерцевої глікемії, гіперінсулінемії, HbA1c та показником інсулінорезистентності (ІР) HOMA IR існує пряма лінійна залежність та зворотна лінійна залежність індексу Caro від ступеня ІР, ЦД типу 2 та ожиріння.*

Вступ

Пріоритетним завданням внутрішньої медицини є розробка доступних й інформативних лабораторно-клінічних методів, які дозволять своєчасно діагностувати латентні форми хронічного захворювання, знизити ризик розвитку ускладнень і значно заощадити кошти на лікування таких хворих. На даний час основним показником оцінки глюкозного гомеостазу вважається показник рівня глікованого гемоглобіну (HbA1, де Hb – гемоглобін, A1 – приєднана глюкоза) в крові [3].

Показник HbA1 почав вивчатися в останні 50 років. Відомо, що фракція HbA1 складається з трьох компонентів: a + b + c [5]. Підгрупи HbA1a та HbA1b в крові становлять лише 2%, а 98% приходиться на підгрупу HbA1c. Гемоглобін A1c був вперше виділений з інших форм гемоглобіну Huisman і Meyering в 1958 році. Samuel Rahbar et al. (1969) вперше описали збільшення HbA1c при ЦД. Реакція утворення HbA1c була описана Bunn et al. в 1975 році. Використання показника HbA1c для моніторингу ступеня контролю метаболізму глюкози у хворих на ЦД запропонували Anthony Cerami et al. в 1976 році. У клінічній практиці на Прикарпатті Бабенко Г.О. та учні вперше застосували визначення HbA1c для діагностики тяжкості перебігу ЦД 2 у 1992 році [2].

Показник HbA1c відображує гіперглікемію, що мала місце протягом періоду життя еритроцитів – до 120 діб. Кожен еритроцит містить близько 270 мільйонів молекул гемоглобіну, які в ході повільної неферментативної реакції глікування з'єднуються з глюкозою в плазмі крові. Чим більше глюкози міститься в крові, тим більше HbA1c накопичується в еритроцитах. У крові циркулюють еритроцити різного віку. Тому для усередненої характеристики рівня глюкози в крові орієнтуються на півперіод життя еритроцитів – 60 діб. На рівень HbA1c найбільший вплив мають останні 30 днів перед узяттям аналізу крові. Близько 50% величини HbA1c утворюється за цей період [5].

Процес глікування незворотній і його швидкість пропорційна рівню глікемії. Нормальними вважаються рівні HbA1c в межах 4% – 5,9% від загального показника гемоглобіну в крові. Міжнародна діабетологічна федерація (2005) рекомендує утримувати рівень HbA1c нижче 6,5%. У хворих на ЦД рівень HbA1c може бути підвищений у 2-3 рази. Якщо значення HbA1c перевищує 8%, то ЦД контролюється незадовільно і слід змінити терапію. Нормалізація рівня HbA1c в крові відбувається на 4-6 тиждень після досягнення нормального рівня глюкози. Тому хворим на ЦД рекомендується проводити дослідження рівня HbA1c не менше ніж 1 раз у квартал [3].

Рівень HbA1c не залежить від часу доби, фізичних навантажень, прийому їжі, призначених ліків, емоційного стану пацієнта. На показник HbAlc можуть впливати додаткові фактори, такі як анемія, гіпоглікемія, кровотечі, переливання крові, гемоліз еритроцитів, уремія, ВІЛ-інфекція. Помилково занижені показники тесту відмічаються при станах, що викликають скорочення середнього "віку" еритроцитів, після гострої крововтрати, при гемолітичній анемії [5].

© *Н.В.Скрипник, 2012*

Основою формування МС є ІР, яка запускає каскад метаболічних порушень і призводить до появи тяжких серцево-судинних ускладнень [1]. Проте, залишається недостатньо вивченим питання про взаємозв'язок між рівнем HbAlc в крові та ступенем ІР у хворих на МС без та із ЦД 2 типу.

Мета дослідження

Визначити роль HbA1c у клініко-патогенетичній оцінці перебігу МС у хворих без та із ЦД 2 типу залежно від типу інсулінемії.

Матеріал і методи

Обстежено 235 хворих на МС, серед них 67 хворих (17 чоловіки, 50 жінки) із МС без ЦД, середній вік (61±10) роки та 168 хворих на ЦД 2 (чоловіків – 56, жінок – 112), середній вік (52±10) роки. Наявність МС визначали за критеріями ATP III (2001) [6].

Методи дослідження включали загальноприйняте клінічне обстеження, визначення обводу талії (ОТ) (см), індексу маси тіла (ІМТ). Обвід талії вважали нормальним, якщо він не перевищувала 88 см у жінок і 102 см у чоловіків. Індекс маси тіла трактували як нормальний при показнику в межах 18,5-25 кг/м^2, надлишкова маса тіла при ІМТ – 25-30 кг/м^2, ожиріння при ІМТ – > 30 кг/м^2 [4, 7].

У хворих без ЦД проводили пероральний глюкозо-толерантний тест (ПГТТ) за ВООЗ (1999) з паралельним визначенням рівня глюкози та ЕІ в плазмі крові до та через 2 години після навантаження 75 г глюкози. Результати ПГТТ оцінювали за наступними критеріями: норма – глюкоза капілярної крові натще < 5,6 ммоль/л, через 2 год після навантаження < 7,8 ммоль/л; порушення толерантності до глюкози – глюкоза натще > 5,6 < 7,0 ммоль/л, через 2 години після навантаження – > 7,8 <11,1 ммоль/л; ЦД – глюкоза натще > 7,0 ммоль/л і після навантаження > 11,1 ммоль/л відповідно.

У хворих на ЦД 2 проводилось визначення глюкози натще та постпрандіальної глікемії (через 2 години після прийому їжі). Глюкоза визначалась глюкозооксидазним методом за допомогою апарату "Екзан".

Визначення концентрації ендогенного інсуліну (ЕІ) проводилось методом імуноферментного аналізу в імунологічній лабораторії Івано-Франківської обласної клінічної лікарні з використанням аналізатора "Stat Fax " 303" та набору реактивів DRG (USA).

Глікований гемоглобін визначали хроматографічним методом за допомогою тест-системи (повністю автоматизованого аналізатора) для визначення вмісту гемоглобіну D-10™ компанії «Bio-Rad» (USA) за методом катіонообмінної хроматографії низького тиску (апарат DiaSTAT, Biotechlab). Одиниці виміру – відсотки (%) від загальної кількості гемоглобіну. Референтні значення HbA1c у межах 4,5 - 6,5% від загального вмісту гемоглобіну.

За рівнем ЕІ хворі без ЦД 2 були розділені на 3 групи. У 1 групу включено 25 хворих із нормальним натще та після навантаження глюкозою рівнем ЕІ, в 2 групу – 15 хворих з реактивною гіперінсулінемією, в 3 групу – 27 хворих із спонтанною гіперінсулінемією та порушеною толерантністю до глюкози.

У хворих на ЦД 2 захворювання вважали компенсованим, якщо глікемія натще становила 5,0-6,0 ммоль/л, постпрандіальна глікемія – 7,5-8,0 ммоль/л за відсутності глюкози у сечі, рівень HbA1c менше ніж 7,0%.

ЦД вважали субкомпенсованим при глікемії натще в межах 6,1-6,5 ммоль/л, через 2 години після прийому їжі – 8,1-9,0 ммоль/л, рівень HbA1c – 7,1-7,5%.

ЦД вважали декомпенсованим при глікемії натще > 6,5 ммоль/л, через 2 години після прийому їжі >9,0 ммоль/л, рівень HbA1c >7,5 % [1].

Ступінь інсулінорезистентності (ІР) встановлювали за величиною обводу талії (ОТ) та за індексами ІР, зокрема, за індексом HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance) та індексом Caro. Показник HOMA IR обчислювався за формулою: HOMA IR = глюкоза крові натще (ммоль/л)хінсулін крові натще (мкОД/л)/ 22,5 [Matthew D. R., 1985]. Індекс Caro обчислювався за формулою: глюкоза (ммоль/л)/інсулін (мкОД/л) [Caro A. A., 2004]. Показник HOMA IR в нормі не перевищує 2,77. Індекс Caro в нормі перевищує 0,33[3].

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою комп'ютерної програми Microsoft Excel з використанням методів варіаційної статистики та t-критерію Стьюдента. Різницю вважали достовірною при p<0,05. Розраховували 95% довірчий інтервал (Confidence Intervale – 95% CI).

Обговорення результатів дослідження

Всі хворі на МС без ЦД та із ЦД 2 мали ознаки абдомінального ожиріння, про що свідчило збільшення не тільки ІМТ, а й ОТ порівняно з контролем (p<0,05) (табл. 1, 3). Зокрема, у хворих без ЦД надмірна маса тіла найчастіше виявлялася у пацієнтів з нормальним рівнем ЕІ (60,0%), значно в меншій мірі у хворих з реактивною та спонтанною гіперінсулінемією – в 33,33% та 12,52% випадках відповідно. Ожиріння за ІМТ

Таблиця 1

Антропометричні показники у хворих на МС без ЦД

Показник, одиниці виміру		Контроль (n =20)	1група (n=25)	2 група (n=15)	3 група (n=27)
ІМТ, кг/м$_2$	Надмірна МТ	23,12±1,50	27,08±1,41*	27,22±1,58*	27,23±1,69*
	Ожиріння		34,24±2,76*	33,64±2,33*	36,57±5,98*
ОТ, см	Чоловіки >102	92,54±4,28	108,8±8,39*	111,21±3,02*	114,38±6,86*
	Жінки >88	80,60±3,43	98,0±8,91*	105,75±13,90*	111,79±13,48*

Примітка. 1. n – кількість обстежених; 2. ІМТ – індекс маси тіла; 3. ОТ – обвід талії; *- достовірність різниці порівняно із контролем (p <0,05)

виявилось характерним для хворих 1, 2 і 3 груп в 40,0%, 66,67% та 81,48% випадках відповідно.

Відомо, що ожиріння за абдомінальним типом більшою мірою корелює з МС, ніж збільшення ІМТ [3]. Тому, для виявлення «вагового» компонента МС визначали ОТ. Ожиріння центрального типу за ОТ виявилось характерним для всіх хворих 1, 2 і 3 груп як серед чоловіків, так і серед жінок. Причому, найбільші показники ОТ відмічено у хворих 3 групи із спонтанною гіперінсулінемією. Отже, показник ОТ більш інформативний для визначення наявності абдомінального ожиріння порівняно з показником ІМТ.

Патогенетичною ланкою розвитку МС є ІР, яка формується на тлі абдомінального ожиріння [3]. При оцінці показників вуглеводного обміну у хворих без ЦД реактивна і спонтанна гіперінсулінемія була виявлена в 42 (62,69%) випадках, що свідчить про доцільність проведення ПГТТ у хворих із абдомінальним ожирінням для виявлення ІР.

За рівнем HbA1c хворих на МС без ЦД 2 розділено на підгрупи: А – HbA1c в межах 5,0-6,0%; В – HbA1c в межах 6,0-6,5%; С – HbA1c в межах 6,5-7,0% (табл. 2).

У хворих 1 групи рівень HbA1c в межах 5,0-6,0% (підгрупа А) виявлено в 16 (64,0%); у 2 групі – в 3 (46,7); у 3 групі – в 4 (37,0%) випадках (p < 0,001). Рівень HbA1c в межах 6,0-6,5% у 1 групі виявився в 9 (36,0%); у 2 групі – в 5 (33,3,0%); у 3 групі – в 9 (33,3%) випадках відповідно (p < 0,001). Рівень HbA1c у межах 6,5-7,0% у 2 групі відмічався в 3 (20,0%) випадках, у 3 групі – у 8 (29,6%) випадках. Отже, рівень HbA1c збільшується по мірі формування інсулінорезистентності. Максимальне значення HbA1c виявлено у хворих із спонтанною гіперінсулінемією. Для виявлення порушення толерантності до глюкози проведено ПГТТ. При оцінці показників глюкози в крові у хворих А підгруп відмічено нормальну регуляцію рівня глюкози натще та після навантаження у всіх хворих.

У В підгрупі хворих 1 групи рівень глюкози натще коливався на верхній межі норми і склав (5,62±0,67) ммоль/л при 95% CI 5,07-6,22. У хворих 2 та 3 груп, включених до В підгрупи рівні глюкози в крові натще коливалися в межах показників, характерних для порушення толерантності до глюкози. Постпрандіальний рівень глікемії не перевищував показників в нормі. Проте, при оцінці індивідуальних показників ПГТТ у хворих 3-ї групи в 3 (33,33%) із 9 випадків відмічено постпрандіальний рівень глікемії > 7,8 ммоль/л, що за ВООЗ є підтвердженням порушення глюкозного гомеостазу [3].

У С підгрупах серед хворих 2-ї та 3-ї груп виявлено порушення толерантності до глюкози. При цьому рівень глюкози натще перевищував показник в контролі на 35,73%, 95% CI = 5,53-7,03; 39,22%, 95% CI = 5,91-6,69 (p<0,05) відповідно, а через 2 години після навантаження – виявися підвищеним у 1,6 раза (p<0,05).

Відомо, що порушення толерантності до глюкози та ІР супроводиться гіперінсулінемією (ГІ). Нами встановлено, що у хворих 1-ї групи рівень ЕІ натще та через 2 години коливався в межах показників здорових осіб – (12,16±2,16) мкОД/мл (p>0,05).

У 2 групі в А, В і С підгрупах рівень ЕІ натще не перевищував норми та через 2 години виявися підвищеним порівняно зі здоровими особами у 2,6; 2,0 і 4,5 рази відповідно (p<0,001).

У всіх хворих 3-ї групи рівень ЕІ натще перевищував рівень в контролі майже в 2,5-3 раза (p<0,05). Після навантаження виявився підвищеним у 2,0; 2,3 і 2,5 раза відповідно(p<0,05).

Отже, рівень глюкози та ЕІ в крові зростає по мірі збільшення показника HbA1c. Порушення глюкозного гомеостазу частіше виявляється при рівнях HbA1c > 6,5%.

Показник HOMA IR виявився підвищеним неоднозначно у різних групах. Зокрема, у хворих

Таблиця 2

Глюкозометаболічні показники залежно від рівня HbA1c в крові у хворих із МС без ЦД

Показник, одиниці виміру	Здорові, n=20	Нормальний рівень EI, n=25		Реактивна ГІ, n=15			Спонтанна ГІ, n=27		
		A,n=16	B, n=9	A, n=7	B, n=5	C, n=3	A, n=10	B, n=9	C, n=8
HbA1c,% OR, 95% CI	5,69 (5,01-5,92)	5,55 (5,42-5,68)	6,14 (6,04-6,24)*	5,67 (5,52-5,84)	6,27 (6,05-6,50)	6,70 (6,51-6,95)*	5,68 (5,52-5,83)	6,29 (6,20-6,37)	6,88 (6,48-6,99)*
Глюкоза натще, ммоль/л OR, 95% CI	4,59 (4,33-4,89)	4,88 (4,52-5,19)	5,62 (5,07-6,22)	5,20 (4,84-5,52)	5,66 (5,34-5,98)*	6,23 (5,53-7,03)*	5,35 (5,09-5,64)	5,68 (5,31-6,03)*	6,39 (5,91-6,69)*
Глюкоза 2 год, ммоль/л OR, 95% CI	4,42 (4,21-4,98)	4,98 (4,57-5,22)	5,71 (4,73-6,76)	5,19 (4,35-5,48)	6,39 (5,37-7,35)	7,43 (7,25-7,75)*	5,25 (4,73-5,78)	6,12 (5,60-6,59)*	7,27 (5,48-9,04)*
EI натще, мкОд/мл OR, 95% CI	12,16 (4,00-19,50)	12,55 (11,09-3,81)	12,39 (11,07-4,47)	9,00 (6,73-2,04)	10,30 (8,92-12,98)	14,20 (9,18-9,16)	29,24 (25,23-34,21)*	36,83 (33,08-40,32)*	29,34 (28,64-30,54)*
EI 2 год, мкОд/мл OR, 95% CI	14,39 (4,50-19,80)	14,50 (12,76-16,16)	13,99 (11,38-15,49)	31,42 (21,51-41,33)*	25,32 (22,24-29,72)*	55,37 (19,11-92,43)*	24,10 (19,79-29,03)*	28,31 (21,68-37,17)*	30,51 (28,44-33,48)*
HOMA IR OR, 95% CI	2,48 (2,00-2,98)	2,78 (2,27-3,20)	2,84 (2,46-3,13)	2,08 (1,48-2,53)	2,59 (1,55-3,58)	3,93 (2,68-5,29)*	6,95 (5,90-8,05)*	9,30 (6,87-12,05)*	8,33 (8,05-8,63)*
Індекс Caro OR, 95% CI	0,38 (0,33-0,45)	0,32 (0,28-0,33)	0,30 (0,27-0,31)	0,28 (0,21-0,30)	0,25 (0,24-0,29)	0,24 (0,21-0,30)	0,22 (0,24-0,28)*	0,18 (0,12-0,20)*	0,15 (0,10-0,22)*

Примітка. 1. n – кількість обстежених; 2. A – рівень HbA1c в межах 5,0-6,0%; 3. B –рівень HbA1c в межах 6,0-6,5%; 4. C – рівеньHbA1c в межах 6,5-7,0%; 5. * – достовірність різниці порівняно зі здоровими (p<0,05).

1 групи даний показник коливався в межах норми. У хворих 2 групи А та В підгруп показник HOMA IR не перевищував рівень у здорових осіб, у С підгрупі – виявися підвищеним на 58,47% при 95% CI 2,68-5,29 порівняно зі здоровими. У 3-й групі показник HOMA IR перевищував відповідний рівень у здорових у 2,8, 3,8 та 3,4 раза відповідно в А; В і С підгрупах (p<0,05). Отже, показник HOMA IR збільшується по мірі наростання ступеня тяжкості ІР від реактивної до спонтанної гіперінсулінемії.

Аналізуючи показники індексу Caro, встановили, що у хворих 1-ї групи він істотно не відрізнявся від показника здорових осіб (p>0,05). У хворих 2-ї групи А, В і С підгруп індекс Caro був відповідно у 1,4-1,6 рази меншим порівняно із здоровими (p<0,05). У хворих 3 групи індекс Caro виявився меншим 1,7; 2,0 і 2,5 раза відповідно в А; В та С підгрупах(p<0,05).

Нами проведений розподіл обстежених хворих на групи залежно від ступеня підвищення показника HOMA IR (табл.3). До групи хворих, в яких встановлено І ступінь ІР (HOMA IR > 4,0 < 20,0) увійшли 49 хворих (29%) (група І ст. IR). До групи хворих з ІІ ступенем ІР (HOMA IR > 20,0 < 50,0) увійшло 79 хворих (47%) (група ІІ ст. IR). До групи хворих з ІІІ ступенем ІР (HOMA IR > 50,0) увійшло 40 хворих (24%) (група ІІІ ст. IR).

Аналіз одержаних результатів свідчить про підвищення рівня глікемії натще, відносного вмісту HbA1c в межах 9,32±0,13 %, постпрандіальної глікемії в межах 11,62±0,17 ммоль/л, вмісту EI в крові натщесерце в межах 95,60±6,45 ммоль/л в усіх групах порівняно із контролем (p<0,05). При

Таблиця 3

Показники вуглеводного обміну у хворих на МС з ЦД 2 типу в залежності від ступеня інсулінорезистентності

Показник	ПЗО n=30	Усі хворі на МС n=168	I група, індекс HOMA IR <20, n=49	II група, Індекс HOMA IR ≥20≤50, n=79	III група, індекс HOMA IR >50, n=40
Глікемія натще, ммоль/л	4,14±0,07	9,49±0,16 *	8,77±0,33 *	9,32±0,31 *	11,66±0,50 */**/#
Постпранділальна глікемія, ммоль/л	6,52±0,13	11,62±0,17 *	11,22±0,41 *	11,27±0,32 *	13,12±0,46 */**/#
Hb A 1 c, %	4,97±0,21	9,32±0,13 *	8,79±0,22 *	9,02±0,19 *	11,40±0,41 */**/#
ІМТ, кг/м^2	24.57±0,34	34,82±0,23 *	34,63±0,51 *	34,44±0,48 *	36,42±0,58 */**/#
ОТ (см): ж	77,64±0.46	111,55±0,95 *	109,94±2,32 *	108,64±1,98 *	121,82±2,50 */**/#
ОТ (см): ч	91,06±0,59	112,69±0,85 *	111,47±1,58 *	112,29±1,68 *	122,25±2,81 */**/#
EI, мк МО/мл	12,85±0,40	95,60±6,45 *	28,45±2,49 *	83,25±2,73 */**	202,25±16,33 */**/#
індекс HOMA IR	2,37±0,07	42,50±3,48 *	10,32±0,80 *	32,74±0,92 */**	101,21±9,32 */**/#
індекс Caro	0,34±0,01	0,25±0,03 *	0,29±0,03 *	0,13±0,01 */**	0,08±0,01 */**/#

Примітка. 1.* – різниця вірогідна по відношенню до показників практично здорових осіб ($p < 0,05$); 2.** – різниця вірогідна по відношенню до показників групи хворих з HOMA IR< 20 ($p < 0,05$); 3. # – різниця вірогідна по відношенню до показників II і III групи ($p < 0,05$)

цьому, нами виявлена вірогідна різниця всіх показників в групі хворих, у яких було встановлено III ступінь ІР порівняно із хворими I групи ($p < 0,05$).

Так, в III групі рівень глікемії натще був на 32,9% вищий ніж в I групі ($p < 0,05$), постпранділальна глікемія більша на 16% ($p < 0,05$), Hb A1 c – на 29,7% ($p < 0,05$), ІМТ – на 6%, ОТ у жінок – на 10,8%, ОТ у чоловіків – на 9,7% ($p<0,05$) порівняно із I групою. Одночасно нами виявлена вірогідна різниця всіх показників в групі хворих, у яких було встановлено III ступінь ІР по відношенню до II групи хворих з HOMA IR ≥20≤50 ($p < 0,05$).

Так, у III групі рівень глікемії натще був на 19,79% більше, постпранділальна глікемія – на 14,6%, HbA 1 c – на 20,9%, ІМТ – на 5,5%, ОТ у жінок – на 10,8%, ОТ у чоловіків – на 8,2% ($p<0,05$) більше порівняно із хворими II групи.

Проведений аналіз розподілу хворих залежно від ступеня ІР демонструє пряму лінійну взаємозалежність натщесерцевої глікемії, гіперінсулінемії, глікованого гемоглобіну та HOMA IR, а також зворотну лінійну залежність індексу Caro від ступеня ІР, ЦД типу 2 та ожиріння ($p<0,05$).

Висновки

1. Показник ОТ більш інформативний для визначення наявності абдомінального ожиріння порівняно з показником ІМТ.

2. У хворих із МС рівень HbA1c збільшується по мірі формування інсулінорезистентності. Максимальне значення HbA1c виявлено у хворих із спонтанною гіперінсулінемією.

3. Рівень глюкози та ЕІ в крові зростає із збільшенням рівня HbA1c, порушення глюкозного гомеостазу частіше виявляється при рівнях HbA1c > 6,5%.

4. Передумовами розвитку ІР у хворих із МС є вірогідна натщесерцева та постпранділальна гіперглікемія, гіперінсулінемія та зростання рівня HbA1c.

5. Між показниками надщесерцевої глікемії, гіперінсулінемії, глікованого гемоглобіну та HOMA IR існує пряма лінійна залежність та зворотна лінійна залежність індексу Caro від ступеня ІР, ЦД типу 2 та ожиріння.

6. Визначення рівня ЕІ в крові, розрахунок індексу Caro, HOMA-IR є інформативними для верифікації наявності ІР у хворих із МС.

Перспективи подальших досліджень

Подальші наукові пошуки доцільно спрямувати на вивчення клініко-патогенетичного взаємозв'язку між показниками ІР та біомаркерами імунного запалення у хворих із МС.

Література. 1. Наказ № 356 МОЗ України від 22.05.2009 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ендокринологія». 2. Оринчак М. А. Діагностичне значення глікованого гемоглобіну в терапевтичній практиці / М.А. Оринчак // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Бабенківські читання», присвячена пам'яті академіка Г.О. Бабенка. – 27-28 жовтня 2011 року, Івано-Франківськ. – 2011. – С. 86-86. 3. Рекомендації Асоціації кардіологів України та Асоціації ендокринологів України «Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, прediабету і серцево-судинних захворювань». Частина 2 // Серцево-судинні захворювання Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування за ред. Коваленко В. М., Лутай М. І. – Київ, Моріон. – 2011. – С. 68-78. 4. Рекомендації української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії / Артеріальна гіпертензія. – 2009. – №1 (3). – С. 64-65. 5. Calisti L. (2005) Measure of glycosylated hemoglobin. Acta Biomed Ateneo Parmense. 76 Suppl 3:59-62. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16915800?dopt=Abstract. 6. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) / JAMA. – 2001. – 285 (19). – P. 2486–2497. 7. World Health Organization–International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee / J Hypertens. – 1999. – № 17 (2). – P. 151–183.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГЛИКИРОВАННОГО ГЕМОГЛОБИНА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Н.В.Скрипник

Резюме. С целью определения роли гликированного гемоглобина (HbA1c) в клинико-патогенетической оценке течения метаболического синдрома (МС) в зависимости от типа инсулинемии обследовано 235 больных с МС, среди них 67 больных без сахарного диабета (СД) и 168 больных с СД 2 типа (СД 2). Установлено, что у больных с МС уровень HbA1c увеличивается по мере формирования инсулинорезистентности (ИР). Уровень глюкозы и эндогенного инсулина (ЭИ) в крови возрастает с увеличением уровня HbA1c. Нарушения глюкозного гомеостаза чаще проявляется при уровнях HbA1c> 6,5%. Между показателями гликемии натощак, гиперинсулинемии, HbA1c и показателем инсулинорезистентности (ИР) HOMA IR существует прямая линейная зависимость и обратная линейная зависимость индекса Caro от степени ИР, СД типа 2 и ожирения.

Ключевые слова: гликозилированный гемоглобин, инсулинорезистентность, метаболический синдром, сахарный диабет.

UDC616-071+616.155.16

DIAGNOSTIC VALUE OF GLYCATED HEMOGLOBIN IN CLINICAL PRACTICE

N.V.Skrypnyk

The aim of research: to determine the role of glycated hemoglobin (HbA1c) in clinical and pathogenetic evaluation of the course of metabolic syndrome (MS) depending on the type of insulinemia.

The methods of the research consisted of generally included clinical examination, determination of stub line waist, body mass index.Laboratory investigations included oral glucose-tolerant test, glycated hemoglobin, plasma EI. Insulin resistance was evaluated using the homeostasis model of assessment (HOMA) calculated as fasting glucose (mmol/L)Чfasting insulin (mU/ml)22.5.

Results: 235 patients with MS were examined, including 67 patients without diabetes mellitus (DM) and 168 patients with diabetes mellitus type 2 diabetes (DM 2). The control group consisted of 30 healthy people. It was found that in patients with MS HbA1c level increased as the formation of insulin resistance (IR). Glucose and endogenous insulin (EI) in the blood increased with the level of HbA1c. Violation of glucose homeostasis is often at levels of HbA1c> 6,5%. There is a direct linear relationship between indicators of fasting glycemia, hyperinsulinemia, HbA1c and insulin resistance (index HOMA IR) and the inverse linear dependence on the degree of Caro index, IR, DM2 and obesity.

Conclusion: The determinating the level of glycated hemoglobin, plasma EI, using index Caro and HOMA IR are informative for verification of presense insulin resistance in patients with metabolic syndrome.

Keywords:, insulin resistance, metabolic syndrome, diabetes mellitus.

Ivano-Frankivsk National Medical University
Adress: **2, Galitsa str., Ivano-Frankivsk ,76001, Ukraine**
Email**: skrypnyknadiya@gmail.com**
office tel.: (0342) 528074, (0342)528868
mob. tel.: 0673423967, 0997037460

Clin. and experim. pathol.- 2012.- Vol.11, №2(40).-P.142-147.

Надійшла до редакції 25.05.2012
Рецензент – проф. Н.В.Пашковська
© Н.В.Скрипник, 2012

УДК 616.45-001.1/.3+616.133-008.82]-02:616.61-036.12.

О. Б. Сусла
О. Л. Сидоренко

Державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль

ОКСИДАТИВНИЙ СТРЕС І КАЛЬЦИФІКАЦІЯ СОННИХ АРТЕРІЙ У ХВОРИХ НА ДОДІАЛІЗНОМУ ЕТАПІ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, додіалізний етап, сонні артерії, кальцифікація, оксидативний стрес, ліпідний обмін.

Резюме. *Вивчено динаміку показників ліпідного профілю та прооксидантно-антиоксидантної системи в додіалізних хворих із кальцифікацією сонних артерій. Встановлено, що кальцифікація каротидних бляшок за додіалізного етапу хронічної хвороби нирок поєднується з розвитком оксидативного стресу при незначимих порушеннях ліпідного гомеостазу. Зроблено висновок про доцільність застосування засобів, що проявляють нормалізуючий вплив на рівень ліпідної пероксидації та антиоксидантний стан у додіалізних пацієнтів із кальцифікацією каротидних судин.*

Вступ

Патологія серцево-судинної системи домінує в захворюваності та смертності хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН). У цьому зв'язку особливе місце відводиться кальцифікації сонних артерій (СА), яка у додіалізній популяції трапляється часто, призводить до стенозування та тромбування екстракраніальних судин, асоціюється з високим кардіоваскулярним ризиком [9]. Відповідно до сучасних тенденцій, важливими факторами ризику судинної кальцифікації за хронічного пошкодження нирок є дисліпідемія та оксидативний стрес (ОС) [11]. Проте, повідомлення щодо характеру зв'язку прогресування атеросклеротичного пошкодження СА та стану ліпідного обміну у додіалізних пацієнтів є суперечливими [6, 12], активації вільнорадикального окиснення ліпідів (ВРОЛ) – поодинокими [15] або такими, що стосуються діалізного етапу ХХН [2] чи загальної популяції [13]. Важливим, на наш погляд, є дослідження динаміки зазначених процесів у додіалізних хворих за наявності гіпо- (м'яких) і гіперехогенних (кальцифікованих) каротидних бляшок.

Мета дослідження

Визначити роль порушень ліпідного метаболізму та прооксидантно-антиоксидантної системи в механізмах кальцифікації СА у хворих на додіалізному етапі ХХН.

Матеріал і методи

У дослідження було включено 167 (чоловіки/жінки, 78/89; вік, (48,7±13,2) років) хворих на ХХН I-V стадій, які не отримували діалізної терапії та перебували на лікуванні в нефрологічному відділенні Тернопільської університетської лікарні. Пацієнтів із хронічним пієлонефритом було 40,1 %, із хронічним гломерулонефритом – 24,6 %, із діабетичною нефропатією – 18,0 %, із полікістозом нирок – 7,8 %, із гіпертонічною хворобою – 3,6 %, з іншими – 6,0 %. Швидкість клубочкової фільтрації (MDRD формула) становила (51,0±28,2) мл/хв на 1,73 м^2. Хворі на ХХН I стадії складали 8,4 %, II стадії – 28,1 %, III стадії – 38,9 %, IV стадії – 18,0 %, V стадії – 6,6 %.

Ультразвукове дуплексне сканування СА з кольоровим дуплексним картуванням кровоплину було виконане в режимі реального часу лінійним датчиком 7,5 МГц на сканері "ACUSON SEQUOIA" (США). Візуалізувалися загальна СА, ділянка біфуркації СА, початок (перші 2 см) внутрішньої СА з обох боків. Дослідження морфофункціонального стану екстракраніальних судин виконували, застосовуючи стандартизовані підходи, запропоновані в консенсусах (Grant E.G. et al., 2003; Touboul P.J. et al., 2007). Структуру, що виступала в просвіт СА, описували як атеросклеротичну бляшку, якщо її висота на 0,5 мм або на 50 % перевищувала товщину комплексу інтима-медіа сусідніх сегментів артерії, або ж товщина її, виміряна від межі медіа-адвентиція до межі інтима-просвіт, була більшою/рівною 1,5 мм. Ехогенність каротидних бляшок (1-4) оцінювали згідно з класифікацією Gray-Weale (Geroulakos G. et al., 1993), в якій тип 1 позначений як рівномірно гіпоехогенна (темна) бляшка, тип 4 – рівномірно гіперехогенна (біла) бляшка. У даній роботі каротидні бляшки типу 1 і 2 представлені як гіпоехогенні бляшки, бляшки типу 3 і 4 – гіперехогенні бляшки. Залежно від ультразвукової морфології

© О.Б. Сусла, О.Л. Сидоренко, 2012

каротидних бляшок було сформовано три групи пацієнтів: 1-ша група – немає бляшок (n=57), 2-га – гіпоехогенні бляшки (n=61), 3-тя – гіперехогенні бляшки (n=49).

Всім хворим проводили загальноклінічне обстеження, включаючи вивчення анамнезу, клінічної симптоматики, стандартні лабораторні й інструментальні тести. Стан ліпідного обміну оцінювали за вмістом у сироватці крові загального холестерину (ЗХС), ХС ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ) та тригліцеридів (ТГ). Вміст ХС ліпопротеїдів низької щільності (ХС-ЛПНЩ) розраховували за формулою Фридвальда. Показники активності пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) вивчали наступними методами: вміст малонового діальдегіду (МДА) визначали фотоколориметричним методом за інтенсивністю забарвленого комплексу, який утворюється при взаємодії МДА з тіобарбітуровою кислотою в кислому середовищі (Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г., 1977); стан антиоксидантної системи (АОС) визначали за такими методами: активність каталази (КТ) (КФ 1.11.1.6) – фотоколориметричним методом за інтенсивністю забарвленого комплексу, який утворюється при взаємодії пероксиду водню з молібдатом амонію (Королюк М.А. и соавт., 1988), активність супероксиддисмутази (СОД) (КФ 1.15.1.1) – за ступенем інгібування відновленого нітротетразолію синього (Дубинина Е.Е. и соавт., 1983), концентрацію SH-груп в реакції з п-меркурбензоатом натрію, вміст церулоплазміну (ЦП) (КФ 1.16.3.1) – за кількістю утворених забарвлених продуктів окиснення п-фенілендиаміну в присутності ЦП (Колб В.Г., Камышников В.С., 1986).

Дослідження виконані із дотриманням положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, а також рекомендацій Комітету з біоетики при Президії НАМН України.

Для статистичного аналізу даних використовували пакет прикладних програм STATISTICA (StatSoft, USA, v6.0). Застосовували методи непараметричної статистики – U-критерій Манна-Уітні для порівняння показників у двох групах. Статистично значимими вважали відмінності при $p<0,05$. При описуванні кількісних ознак було представлено середні значення та їх стандартні відхилення (M±SD), якісних – проценти (%).

Обговорення результатів дослідження

Гіперехогенні каротидні бляшки виявлені у 29,3 % пацієнтів, гіпоехогенні – у 36,5 %, відсутність бляшок – у 34,1 %. Застосування методу Краскела-Уоліса дозволило нам встановити значимі відмінності за всіма показниками прооксидантно-антиоксидантної системи у досліджуваних групах пацієнтів на додіалізному етапі ХХН (таблиця). Водночас залежності ультразвукового фенотипу каротидних бляшок і параметрів ліпідного обміну виявлено не було. Зазначені особливості ліпідного гомеостазу можна пояснити тим, що, відповідно до сучасних тенденцій, не кількісний, а якісний характер змін ліпопротеїдів і/чи зміна співвідношення окремих їх фракцій/суб-

Таблиця

Показники ліпідного обміну та прооксидантно-антиоксидантної системи у додіалізних пацієнтів залежно від ультразвукової морфології каротидних бляшок, (M±SD)

Показник	Бляшки			Kruskal-Wallis ANOVA
	Немає (n=57)	Гіпоехогенні (n=61)	Гіперехогенні (n=49)	
ХС, ммоль/л	5,54±1,36	5,45±1,61	5,38±1,52	0,762
ХС-ЛПВЩ, ммоль/л	1,21±0,28	1,21±0,28	1,28±0,27	0,593
ХС-ЛПНЩ, ммоль/л	3,60±1,29	3,42±1,62	3,36±1,43	0,435
ТГ, ммоль/л	1,60±0,74	1,81±0,95	1,64±0,73	0,615
МДА, мкмоль/л	5,95±1,58	6,56±1,55*	7,31±1,14***##	<0,001
СОД, ум.од.	40,81±8,38	37,95±9,62	33,81±8,85 ***##	<0,001
КТ, %	61,29±6,42	60,23±8,07	56,96±9,50*	0,050
ЦП, мг/л	414,3±98,7	449,2±83,2	489,3±86,8***#	<0,001
SH-групи, ммоль/л	48,35±7,81	45,49±6,88*	41,96±6,02 ***##	<0,001

Примітка. Тут і надалі: * - $p<0,05$, ** - $p<0,01$, *** - $p<0,001$ – Немає бляшок vs. Гіпоехогенні бляшки або Гіперехогенні бляшки; # - $p<0,05$, ## - $p<0,01$ – Гіпоехогенні бляшки vs. Гіперехогенні бляшки

фракцій крові відіграє важливу роль у механізмах атеросклерозу, а значить, кальцифікації [7]. Саме модифікованим/окисненим ліпопротеїдам надається особливе значення в ініціації та розгортанні ендотеліального пошкодження, а провідним фактором трансформації останніх за цих умов є розвиток системного ОС [7, 15]. У хворих із наявністю гіперехогенних каротидних бляшок показники МДА, ЦП були вищими як відносно хворих без бляшок, так і з гіпоехогенними бляшками, а параметри СОД, КТ, SH-групи – нижчими відповідно. Характерним було те, що пацієнти 2-ї групи мали більший вміст МДА (Z=2,007, p=0,045), ЦП (Z=1,901, p=0,057), нижчу активність СОД (Z=1,792, p=0,073) та меншу концентрацію SH-груп (Z=2,097, p=0,036) порівняно з хворими 1-ї групи (таблиця). Виснаження антиоксидантних резервів, дезорганізація АОС, очевидно, сприяє ініціації ПОЛ і активації ВРОЛ у додіалізних хворих уже на етапі формування гіпоехогенних бляшок.

Можливо, нагромадження одного з прикінцевих продуктів ПОЛ, для якого характерні мембранотоксичні властивості, зумовлює ушкодження плазматичних і мітохондріальних мембран ендотеліальних клітин, знижує активність ліпідозалежних ферментативних реакцій, до яких належать ферменти іонного транспорту та дихального ланцюга мітохондрій, змінює мембранорецепторні системи клітини з розвитком медіаторного дисбалансу, активує протеолітичні й лізосомальні ферменти. Відбувається прискорений апоптоз ендотеліоцитів [8]. Крім того, ОС модулює остеобластну трансформацію гладеньком'язових клітин судин [14]. Гальмування активності СОД, яка каталізує процес дисмутації супероксидних радикалів, у додіалізних пацієнтів із кальцифікацією СА, очевидно, є наслідком незворотного відновлення міді в активному центрі ферменту або ж окиснення в ньому деяких функціональних груп, зокрема тіолових. Крім того, інгібування ферменту може бути результатом взаємодії активного центру СОД із гідропероксидами ненасичених жирних кислот [5], які є посередниками дієнових кон'югат, підвищення рівня яких характерне для ХХН за інтенсифікації вільнорадикальних процесів. Від зниження активності СОД може залежати прогресування ендотеліальної дисфункції у пацієнтів із ураженням коронарних судин [15]. Зафіксоване нами зниження активності КТ, яка попереджує акумуляцію пероксиду водню, у додіалізних хворих із кальцифікацією каротидних судин може бути пов'язане з вираженим пригнічувальним впливом на даний фермент активних форм кисню, оскільки металоензими, які мають у своєму активному центрі металозв'язувальну ділянку та містять іони із змінною валентністю, найбільше піддаються окиснювальній модифікації [3]. Цікаво, що зростання активності ЦП є прогностично несприятливою ознакою щодо розвитку ІХС [10]; підвищення цього мідьвмісного антиоксиданта, як білка гострої фази, вказує на розвиток запалення [4]. Напевне, факт підвищення вмісту ЦП є сигналом аномально високого ОС у додіалізних пацієнтів із кальцифікацією каротидних бляшок, де ферроксидазі належить важлива роль у активації процесів ПОЛ. Зниження вмісту SH-груп як одного з найважливіших неферментних компонентів АОС за умов кальцифікації СА у хворих на додіалізному етапі ХХН може призвести до зриву антирадикального/антипероксидного захисту та, як наслідок, спричинити зміни біомембран і структурно-функціональні зміни серцево-судинної системи, зокрема каротидних судин. Зниження рівня SH-груп вказує на пошкодження механізму тіолового ланцюга білкової фракції [1].

Отже, за додіалізного етапу ХХН розвивається цілий каскад метаболічних перетворень, провідними механізмами якого є розвиток ОС і, найбільш імовірно, накопичення окиснених ліпопротеїдів, які можуть визначати атерогенез і бути фактором формування кальцифікації СА.

Висновок

Кальцифікація сонних артерій у хворих на додіалізному етапі хронічної хвороби нирок поєднується з активацією вільнорадикального окиснення ліпідів, що проявляється зростанням вмісту одного з прикінцевих продуктів пероксидного окиснення ліпідів (малоновий діальдегід), зміною активності ферментативної та неферментативної ланок антиоксидантної системи (знижуються активність супероксиддисмутази, каталази, вміст SH-груп, підвищується вміст церулоплазміну), а також із незначимими порушеннями ліпідного обміну.

Перспективи подальших досліджень

Обґрунтування, розробка та вивчення ефективності медикаментозної корекції оксидативного стресу у додіалізних хворих із кальцифікацією каротидних судин.

Література. 1.*Биологически*-активные добавки в лечении больных с сердечно-сосудистой патологией / В.А. Дадали, Г.А. Баскович, В.Г. Радченко [и др.] // Вестник Санкт-Петерб. гос. акад. – 2002. – № 12. – С. 101-104. 2.Кальцифікація сонних артерій у хворих із термінальною нирковою недостатністю, які перебувають на хронічному гемодіалізі / О.Б. Сусла, І.Р. Мисула, А.І. Гоженко, А.В. Левицький // Укр. журн. нефрології та діалізу. – 2010. – № 4. – С. 29-34. 3.Кліщ І.М. Вираженість окиснювальної модифікації білків

та стан антиоксидантної системи у щурів різного віку з токсичним ураженням тетрахлоретаном / І.М. Кліщ, А.В. Бойчук, М.М. Корда // Вісник наук. досліджень. – 2002. – № 1. – С. 39-41. 4.Куценко Л.А. Место церулоплазмина среди белков острой фазы как маркера системного воспаления / Л.А. Куценко, И.П. Кайдашев // Лаб. д-ка. – 2011. – Т. 47, № 3. – С. 59-68. 5.Реброва Т.Ю. Вклад системы антиокислительных ферментов в реализацию кардиопротекторного эффекта опиоидов при окислительном стрессе / Т.Ю. Реброва, Л.Н. Маслов, С.В. Там // Вопросы мед. химии. – 2001. – Т. 47, № 3. – С. 338-345. 6.Структурні зміни сонних артерій у хворих з хронічною хворобою нирок / І.І. Топчій, О.І. Циганков, А.М. Кірієнко [та ін.] // Матеріали науково-практичної конференції "Актуальні питання нефрології". – Укр. журн. нефрології та діалізу. – 2012. – № 1 (Додат. № 1). – С. 15-16. 7.Талаева Т.В. Атеросклероз: многофакторность и системность патогенеза / Т.В. Талаева, В.В. Братусь // Укр. кардіол. журн. – 2007. – № 5 – С. 101-110. 8.Carotid plaque calcification and endothelial dysfunction in predialysis patients with chronic kidney disease / A. Gozhenko, O. Susla, M. Shved [et al.] // Abstracts from the 48th ERA-EDTA Congress. – Nephrol. Dial. Transplant. Plus. – 2011. – Vol. 4 (Suppl. 2). – doi: 10.1093/ndtplus/4.s2.31. 9.Carotid plaque composition in chronic kidney disease: a retrospective analysis of patients undergoing carotid endarterectomy / J. Pelisek, A. Assadian, O. Sarkar [et al.] // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. – 2010. – Vol. 39, № 1. – P. 11-16. 10.Is elevated serum ceruloplasmin level associated with increased risk of coronary artery disease? / A.Y. Gocmen, E. Sahin, E. Semiz, S. Gumuslu // Can. J. Cardiol. – 2008. – Vol. 24, № 3. – P. 209-212. 11.Kendrick J. The role of phosphorus in the development and progression of vascular calcification / J. Kendrick, M. Chonchol // Am. J. Kidney Dis. – 2011. – Vol. 58, № 5. – P. 826-834. 12.Nasri H. Association of early atherosclerotic vascular changes with serum lipoprotein (a) in predialysis chronic renal failure and maintenance hemodialysis patients / H. Nasri, A. Baradaran / / Saudi J. Kidney Dis. Transpl. – 2005. – Vol. 16, № 2. – P. 154-160. 13.Oxidized LDL in human carotid plaques is related to symptomatic carotid disease and lesion instabilyty / F. Sigala, A. Kotsinas, P. Savari [et al.] // J. Vasc. Surg. – 2010. – Vol. 52, № 3. – P. 704-713. 14.Oxidative stress modulates osteoblastic differentiation of vascular and bone cells / N. Mody, F. Parhami, T.A. Sarafian, L.L. Demer // Free Radic. Biol. Med. – 2001. – Vol. 31, № 4. – P. 509-519. 15.Zalba G. Oxidative stress and atherosclerosis in early chronic kidney disease / G. Zalba, A. Fortuno, Diez J. // Nephrol. Dial. Transplant. – 2006. – Vol. 21, № 10. – P. 2686-2690.

ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС И КАЛЬЦИФИКАЦИЯ СОННЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ НА ДОДИАЛИЗНОМ ЭТАПЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

А.Б. Сусла, О.Л. Сидоренко

Резюме. *Изучена динамика показателей липидного профиля и прооксидантно-антиоксидантной системы у додиализных больных с кальцификацией сонных артерий. Установлено, что кальцификация каротидных бляшек на додиализном этапе хронической болезни почек сочетается с развитием оксидативного стресса при незначительных нарушениях липидного гомеостаза. Сделан вывод о целесообразности применения средств, проявляющих нормализирующее влияние на уровень липидной пероксидации и антиоксидантное состояние у додиализных пациентов с кальцификацией каротидных сосудов.*

Ключевые слова: *хроническая болезнь почек, додиализный этап, сонные артерии, кальцификация, оксидативный стресс, липидный обмен.*

UDC 616.45-001.1/.3+616.133-008.82]-02:616.61-036.12.

OXIDATIVE STRESS AND CAROTID ARTERY CALCIFICATION IN PATIENTS UNDER THE PREDIALYSIS STAGE OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

O.B. Susla, O.L. Sydorenko

Purpose. To determine the role of disturbances of lipid metabolism and prooxidative-antioxidative system in mechanisms of carotid plaque calcification (CPC) in patients under the predialysis period of chronic kidney disease (CKD).

Methods. We enrolled 167 (male/female, 78/89; age 48,7+13,2 years; eGFR-MDRD, 51,0+28,2 ml/min per 1,73 m2) on predalysis (stages I-V) CKD patients. Carotid plaque morphology (Gray-Weale classification) was assessed by ultrasound. Depending on the ultrasound phenotype of plaques three groups of patients were formed: 1st group – without plaques – (n=57), 2nd – echolucent plaques – (n=61), 3rd –echogenic plaques – (n=49). Lipid profile was estimated by the serum content of total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol and triglycerides. The plasma content of malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT) activities, ceruloplasmin (CP) and glutathione (GSH) contents as indices of pro/antioxidant system were performed.

Results. In patients with echogenic plaques indices of MDA ($p<0,001$, $p=0.010$), CP ($p<0,001$, $p=0.012$) were higher, and SOD ($p<0,001$, $p=0.007$), CAT ($p=0.017$, $p =0/080$), GSH ($p<0,001$, $p=0.006$) – lower, compared to the group without plaques, as well as the group with echolucent plaques respectively. The patients of the 2nd group had greater MDA ($p=0,045$), CP ($p=0,057$) contents, and lower SOD ($p=0.073$) activity and GSH ($p=0,036$) concentration than patients of the 1st group. The dependency of the ultrasound phenotype of carotid plaques and parameters of lipid profile wasn't discovered.

Conclusions. CPC in predialysis CKD patients is combined with the oxidative stress, under insignificant changes of lipid homeostasis.

Key words: chronic kidney disease, predialysis stage, carotid arteries, oxidative stress, lipid metabolism.

I.Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University

e-mail: **oleksandrsusla@rambler.ru.**

Clin. and experim. pathol.- 2012.- Vol.11, №2(40).-P.148-151.

Надійшла до редакції 25.05.2012
Рецензент – проф. О.І.Федів
© О.Б. Сусла, О.Л. Сидоренко, 2012

УДК 616.441-008.64-02:616-055.8-085.357]-06:616.127-008.9-055-092.9

М. Р. Хара
В. М. Михайлюк

Тернопільський Державний Медичний Університет імені І.Я.Горбачевського

СТАТЕВІ ВІДМІННОСТІ МЕТАБОЛІЧНИХ ЗМІН У МІОКАРДІ ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ГІПОТИРЕОЗОМ, ВИКЛИКАНИХ ГОНАДЕКТОМІЄЮ ТА КОРЕГОВАНИХ ЗАМІСНОЮ ГОРМОНОТЕРАПІЄЮ

Ключові слова: *гіпотиреоз, стать, метаболізм міокарда, гонадектомія, замісна гормонотерапія*

Резюме*. У гонадектомованих самців і самок щурів із мерказолілівим гіпотиреозом (75 мг/кг мерказолілу щоденно внутрішньошлунково) було досліджено активність пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ), антиоксидантної системи (АОС), ферментів, що контролюють процеси енергозабезпечення міокарда (сукцинатдегідрогенази – СДГ, цитохромоксидази – ЦО) та вплив замісної гормонотерапії (ЗГТ) на дані процеси. Тварин досліджували через 5, 10 та 15 діб від початку моделювання гіпотиреозу. Встановили, що гонадектомія викликає накопичення первинних та вторинних продуктів ПОЛ, пригнічення активності супероксиддисмутази (СОД), компенсаторне збільшення активності каталази, незначну реакцію ферментів глутатіонового ряду (глутатіонредуктази – ГР та глутатіонпероксидази – ГП), зменшення активності СДГ. Розвиток гіпотиреозу на такому тлі характеризувався високим вмістом продуктів ПОЛ, особливо вторинних (ТБК-активних продуктів), стабільною активністю СОД (на 15 добу гіпотиреозу активність СОД була більшою, ніж у тварин зі збереженими гонадами), збільшенням активності ГП (показники переважали значення тварин зі збереженими гонадами), каталази – лише в гонадектомованих самців (активність ферменту залишалася меншою, ніж у тварин зі збереженими гонадами), відсутністю змін активності ГР, низькою активністю СДГ. ЗГТ (естрадіол із прогестероном – у самок, тестостерон – в самців) не відновила вміст продуктів ПОЛ (їх рівень у міокарді гонадектомованих самців і самок залишався високий), викликала компенсаторне збільшення активності ГП і ГР, ЦО, сприяла помірному в динаміці розвитку мерказолілового гіпотиреозу зменшенню вмісту первинних продуктів ПОЛ та особливо ТБК-активних продуктів (їх рівень залишався збільшеним), зростанню активності ГР. Зміни активності СДГ та ЦО мали аналогічне тваринам зі збереженими гонадами спрямування – пригнічення. Абсолютні значення активності ЦО були достовірно більшими, ніж у тварин зі збереженими гонадами. Отримані дані довели значну роль статевих гормонів як регуляторів метаболічної активності міокарда, пов'язаної з використанням кисню, в умовах гіпотиреозу. ЗГТ не мала достатнього коригувального впливу на активність ПОЛ та ферменти антиоксидантного захисту за виключенням ГР, сприяла компенсаторній активації ЦО у тварин обох статей. Більш чутливим до гормонального дисбалансу та менш чутливим до ефектів ЗГТ виявився міокард самок.*

Вступ

Результати чисельних рандомізованих досліджень останнього часу показують значне зростання показника захворюваності, зумовленої патологією ендокринної системи. У наукових джерелах є багато інформації про збільшення числа хворих на гіпотиреоз, викликаного не лише ендемічними факторами чи хірургічним втручанням, але й збільшенням частоти ураження щитовидної залози на ґрунті гіперергії, через активне застосуван-

© *М.Р.Хара, В.М.Михайлюк, 2012*

ня енергії іонізуючих променів у житті людини. На Україні проблему гіпотиреозу варто тісно пов'язувати з наслідками аварії на ЧАЕС. Ця патологія віднесена до групи найбільш поширених ендокринопатій в силу того, що 10-12 % працездатного населення страждають субклінічними її варіантами. Варто зазначити, що у 70–80 % хворих на гіпотиреоз є симптоми ураження серця – гіпотиреоїдна міокардіодистрофія [1, 2, 3, 4]. За даними ВООЗ відомо, що розвиток патології серця має чітко виражений статевий аспект [5], серед людей віком більше 60 років гіпотиреоз реєструється в 6 % жінок та лише у 2,5 % чоловіків [6]. Це свідчить про актуальність вивчення статевого аспекту даної проблеми. У доступних наукових джерелах недостатньо інформації про роль чоловічих та жіночих статевих гормонів у розвитку метаболічних порушень у міокарді за зниженої активності щитовидної залози, а також дискусійними є дані про ефективність замісної гормонотерапії, зокрема в жіночому організмі.

Мета дослідження

Вивчити вплив гострого дефіциту статевих гормонів та замісної гормонотерапії на метаболічні процеси в міокарді у тварин з експериментальним гіпотиреозом.

Матеріал і методи

В експериментах використали 96 статевозрілих гонадектомованих самців та самок щурів. Замісну гормонотерапію (ЗГТ) у самок здійснювали щоденним протягом усього експерименту, починаючи з наступного дня після видалення гонад, введенням синестролу (0,1 мг/кг) та прогестерону (0,5 мг/щур), а в самців – тестостерону (2 мг/кг) в черевну порожнину. Гіпотиреоз починали моделювати не раніше, ніж через 28 днів після гонадектомії чи ЗГТ. Для цього вводили мерказоліл (75 мг/кг) протягом 15-ти днів. У міокарді шлуночків тварин через 5, 10 та 15 діб визначали вміст первинних (дієнові – ДК та трієнові кон'югати – ТК) [7] та вторинних (ТБК-активні продукти – ТБК-АП) продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) [8], активність ферментів антиоксидантної системи (АОС) – супероксиддисмутази (СОД) [9], каталази (КАТ) [10], глутатіонпероксидази (ГП) та глутатіонредуктази (ГР) [11], а також вивчали активність сукцинатдегідрогенази (СДГ) [12] та цитохромоксидази (ЦО) [13]. Експерименти провели з дотриманням принципів "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей" (Страсбург, 1985), ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001). Отримані результати обробляли статистично з використанням параметричних методів (визначали величину t Стьюдента).

Обговорення результатів дослідження

Особливістю метаболічних процесів у міокарді шлуночків гонадектомованих тварин з експериментальним гіпотиреозом було те, що як у самців, так і в самок накопичення продуктів ПОЛ, на відміну від тварин зі збереженими гонадами, не відбувалося (табл. 1). Зважаючи на суттєве накопичення ДК та ТК в міокарді тварин після гонадектомії, стає зрозумілою відсутність очікуваної динаміки. Слід зазначити, що в гонадектомованих самців вміст ДК через 15 діб експерименту, переважав показник тварин зі збереженими гонадами на 27 %, а ТК – на 44 %. У когорті самок відмінність становила відповідно 89 та 98 %, що свідчило про суттєвіші метаболічні порушення. При аналізі механізмів таких змін варто враховувати взаємозв'язок ПОЛ з енергетичними внутрішньоклітинними процесами, пентозним циклом, циклом Кребса, активність яких при гіпотиреозі порушується. У випадку зниження інтенсивності процесів окиснювального фосфорилування, що характерне для гіпотиреозу, варто очікувати активне використання кисню в інших метаболічних перетвореннях, зокрема для ПОЛ. Поряд із цим у гонадектомованих самок на 15 добу згодовування мерказолілу вміст ДК та ТК був достовірно більшим, ніж у гонадектомованих самців, на 46 та 34 % відповідно, що може бути підґрунтям більш значних структурних ушкоджень кардіоміоцитів.

Зважаючи на суттєві порушення гормональної регуляції метаболізму в гонадектомованих тварин, отримані результати важко оцінити без аналізу вмісту вторинних продуктів ПОЛ, тобто ТБК-АП, утворення яких є результатом розриву вільними радикалами поліненасичених жирних кислот та маркером деструктивної дії на мембрани. Відомо, що цей альдегід утворює шифові основи з аміногрупами білка, в результаті чого утворюються нерозчинні ліпід-білкові комплекси – ліпофусцини. Уміст ТБК-АП в міокарді тварин після гонадектомії зріс в 15 разів і в самок, і в самців. Закономірність динаміки вмісту даної групи метаболітів у самців була аналогічною тваринам зі збереженими гонадами – збільшення, хоча інтенсивність була дещо меншою – 38 %, проти 2,5 раза, а в гонадектомованих самок спостерігали зменшення на 16 %. Окрім встановлених відмінностей, було доведено, що вміст ТБК-АП у міокарді гонадектомованих тварин був більшим, ніж в особин зі збереженими гонадами,

Таблиця 1

Вміст продуктів ліпопероксидації в міокарді шлуночків щурів із гіпотиреозом (M±m, n=6)

Показник		Термін спостереження			
		Контроль	5 діб	10 діб	15 діб
Тварини зі збереженими гонадами					
ДК, (ум.од./г)·10^{-3}	♀	78,8±6,0	162,3±16,1 * #	103,0±17,1	290,0±12,4 *
	♂	64,5±4,3	339,5±16,1 *	117,3±22,6 *	295,7±14,2 *
ТК, (ум.од. /г)·10^{-3}	♀	76,2±3,3	169,7±15,3 *	109,0±17,3	284,3±12,9 *
	♂	67,5±4,1	341,0±15,8 * #	118,0±20,8 *	291,5±13,0 ***
ТБК-АП, (мкмоль/кг)·10^{-2}	♀	32,4±0,4	45,0±0,4 ***	34,0±0,4 *	58,3±0,8 ***
	♂	28,3±0,7	85,3±2,2 * #	39,6±0,6 #	71,0±1,8 * #
Гонадектомовані тварини					
ДК, (ум.од./г)·10^{-3}	♀	544,7±40,6 ^	489,0±37,1 ^	519,2±23,2 ^	549,2±24,8 ^
	♂	527,3±50,6 ^	204,7±16,9 * # ^	434,7±24,6 ^	376,8±39,5 * # ^
ТК, (ум.од. /г)·10^{-3}	♀	545,5±40,6 ^	494,8±36,8 ^	526,5±23,2 ^	562,7±27,3 ^
	♂	481,0±51,0 ^	381,8±29,4	427,8±42,9 ^	419,0±40,3 # ^
ТБК-АП, (мкмоль/кг)·10^{-2}	♀	477,5±13,9 ^	402,2±19,8 * ^	421,7±8,6 * ^	410,8±14,5 * ^
	♂	422,8±18,1 ^ #	340,3±4,7 * # ^	391,5±14,7	583,2±40,8 * # ^
Замісна гормонотерапія					
ДК, (ум.од./г)·10^{-3}	♀	469,8±15,2 ^	643,0±45,2 * ^	431,2±11,3 ^	292,5±24,2 *
	♂	300,3±45,5 # ^	683,8±32,3 * ^	362,8±46,9 ^	318,2±43,2
ТК, (ум.од. /г)·10^{-3}	♀	474,0±14,8 ^	648,7±44,8 * ^	437,2±11,1 ^	300,5±23,1 *
	♂	303,8±45,8 # ^	687,5±32,4 * ^	369,2±45,8 ^	322,0±43,2
ТБК-АП, (мкмоль/кг)·10^{-2}	♀	478,8±6,6 ^	497,7±4,7 ^	392,0±6,0 * ^	355,8±6,3 * ^
	♂	419,7±11,1 # ^	428,2±16,6 # ^	363,2±13,7 * ^	379,7±11,5 * ^

Примітка. * – достовірна ($p<0,05$) відмінність відносно контролю, # – достовірна відмінність між статями, ^ – достовірна відмінність відносно показника тварин зі збереженими гонадами

зокрема через 15 діб експерименту в самців – у 8 разів, в самок – у 7 разів, що може бути не лише результатом посиленого утворення, але й недостатньої нейтралізації антиоксидантами та елімінації. Порівняння тварин різної статі показало, що через 15 діб від початку моделювання гіпотиреозу вміст даного метаболіту в міокарді шлуночків гонадектомованих самців був на 42 % більшим, ніж у самок, що, незважаючи на менший вміст первинних продуктів ПОЛ, може суттєво впливати на ступінь деструкції мембран кардіоміоцитів.

За умов суттєвого накопичення первинних продуктів ПОЛ після гонадектомії активність СОД зазнала суттєвого зменшення, що в самців становило 2,2 раза, а в самок – 2,7 раза і свідчило про депресією ферменту токсичними метаболітами (табл. 2). Незважаючи на це, в динаміці розвитку гіпотиреозу та збереження високого рівня продуктів ПОЛ активність даного ферменту в міокарді гонадектомованих тварин залишалася стабільною і достовірно більшою, ніж в особин зі збереженими гонадами, зокрема на 15 добу спостереження в самців – в 3, 5 раза, а в самок – в 3,6 раза.

Таблиця 2

Активність антиоксидантної системи міокарді шлуночків щурів із гіпотиреозом (M±m, n=6)

		Термін спостереження			
		К	5 діб	10 діб	15 діб
Тварини зі збереженими гонадами					
СОД, (ум.од. /мг)·10^{-2}	♀	65,0 ±1,6	4,4±0,6 *	5,9±0,7 *	7,9±0,2 *
	♂	62,8±0,4	5,9±0,2 * #	4,1±0,5 * #	4,8±0,5 * #
КАТ, мккат/кг	♀	1,94±0,12	5,05±0,02 *	4,81±0,16 *	5,35±0,04 *
	♂	1,69±0,08	4,60±0,19 * #	4,29±0,29 *	5,75±0,12 * #
ГП, ммоль/хв·кг	♀	0,09±0,03	0,14±0,02 *	0,25±0,03 *	0,10±0,01
	♂	0,13±0,01	0,16±0,08	0,24±0,09	0,08±0,01 *
ГР, ммоль/хв·кг	♀	0,024±0,003	0,061±0,010 *	0,030±0,004	0,028±0,002
	♂	0,031±0,004	0,043±0,009	0,033±0,006	0,030±0,006
Гонадектомовані тварини					
СОД, (ум.од. /мг)·10^{-2}	♀	24,0±1,7 ^	23,5±1,5 ^	23,5±3,8 ^	28,4±1,8 ^
	♂	28,4±1,4 ^	22,5±4,6 ^	23,1±1,1 ^	16,9±1,5 * # ^
КАТ, мккат/кг	♀	2,55±0,16 ^	2,09±0,26 ^	2,03±0,21 ^	2,34±0,20 ^
	♂	2,42±0,19 ^	1,27±0,14 * ^	1,77±0,21 * ^	3,94±0,45 * ^
ГП, ммоль/хв·кг	♀	0,08±0,01	0,23±0,02 * ^	0,08±0,03 ^	0,30±0,09 * ^
	♂	0,17±0,02 #	0,10±0,02 #	0,25±0,05 #	0,29±0,04 * ^
ГР, ммоль/хв·кг	♀	0,019±0,001	0,016±0,001 ^	0,013±0,01 * ^	0,012±0,02 * ^
	♂	0,017±0,02 ^	0,017±0,01 ^	0,023±0,01 * #	0,015±0,01 ^
Замісна гормонотерапія					
СОД, (ум.од. /мг)·10^{-2}	♀	32,2±6,6 ^	16,8±0,8 * ^	22,3±2,3 ^	26,9±5,3 ^
	♂	45,5±0,8 ^	19,1±3,6 * ^	17,4±2,2 * ^	10,4±0,7 * ^
КАТ, мккат/кг	♀	2,57±0,11 ^	2,27±0,28 ^	2,25±0,08 ^	1,71±0,08 ^
	♂	2,49±0,11 ^	2,65±0,29 ^	2,44±0,07 ^	2,03±0,21 ^
ГП, ммоль/хв·кг	♀	0,85±0,05	0,16±0,01 *	0,16±0,03 *	0,21±0,01 * ^
	♂	0,46±0,03 * ^	0,12±0,04 *	0,19±0,04 *	0,13±0,02 *#
ГР, ммоль/хв·кг	♀	0,053±0,009 ^	0,209±0,009 * ^	0,184±0,017 * ^	0,146±0,010 * ^
	♂	0,058±0,010 ^	0,179±0,012 * ^	0,198±0,009 * ^	0,194±0,016 * # ^

Примітка. * – достовірна ($p<0,05$) відмінність відносно контролю, # – достовірна відмінність між статями, ^ – достовірна відмінність відносно показника тварин зі збереженими гонадами

Суттєвіше накопичення в міокарді гонадектомованих тварин продуктів ПОЛ викликало компенсаторне посилення активності каталази. Разом із тим, в динаміці розвитку гіпотиреозу в самок активність ферменту достовірно не змінювалася, а в самців зросла на 63 %. Останнє відобра-

Таблиця 3

Активність сукцинатдегідрогенази та цитохромоксидази в міокарді самців і самок тварин з гіпотиреозом (M±m, n=6)

Показник	Стать	Термін спостереження			
		К	5 діб	10 діб	15 діб
Тварини зі збереженими гонадами					
СДГ, (ммоль/ кг·хв)	♀	16,57±0,34	12,93±0,31 *	12,94±0,22 *	12,43±0,16 *
	♂	16,71±0,20	13,06±0,37 *	12,64±0,49 *	12,13±0,09 *
ЦО, (ммоль/ кг·хв)	♀	7,13±0,07	5,65±0,10 *	5,97±0,09 *	5,20±0,09 *
	♂	7,38±0,15	6,19±0,11 * #	5,68±0,08 * #	6,05±0,12 * #
Гонадектомовані тварини					
СДГ, (ммоль/ кг·хв)	♀	6,18±0,02 ^	5,58±0,02 * ^	5,54±0,03 * ^	5,34±0,04 * ^
	♂	6,44±0,03 # ^	5,75±0,02 * # ^	5,74±0,02 * # ^	5,69±0,04 * # ^
ЦО, (ммоль/ кг·хв)	♀	8,23±0,02 ^	7,66±0,04 *	7,60±0,03 *	7,34±0,04 *
	♂	8,42±0,02 #	7,78±0,03 * ^	7,70±0,01 * # ^	7,74±0,03 * # ^
Замісна гормонотерапія					
СДГ, (ммоль/ кг·хв)	♀	6,01±0,01 ^	5,82±0,01 * ^	5,73±0,01 * ^	5,61±0,01 * ^
	♂	6,24±0,04 # ^	5,97±0,02 * # ^	5,94±0,01 * # ^	5,85±0,01 * # ^
ЦО, (ммоль/ кг·хв)	♀	9,02±0,02 ^	7,82±0,03 * ^	7,70±0,02 * ^	7,71±0,04 * ^
	♂	9,31±0,07 # ^	8,25±0,05 * # ^	7,86±0,02 * # ^	7,88±0,02 * # ^

Примітка. * – достовірна ($p<0,05$) відмінність відносно контролю ($p<0,05$), # – достовірна відмінність між статями, ^ – достовірна відмінність відносно тварин зі збереженими гонадами

жало закономірність властиву тваринам зі збереженими гонадами. Цікаво, що активність каталази у міокарді гонадектомованих тварин на 15 добу гіпотиреозу була достовірно меншою, зокрема в самців – на 46 %, а в самок – у 2,3 раза за аналогічні значення у тварин зі збереженими гонадами. Це демонструє недостатність даної ланки АОС в самок і частково пояснює більший вміст ДК та ТК в міокарді цих тварин. Підтвердженням коректності даної думки було те, що паралельно зі зниженням вмісту ДК у гонадектомованих самців до 15 доби розвитку гіпотиреозу достовірно в 1,6 раза зменшилася й активність даного ферменту. Нестача активності у цих тварин СОД частково компенсувалася збільшенням активності каталази на 60 %. Достовірної реакції ГП на накопичення продуктів ПОЛ не було, а активність ГР зросла на 35 % лише через 10 діб згодовування мерказолілу з наступним, до 15 доби зменшенням до рівня контролю. У гонадектомованих самок активність ГП зросла майже в 4 рази, а ГР зменшилася на 36 %. Незважаючи на різний характер змін активності обох ферментів в динаміці розвитку гіпотиреозу, що демонструвало особливості пристосування організму самців та самок, абсолютні значення на 15 добу гіпотиреозу були аналогічними.

Активність ферментів глютатіонового ряду у відповідь на накопичення продуктів ПОЛ після гонадектомії суттєво не змінилася. Реакція ГП та ГР на розвиток гіпотиреозу залежала від статі. Так у гонадектомованих самок активність ГП до 15 доби гіпотиреозу збільшилася в 3,8 раза, а в самців – на 71 %. Активність ГР у міокарді гонадектомованих самок на 15 добу експерименту зменшилася на 58 %, а в самців залишалася стабільною.

Загалом, зважаючи на отримані дані, стан системи протидії накопиченню токсичних продуктів ліпопероксидації у гонадектомованих тварин з гіпотиреозом можна оцінити як недостатній та такий, що свідчить про порушення метаболічної рівноваги. У гонадектомованих самок з гіпотиреозом такий дисбаланс був суттєвішим, що дозволяє очікувати більш значних структурних змін у міокарді.

Застосування ЗГТ сприяло тому, що, незважаючи на високий вихідний рівень продуктів ПОЛ в міокарді тварин, вміст ДК, ТК та ТБК-АП у динаміці розвитку гіпотиреозу зменшувався. Якщо через 15 діб експерименту за вмістом первинних продуктів ПОЛ, тварини цієї групи не відрізнялися від тих, що мали збережені гонади, то вміст вторинних залишався збільшеним, зокрема у самців – у 5,3 раза, а в самок – в 6,1 раза. Така відмінність може бути результатом недостатньої активності каталази, абсолютні значення якої у самок, що отримували ЗГТ, через 15 днів експерименту було меншим в 3,1 раза, а в самців – в 2,8 раза, ніж у тварин зі збереженими гонадами. Серед важливих механізмів елімінації супероксид радикал-аніонів нерадикальним шляхом окрім каталази, активність якої була недостатньою, варто відмітити захисну дію ГП [14]. Цікавим виявився той факт, що попри пригнічення в динаміці розвитку гіпотиреозу активність ГП в умовах ЗГТ була достовірно більшою, ніж у тварин зі збереженими гонадами, зокрема через 15 діб спостереження у самок – в 2,1 раза, а в самців – на 63 %, що могло бути проявом захисної реакції. В динаміці розвитку гіпотиреозу на тлі ЗГТ активність ГР збільшувалася в самок в 5,2 раза, в самців у 6,5 раза. Такі зміни варто розуміти в контексті знань кінетики даного ферменту. Конкурентним інгібітором ГР є NADP (необхідний для біосинтезу жирних кислот, холестерину), утворення якого найімовірніше зменшувалося як результат пригнічення активності пентозного циклу [15], що й сприяло зростанню активності цього ензиму. Щодо статевого аспекту даної проблеми, варто зазначити, що активність ГР у самців, що отримували ЗГТ, була на 33 % більшою, ніж у самок.

Зважаючи на важливу роль щитоподібної залози в процесах енергоутворення та описані вище зміни наступним етапом дослідження стало вивчення активності СДГ та ЦО у гонадектомованих тварин та тих, що отримували ЗГТ (табл. 3). Було встановлено, що активність СДГ після видалення гонад зменшилася в самок у 2,7 раза, в самців – у 2,6 раза. Зміна абсолютних значень активності СДГ гонадектомованих тварин при розвитку гіпотиреозу була аналогічною тій, що реєстрували у тварин зі збереженими гонадами, зокрема зменшення, що в самців становило 13 %, а в самок – 16 %. Варто зазначити, що активність СДГ на 15 добу гіпотиреозу в гонадектомованих самців була меншою, ніж у тварин зі збереженими гонадами, в 2,1 раза, а в самок – в 2,3 раза. Застосування ЗГТ не вплинуло на активність СДГ та характер динаміки при розвитку гіпотиреозу, а абсолютне значення досліджуваного показника через 15 діб від початку відтворення ендокринопатії в самок було більше за показник гонадектомованих особин лише на 5 %, а в самців – на 3 %. Дефіцит активності ферменту за застосування ЗГТ у самок становив 2,2 раза, а в самців – 2 рази порівняно з тваринами зі збереженими гонадами. Це може бути результатом порушення чутливості рецепторів клітин-мішеней до відповідних введених ззовні гормонів за змінених умов їхнього метаболізму. Застосування ЗГТ сприяло активації ЦО. Абсолютне значення показника самців переважало такий у тварин зі збереженими гонадами на 31 %, а в самок – на 27 %. За аналогічної тваринам зі збереженими гонадами динаміки показника при розвитку гіпотиреозу, активність ферменту за застосування ЗГТ залишалася більшою, зокрема у самців – на 30 %, а в самок – на 48 %.

Висновок

Зважаючи на отримані дані, можна говорити про значну роль статевих гормонів як регуляторів метаболічної активності міокарда, пов'язаної з використанням кисню, за умов гіпотиреозу та більшу чутливість міокарда самок до гормонального дисбалансу. Замісна гормонотерапія як у самців, так і в самок не відновлює закономірності реакції систем ПОЛ та АОС на розвиток мерказолілового гіпотиреозу, активності сукцинатдегідрогенази та цитохромоксидази. Міокард самок є чутливішим до гормонального дисбалансу.

Перспективи подальших досліджень

Перспективи подальших досліджень полягають в дослідженні впливу замісної гормонотерапії на ступінь структурних змін в міокарді гонадектомованих щурів при відтворенні мерказолілового гіпотиреозу.

Література. 1. Особенности гемодинамики, электрофизиологических показателей сердца и дифференцированная терапия пароксизмов фибрилляции предсердий у больных с субклинической дисфункцией щитовидной железы / Ф.К.Рахматуллов, Л.А.Бондаренко, А.М.Бибарсова [и др.] // Кардиология. – 2003. – № 5. – С. 48-51. 2. Терещенко И.В. Состояние сердца у больных гипотиреозом по результатам эхокардиографии / И.В.Терещенко, Т.П.Голдырева / / Клин. мед. – 2000. – № 1. – С. 28–30. 3. «Гипотиреозное» сердце / Е.М.Нейко, Л.В.Глушко, В.І.Боцюрко, та ін. // Укр. кардіол. журнал. – 1996. – № 1. – С. 71-77. 4. Thyronin treatment in adult and pediatric heart surgery: clinical experience and review of the literature / T. Carrel, F. Eckstein, L. Englberger [et al.] // Eur. J. Heart. Fail. – 2002. – Vol. 4, № 5. – P. 577-582. 5. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHET study): case-control study / A. Rosengren, S.Hawken, S. Ounpuu [et al.] // Lancet. – 2004. – N 364(9438). – P. 953-962. 6. Герасимов Г.А. Заболевания щитовидной железы / Г.А.Герасимов, Н.А.Петунина – М.: Издательский дом журнала "Здоровье", 1998. – С. 38. 7. Методика определения концентрации ДК и ТК в биологических субстратах / [под. ред. М.И.Прохоровой]. – Л.: Издательство Ленинградского ун-та. – 1982.

– 272 с. 8. Методика определения концентрации МДА в биологических субстратах / [под. ред. М.И.Прохоровой]. – Л.: Издательство Ленинградского ун-та. – 1982. – 272 с. 9. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологическом материале // Лаб. дело. – 1985. – № 11. – С. 678–681. 10. Королюк М. А. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. М. Майорова, В. Э. Токарев // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19. 11. Круглікова Г.О. Методи визначення активності глутатіонпероксидази на глутатіонредуктази / Г.О.Круглікова, У.М.Штутман // Укр. биохим. журн. – 1976. – Т. 68, № 2. – С. 223–338. 12. Прохорова М.И. Методы биохимических исследований / М.И. Прохорова – Л.: Изд. ЛГУ, 1982. – 168 с. 13. Кривченкова Р.С. Определение активности цитохромоксидазы в суспензии митохондрий / / В кн.: Современные методы в биохимии / Р.С. Кривченкова – М.: Медицина, 1977. – С. 47–49. 14. Бурлака А.П. Радикальні форми кисню та оксиду азоту при пухлинному процесі / А.П. Бурлака, Є.П. Сидорик. – Київ: Наукова думка, 2006. – 227 с. 15. Glutathione reductase: comparison of steady-state and rapid reaction primary kinetic isotope effects exhibited by the yeast, spinach, and Escherichia coli enzymes / M.A. Vanoni, K.K. Wong, D.P. Ballou [et al.] // Biochemistry. – 1990. – Vol. 29. – P. 5790–5796.

ПОЛОВЫЕ ОТЛИЧИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В МИОКАРДЕ КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ, ВЫЗВАННЫХ ГОНАДЭКТОМИЕЙ И КОРРЕГИРОВАННЫХ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНОТЕРАПИЕЙ

М.Р.Хара, В.М.Михайлюк

Резюме. В гонадэктомированных самцов и самок крыс с мерказолиловым гипотиреозом (75 мг/кг мерказолила ежедневно внутрижелудочно) было изучено активность перекисного окисления липидов (ПОЛ), антиоксидантной системы (АОС), ферментов, контролирующих процессы энергозобеспечения миокарда (сукцинатдегидрогеназы – СДГ, цитохромоксидазы – ЦО) и влияние заместительной гормонотерапии (ЗГТ) на данные процессы. Животных исследовали через 5, 10 и 15 суток с начала моделирования гипотиреоза. Было доказано, что гонадэктомия вызывает накопление первичных и вторичных продуктов ПОЛ, угнетение активности супероксиддисмутазы (СОД), компенсаторное увеличение активности каталазы, незначительную реакцию ферментов глутатионового ряда (глутатионредуктазы – ГР и глутатионпероксидазы – ГП), уменьшение активности СДГ. Развитие гипотиреоза на таком фоне характеризовалось высоким содержанием продуктов ПОЛ, особенно вторичных (ТБК-активных продуктов), стабильной активностью СОД (на 15 сутки гипотиреоза активность СОД была больше, чем у животных с сохраненными гонадами), увеличение активності ГП (показатели превышали значения животных с сохраненными гонадами), каталазы – только в гонадэктомированных самцов (активность фермента оставалась меньше, чем у животных с сохраненными гонадами), отсутствием изменений активности ГР, низкой активностью СДГ. ЗГТ (эстрадиол/прогестерон – у самок, тестостерон – у самцов) не восстановила содержание продуктов ПОЛ (их уровень в миокарде гонадэктомированных самцов и самок оставался высокий), вызвала компенсаторное увеличение активности ГП и ГР, ЦО, способствовала умеренному в динамике розвития мерказолилового гипотиреоза, уменьшению содержания первичных продуктов ПОЛ и особенно ТБК-активных продуктов (их уровень оставался увеличенным), увеличению активности ГР. Изменения активности СДГ и ЦО имели аналогичную животным с сохраненными гонадами тенденцию. Абсолютные значения активности ЦО были достоверно большими, чем у животных с сохраненными гонадами. Полученные данные доказали значительную роль половых гормонов в качестве регуляторов метаболической активности миокарда, связанной с использованием кислорода, в условиях гипотиреоза. ЗГТ не имела достаточного корригирующего влияния на активность ПОЛ и ферменты антиоксидантной защиты, за исключением ГР, способствовала компенсаторной активации ЦО у животных обоего пола. Более чувствительными к гормональному дисбалансу и менее чувствительными к эфектам ЗГТ оказались самки.

Ключевые слова: гипотиреоз, пол, метаболизм миокарда, гонадэктомия, заместительная гормонотерапия

SEXUAL DIFFERENCES OF METABOLIC CHANGES IN RATS' MYOCARDIUM WITH EXPERIMENTAL HYPOTHYROIDISM INDUCED BY GONADECTOMY AND CORRECTED BY APPLICATION OF REPLACEMENT HORMONE THERAPY

M.R.Khara, V.M.Mykhailiuk

Abstract. The activity of lipid peroxidation (LP), the antioxidant system (AOS), enzymes that control the processes of myocardial energy (succinate dehydrogenase – SDH, cytochrome oxidase – CO) and the influence of hormone replacement therapy (HRT) on these processes were analyzed and studied in gonadoectomized male and female rats with mercasolil hypothyroidism (75 mg/kg of mercasolil daily intragastrically). The rats were experimentally studied every 5, 10 and 15 days from the beginning of hypothyroidism modeling. Gonadectomy was proved to cause the accumulation of the primary and secondary LPO products, the inhibition of succinate dehydrogenase (SDH) activity, the compensatory increase of catalase activity, the insignificant reaction of glutathione enzymes (glutathione reductase – GR and glutathione peroxidase – GP), the decrease of SDH activity. Accordingly, hypothyroidism development was characterized by high level LP products, especially the secondary ones (TBA-active products), the stable SDH activity (on the 15th day of modeled hypothyroidism activity of SOD was higher than in animals with preserved gonads), the increase of GP activity (the data were higher than in animals with preserved gonads), the increase of catalase activity – only in gonadoectomized male rats (enzyme activity was lower than in animals with preserved gonads), stable GR activity, the low SDH activity. HRT (Estradiol/progesterone – in female, testosterone – in male) didn't restore LP metabolites concentration (their level in the myocardium of the gonadoectomized male and female rats remained high), caused the compensatory increase of GP, GR, CO activity, contributed to the moderate dynamics of mercasolil hyperthyroidism, the decrease of the LP products, especially TBA-active ones and the increase in GR activity. The SDH and CO activity was inhibited like in animals with preserve gonads. The obtained data demonstrated the significant role of sex hormones as regulators of myocardial metabolic activity associated with the use of oxygen at hypothyroidism. HRT did not have a sufficient reparative effect on the activity of LP and antioxidant enzymes, but GH contributed to the compensatory activation of CO in animals of both sexes. The myocardium of female rats was proved to be more sensitive to hormonal imbalance and less sensitive to the effects of HRT.

Key words: hypothyroidism, sex, myocardium metabolism, gonadectomy, hormone replacement therapy.

I.Ya. Horbachevskyi Ternopil State Medical University

Clin. and experim. pathol.- 2012.- Vol.11, №2(40).-P.152-158.

Надійшла до редакції 25.05.2012
Рецензент – проф. Н.В.Пашковська
© М.Р.Хара, В.М.Михайлюк, 2012

УДК 616.12-001:577.175.5-03:615.31:546.17]-092.9-055

***М. Р. Хара*[1]**
***К. Є. Юріїв*[2]**
О. В. Кузів

Тернопільський національний педагогічний університет імені В.Гнатюка[1], Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.Горбачевського[2]

ВПЛИВ МОДУЛЯТОРІВ АКТИВНОСТІ СИСТЕМИ ОКСИДУ АЗОТУ НА СТУПІНЬ СТРУКТУРНОГО ПОШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА САМЦІВ І САМОК ЩУРІВ ЗА УМОВ ПАТОГЕННОЇ ДІЇ АДРЕНАЛІНУ

Ключові слова: *міокард, стать, некроз, оксид азоту*

Резюме. *У дослідах на статевозрілих самцях (cM) і самках (cF) щурів досліджено вплив прекурсора синтезу оксиду азоту L-arginine і неселективного блокатора L-NAME на ступінь некрозоутворення в міокарді шлуночків при відтворенні некротичного процесу шляхом уведення кардіотоксичної дози адреналіну (1 мг/кг, внутрішньом'язово, одномоментно) через 15 хвилин після введення відповідного модулятора. Тварин спостерігали на першу та 24-ту год, що відповідало початку та піку некрозоутворення. Встановили, що L-arginine проявив кардіопротекторний ефект, ступінь вираження якого в самок був достовірно більшим, ніж у самців. Застосування L-NAME мало негативний вплив на розвиток некротичного процесу в міокарді, що підтверджувалося збільшенням відсотка пошкоджених кардіоміоцитів. Така закономірність була суттєвішою у самців на ранньому етапі реалізації патогенного ефекту адреналіну (1 год після введення), а в самок – на більш пізньому (24 год після введення).*

Вступ

Статистика останніх років показує, що інфаркт міокарда (ІМ) залишається найважливішою проблемою сучасної медицини, оскільки захворюваність на нього, передчасна інвалідність і летальність мають високий рівень. За висновками комісії зі статистики Європейського кардіологічного товариства, опублікованими в European Heart Journal у 1997 р., смертність чоловіків від ішемічної хвороби серця (ІХС) в Україні становить 749, жінок – 342 на 100 тис. осіб [15]. Щорічно в США ІМ розвивається в 900 тис. осіб, з яких помирає близько 225 тис., причому половина з них – до моменту отримання медичної допомоги. Така висока смертність свідчить про те, що профілактика й лікування цього поширеного захворювання потребують як застосування сучасних методів медикаментозної й немедикаментозної терапії, так і пошуку нових шляхів впливу на механізми кардіопротекції. [6,14]. Серед останніх важливе місце відводиться системі оксиду азоту (NO), стан якої визначається не лише функціональною активністю ендотеліоцитів, а й залежить від статі й рівня статевих гормонів. [10]. Разом із тим, незважаючи на сказане вище та загальну закономірність, яка за даними ВООЗ показує, що кількість жінок, які хворіють та помирають від ІМ є суттєво меншою, ніж чоловіків, статевий аспект даної проблеми вивчений недостатньо.

Мета дослідження

Вивчити вплив модуляторів активності системи оксиду азоту на ступінь структурного пошкодження міокарда адреналіном в експерименті.

Матеріал та методи

Досліди провели на білих лабораторних статевозрілих cM і cF щурів (170-210 г), в яких моделювали адреналінове пошкодження міокарда (АПМ) внутрішньом'язовим уведенням адреналіну (1 мг/кг). Активацію системи оксиду азоту викликали шляхом уведення L-arginine (600 мг/кг) у черевну порожнину за 15 хвилин до відтворення АПМ, а її блокування – введенням L-NAME (NG-Nitro-L-arginine-methyl ester hydrochloride, 25 мг/кг) за аналогічною схемою. Тварин поділили на 3 групи (1 гр. – щури з АПМ без корекції, 2 група – щури з АПМ, що розвивалося на тлі L-arginine, 3 група – щури з АПМ, що розвивалося на тлі L-NAME) і спостерігали на першу та 24 –ту год після ін'єкції адреналіну. У міокарді шлуночків, забарвлених за Генденгайном, визначали об'ємний відсоток некротизованих кардіоміоцитів за Автанділовим Г.Г. [1]. Усі експеримен-

© *М. Р. Хара, К. Є. Юріїв, О. В. Кузів, 2012*

ти проводили з урахуванням принципів біоетики, які є обов'язковими при роботі з тваринами.

Обговорення результатів дослідження

Аналізуючи отримані дані встановили, що контрольні самці і самки достовірно відрізнялися за відсотком пошкоджених кардіоміоцитів, зокрема, в самців кількість некротизованих кардіоміоцитів була на 36 % більшою. На 1 та 24 год розвитку АПМ даний показник наростав у тварин 1-шої групи незалежно від статі, що у cM склало відповідно 3,2 та 12,2 раза, а в cF– 4,5 та 9,8 раза. Слід зауважити, що статева відмінність за даним показником реєструвалася лише на 24 год розвитку АПМ. У міокарді шлуночків cF відсоток пошкоджених кардіоміоцитів був менший, ніж у cM, у 2,2 раза.

Уведення L-arginine мало позитивний вплив на стан міокарда тварин. Відсоток некротизованих кардіоміоцитів достовірно зменшився – у самців у 2,7 раза, у самок – у 3 рази.

Розвиток АПМ на тлі прекурсора синтезу NO також супроводжувався приростом числа пошкоджених клітин міокарда. Зокрема, у cM на 1 год експерименту він склав 4,5 раза, а на 24 год – 16,8 раза, у cF дана динаміка становила відповідно 4,5 та 9,9 раза. Порівняння абсолютних значень самців і самок даної групи показало, що достовірно тварини відрізнялися лише на 24 год АПМ, відсоток ушкоджених кардіоміоцитів у cF був у 2,6 раза менший, ніж у cM, що було аналогічним 1-ій групі.

За застосування L-arginine і на першу і на 24 год експерименту ступінь ушкодження міокарда був суттєво менший, про що свідчила достовірна різниця між показниками тварин першої та другої груп. Зокрема, у cM другої групи відсоток некротизованих клітин був меншим в 1,9 та 2,0 раза на кожному з етапів експерименті, у cF – відповідно у 2,2 та 2,3 раза. Отримані результати дозволяють стверджувати про кардіопротекторний ефект препарату, ступінь якого був суттєвішим у самок, що може бути наслідком здатності естрогенів сприяти активному включенню L-arginine в синтез NO [10].

Застосування L-NAME спровокувало збільшення відсотка некротизованих кардіоміоцитів у cM в 1,7 раза, а в cF – зменшення, яке дорівнювало 4,2 раза. Останнє могло бути результатом здатності препарату пригнічувати активність iNO-синтази. Розвиток АПМ на такому тлі також характеризувався збільшенням досліджуваного показника, що в cM на першу год експерименту склало 6,5 раза, а на 24 год – 15,9 раза. У cF дана динаміка була значно інтенсивнішою, а саме – на першу год АПМ приріст склав 38,3 раза, а на 24 год – 93,4 раза відповідно. Порівняння абсолютних значень показників самців і самок даної групи продемонструвало достовірні відмінності як на першу, так і на 24-ту год АПМ. Відсоток ушкоджених кардіоміоцитів у cF був в 1,7 та 1,7 раза меншим, ніж у cM, на першу та 24-ту год експерименту. Порівняння показників тварин першої та третьої груп показало, що на першу год АПМ, яка розвивалося на тлі L-NAME, у cM третьої групи відсоток некротизованих кардіоміоцитів був у 3,5 раза більшим, на 24-ту год спостереження – у 2,2 раза, а в cF – відповідно у 2,8 та 2,9 раза.

Більш інтенсивний приріст відсотка некротизованих кардіоміоцитів у самок при розвитку АПМ на тлі L-NAME та більші значення на 24 год експерименту (пік некрозоутворення) були підтвердженням суттєвішої ролі системи NO у кардіопротекції саме тварин цієї статі і, як результат, більшої їх чутливості до токсичного впливу адреналіну. Цікаво, що серце самців було більш чутливим до негативного впливу L-NAME на ранньому етапі дії адреналіну (початок некрозоутворення). Така закономірність корелювала з показником відсотка загиблих тварин, яку спостерігали впродовж першої год після введення кардіотоксичної доза адреналіну. Даний показник у cM становив 61,3 %, а у cF – лише 47,8 %.

Таблиця

Об'ємний відсоток некротизованих кардіоміоцитів в міокарді шлуночків тварин з адреналіновим пошкодженням міокарда при застосуванні L-arginine та L-NAME (M±m, n=6)

Група	Стать	Контроль	АПМ 1 год	АПМ 24 год
Без корекції	Ч	1,44±0,38#	4,64±0,59*	17,53±0,20*#
(1 група)	Ж	1,06±0,32	3,42±0,34*	7,96±0,85*
L-arginine	Ч	0,53±0,23■	2,39±0,48*■	8,92±0,90*#■
(2 група)	Ж	0,35±0,01■	1,58±0,19*■	3,47±0,39*■
L-NAME	Ч	2,46±0,49#■	16,02±0,16*#■	39,13±0,45*#■
(3 група)	Ж	0,25±0,02■	9,74±0,84*■	23,34±0,13*■

Примітка. * - достовірна ($p \leq 0,05$) відмінність в межах статі; # - достовірна відмінність між тваринами різної статі; ■ – достовірна відмінність відносно показника тварин без корекції.

Узагальнюючи отримані дані, слід звернути увагу на те, що ефекти від впливу відповідних модуляторів активності системи NO (прекурсор чи блокатор синтезу) на розвиток некротичного процесу в серці суттєво залежать від статі.

Висновки

1. Ступінь пошкодження міокарда адреналіном на тлі донатора синтезу NO L-arginine є меншим, ніж без такого впливу, що суттєвіше проявляється в самок щурів.

2. Блокування синтезу NO неселективним блокатором L-NAME підсилює кардіотоксичний ефект адреналіну в самців більшою мірою на першу год, а в самок – на 24-ту год.

Перспективи подальших досліджень

полягають в дослідженні впливу донатора та блокатора активності системи оксиду азоту на активність ліпопероксидації та системи антиоксидантного захисту у тварин різної статі при відтворенні некротичного процесу в міокарді.

Література. 1.Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. Руководство / Г.Г. Автандилов. – М.: Медицина, 1990. – 383 с. 2.Бурлака А.П. Радикальні форми кисню та оксиду азоту при пухлинному процесі / А.П. Бурлака, Є.П. Сидорик. – Київ : Наукова думка, 2006. – 228 с. 3.Вплив L-аргініну і блокатора синтази оксиду азоту N-нітро-L-аргініну на вміст катехоламінів у крові щурів за умов стресу / Н.М. Кургалюк, Т.М. Мишутіна, Т.В. Серебровська [та ін.] // Ендокринологія. – 2002. – Т. 7, № 1. – С. 73-76. 4.Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринологія. – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 142-145. 5.Караева Е.Н. Новые аспекты действия эстрогенов / Е.Н. Караева // Экспер. и клин. фарм. – 2003. – Т. 66, № 4. – С. 71-78. 6.Караченцев А.Н. Вазоактивные эффекты половых гормонов / А.Н. Караченцев, П.В. Сергеев // Пробл. эндокринол. – 1997. – Т. 43, № 2. – С. 45-53. 7.Марков Х.М. L-аргинин – оксид азота в терапии болезней сердца и сосудов/ Х. М. Марков // Кардиология. – 2005. – Т. 45, № 6. – С 87-95. 8.Сагач В.Ф. Роль ендотелію в регуляції кровообігу / В.Ф. Сагач // Фізіологічний журнал. - 1998.– Т. 44. № 3.– С. 115-116. 9.Хара М. Р. Особливості перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи у гонадектомованих самок щурів при моделюванні некротичного пошкодження міокарда та корекції / М. Р. Хара, В. Є. Пелих // Медична хімія. – 2010. – № 1. – С. 80-82. 10.Хара М.Р. Оксид азоту та серцево-судинна система (огляд літератури) / М.Р. Хара, А.М. Дорохіна // Здобутки клін. та експер. мед. – 2010. – Т. 12, № 1. – С. 14-19. 11.Chandran K. Doxorubicin inactivates myocardial cytochrome C oxidase in rats: cardioprotection by Mito–Q / K. Chandran, D. Aggarwal, R.Q. Migrino [et al.] // Biophys J. – 2009. – V. 96, № 4. – P. 1388-1398. 12.Crane P.B. Fatigue and physical activity in older women after myocardial infarction / P. B. Crane // Heart Lung. – 2005. – V. 34, N 1. – P. 30-38. 13.Impact of age and sex on sudden cardiovascular death following myocardial infarction [Electronic source] / S.Z. Abildstrom, C. Rask-Madsen, M.M. Ottesen [et al.] // Heart. – 2002. – V. 88, № 6. – P. 573-578. – Access mode: http://heart.bmj.com/content/88/6/573.full.pdf 14.Monkada S. Nitric oxide: Physiology, patophysiology and pharmacology / S. Monkada, R.M.J. Palmer, E.A. Higgs // Pharmacol. Rev. – 1991. – V. 43, N 2.– C. 109-142. 15.Phillips G.B. Relationships in men of sex hormones, insulin, adiposity, and risk factors for myocardial infarction / G.B. Phillips, T. Jing, S.B. Heymsfield // Metabolism. – 2003. – V. 52, № 6. – P. 784-790. 16.Sana S. On behalf of the Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe / S. Sana, H. Kesteloot, D. Kromhout // Eur. Heart. J. – 1997. – № 18. – 1231-1248.

ВЛИЯНИЕ МОДУЛЯТОРОВ АКТИВНОСТИ СИСТЕМЫ ОКСИДА АЗОТА НА СТЕПЕНЬ СТРУКТУРНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА САМЦОВ И САМОК КРЫС ПРИ ПАТОГЕННОМ ДЕЙСТВИИ АДРЕНАЛИНА

М. Р. Хара, К. Е. Юриив, О. В. Кузив

Резюме. В опытах на половозрелых самцах и самках крыс исследовано влияние прекурсора синтеза оксида азота L-arginine и неселективного блокатора L-NAME на степень образования некрозов в миокарде желудочков при воспроизведении некротического процесса путем введения кардиотоксической дозы адреналина (1 мг/кг, внутримышечно, одномоментно) через 15 минут после введения соответствующего модулятора. Животных наблюдали на первый и 24-й час, что соответствовало началу и пику образования некрозов. Установили, что L-arginine проявил кардиопротекторный эффект, степень выраженности которого у самок была достоверно большей, чем у самцов. Применение L-NAME имело негативное влияние на развитие некротического процесса в миокарде, что подтверждалось увеличением процента поврежденных кардиомиоцитов. Такая закономерность была существеннее у самцов на раннем этапе реализации патогенного эффекта адреналина (1 час после введения), а у самок – на более позднем (24 часа после введения).

Ключовые слова: миокард, пол, некроз, оксид азота

EFFECT OF ACTIVITY MODULATORS OF THE NITRIC OXIDE SYSTEM ON THE DEGREE OF STRUCTURAL DAMAGE OF MYOCARDIUM OF MALE AND FEMALE RATS IN CASE OF PATHOGENIC EFFECT OF ADRENALIN

M.R.Chara, K.Ye.Yuriiv, O. V.Kuziv

Abstract. In experiments on sexually mature male and female rats it was investigated the influence of the precursor of nitric oxide synthesis L-arginine and non-selective blocker L-NAME on the degree of necrosis in ventricular myocardium at the formation of necrotic process by injection of cardiotoxic dose of adrenalin (1 mg / kg, intramuscularly simultaneously) 15 minutes after entering the appropriate modulator. Animals were observed at 1 and 24 h, which corresponded to the beginning and peak of necrotic process.The L-arginine showed cardioprotective effect, the degree of its expression was reliably bigger in females than in males. Application of L-NAME had a negative impact on the development of necrotic process in the myocardium, which was confirmed of increasing of the percentage of damaged cardiomyocytes. This pattern was more significant in males at an early stage of the pathogenic effect of adrenaline (1 h after injection) and in females - at a later stage (24 h after injection).

Key words: myocardium, sex, necrotic process, nitric oxide.

I.Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University

Clin. and experim. pathol.- 2012.- Vol.11, №2(40).-P.159-161.

Надійшла до редакції 25.05.2012
Рецензент – проф. С.С.Ткачук
© М. Р. Хара, К. Є. Юріїв, О. В. Кузів, 2012

УДК 611.132:616-053.1

Т.В. Хмара
О.М. Галичанська
Ф.Д. Марчук

Буковинський державний медичний університет, м.Чернівці

ПРИРОДЖЕНІ ВАДИ ОРГАНІВ І СУДИН ВЕРХНЬОГО ТА СЕРЕДНЬОГО СЕРЕДОСТІННЯ В ПЛОДІВ ЛЮДИНИ

Ключові слова: *серце, середостіння, анатомія, плід, людина.*

Резюме. *За допомогою морфологічних методів вивчені положення, розміри, форма серця та його топографоанатомічні взаємовідношення з суміжними органами і магістральними судинами середостіння в плодовому періоді онтогенезу людини.*

Вступ

Однією з причин перинатальної та ранньої неонатальної смертності є природжені вади (ПВ) розвитку. ПВ, які потребують хірургічної корекції, виявляються в 3 % новонароджених. Серед дорослих людей-інвалідів більшість становлять особи, які народилися в 33-36 тижнів гестації, тобто недоношеними [6]. За даними перинатальної статистики, в Україні частота затримки росту плода в різних регіонах становить від 10 до 22 % серед доношених новонароджених та від 18 до 22 % серед недоношених. В останні роки всебічному вивченню цієї патології надається велика увага, як у нашій країні, так і за кордоном. Це пов'язано з тим, що перинатальна захворюваність і смертність значною мірою визначається характером росту й станом плода в гестаційному періоді й досягає 30 % [1, 2]. За даними Чернівецької обласної комунальної медичної установи "Патологоанатомічне бюро" загальна частота ПВ на Буковині за період 2001-2008 рр. становить 20,4 %. У нозологічній структурі переважають вади системи кровообігу, нервової системи та множинні ПВ [5]. В структурі кардіоваскулярної патології новонароджених і дітей першого року життя 65-70 % займають ПВ серця і судин. Своєчасна кваліфікована кардіологічна і кардіохірургічна допомога можлива при виявленні ПВ серця до народження дитини – пренатальна діагностика критичних ПВ серця, починаючи з 13-14 тижнів внутрішньоутробного розвитку [4]. Частота вроджених деформацій дуги аорти становить 0,4-0,6 % у структурі серцево-судинних захворювань [3].

Отже, без ґрунтовного дослідження різнобічних чинників, що визначають нормальний і патологічний розвиток плода і новонародженого не можлива антенатальна охорона здоров'я потомства. Знання закономірностей та особливостей морфогенезу різних систем людини, зокрема серця, органів і судин верхнього середостіння, важливе для вдосконалення методів хірургічної корекції їх природженої патології.

Мета дослідження

З'ясувати топографо-анатомічні особливості органів і судинно-нервових утворень верхнього і середнього середостіння у перинатальному періоді онтогенезу людини.

Матеріал і методи

Дослідження проведено на 38 препаратах плодів людини 5-10 місяців. :136,0-375,0 мм тім'яно-куприкової довжини (ТКД). Вивчали тільки ті випадки, коли причина смерті не була пов'язана з патологією органів, судин і нервів верхнього та середнього середостіння. Застосовували методи звичайного та тонкого препарування під контролем бінокулярної лупи, макромікроскопії та морфометрії.

Обговорення результатів дослідження

У плода 375,0 мм ТКД серце розміщене косо в передній серединній сагітальній площині. Вісь серця спрямована зліва направо, зверху донизу. Серце складається з двох шлуночків і одного передсердя з двома добре вираженими вушками. Довжина серця становить 37,5 мм, ширина 22,0 мм і товщина: в ділянці єдиного передсердя – 9,0 мм, в ділянці правого шлуночка – 20,5 мм і в ділянці лівого шлуночка – 16,0 мм. Верхівка серця щільно прилягає до середостінної поверхні середньої частки правої легені. Легеневий стовбур, довжиною 11,0 мм і шириною 9,0 мм, розміщений між правим і лівим вушками єдиного передсердя. Позаду легеневого стовбура знаходиться висхідна аорта, довжиною 6,0 мм. Дуга аорти, довжиною 15,0 мм, прикрита верхівкою лівої легені. Від дуги аорти справа наліво відходять три судини: права загальна сонна артерія, ліва загальна сонна артерія і ліва підключична артерія. Остання розміщена в лівій пахвовій ямці.

Верхня порожниста вена, праві легеневі вени впадають в єдине передсердя та розміщені попереду від головного бронха та легеневої артерії у корені правої легені. Верхня права легенева вена,

© *Т.В. Хмара, О.М. Галичанська, Ф.Д. Марчук, 2012*

діаметром 3,0 мм, знаходиться попереду від правої легеневої артерії та впадає в бічну півкружність верхньої порожнистої вени. Верхньочасткові гілки правої легеневої артерії розміщені в косому напрямку (знизу вверх) на передній поверхні правого головного бронха, діаметр якого становить 5,5 мм. Нижньочасткові гілки правої легеневої артерії знаходяться нижче правої верхньої легеневої вени. Ліва легенева артерія діаметром 4,0 мм відходить від легеневого стовбура на відстані 12,0 мм від правого шлуночка. Нижче та позаду від лівої легеневої артерії знаходиться лівий головний бронх, діаметром 4,0 мм. Верхня ліва легенева вена, діаметром 5,0 мм, сформована двома притоками з верхньої частки лівої легені, при цьому майже повністю прикриваючи спереду лівий головний бронх. Нижня ліва легенева вена, діаметром 3,5 мм, утворена трьома притоками. Ліві легеневі вени впадають в ліву частину загального передсердя (рис. 1). Нижня порожниста вена також впадає в єдине передсердя.

Загруднинна залоза (ЗЗ) складається з двох часток – правої і лівої, що з'єднані між собою венами ЗЗ. Частки ЗЗ мають атипову форму, а саме: права частка нагадує гроно винограду, а ліва частка – чобіток (рис. 2). Довжина правої частки ЗЗ становить 30,0 мм і ширина – 12,0 мм. Довжина лівої частки дорівнює 29,5 мм; ширина: в ділянці верхнього відділу частки становить 10,5 мм, в ділянці нижнього відділу – 16,0 мм; товщина: в ділянці верхнього відділу частки – 5,0 мм, в ділянці нижнього відділу – 10,0 мм.

Верхній відділ лівої частки ЗЗ представлений верхівкою, заокругленої форми, яка сягає нижнього краю щитоподібної залози (ЩЗ). Останній притаманна підковоподібна форма, майже з недиференційованими частками.

Висота правої вертикальної частини ЩЗ дорівнює 23,5 мм; висота лівої вертикальної частини ЩЗ – 16,5 мм; висота поперечної частини – 12,0 мм і її довжина – 19,0 мм. Позаду лівої вертикальної частини ЩЗ знаходиться ліва плечо-головна вена. Присередня поверхня верхівки лівої частки ЗЗ стикається з лівою нижньою щитоподібною веною. Задньоприсередня поверхня лівої частки ЗЗ у межах нижньої 1/3 прилягає до передньої поверхні лівого вушка єдиного передсердя.

У плода 255,0 мм ТКД серце розміщено поперечно в грудній порожнині. Висота грудної порожнини від верхнього отвору грудної клітки до груднинної частини діафрагми становить 33,0 мм. Висота грудної порожнини від рівня I правого ребра до нижньої точки правого реброво-діафрагмового закутка по правій середній пахвовій лінії дорівнює 96,0 мм, у той час як її висота від

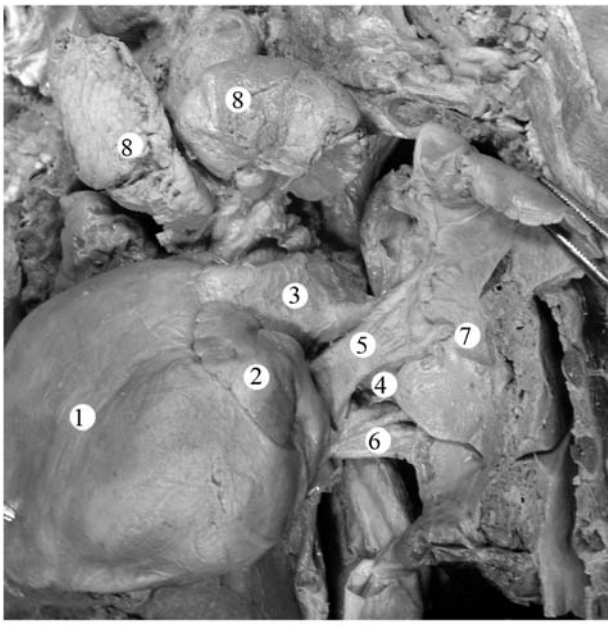

Рис. 1. Органи і судини середнього середостіння плода 375,0 мм ТКД Макропрепарат. Вигляд зліва. Зб. 2,5.
1 – єдине передсердя; 2 – ліве вушко; 3 – легеневий стовбур; 4 – ліва легенева артерія; 5 – верхня ліва легенева вена; 6 – нижня ліва легенева вена; 7 – середостінна поверхня лівої легені; 8 – частки загруднинної залози

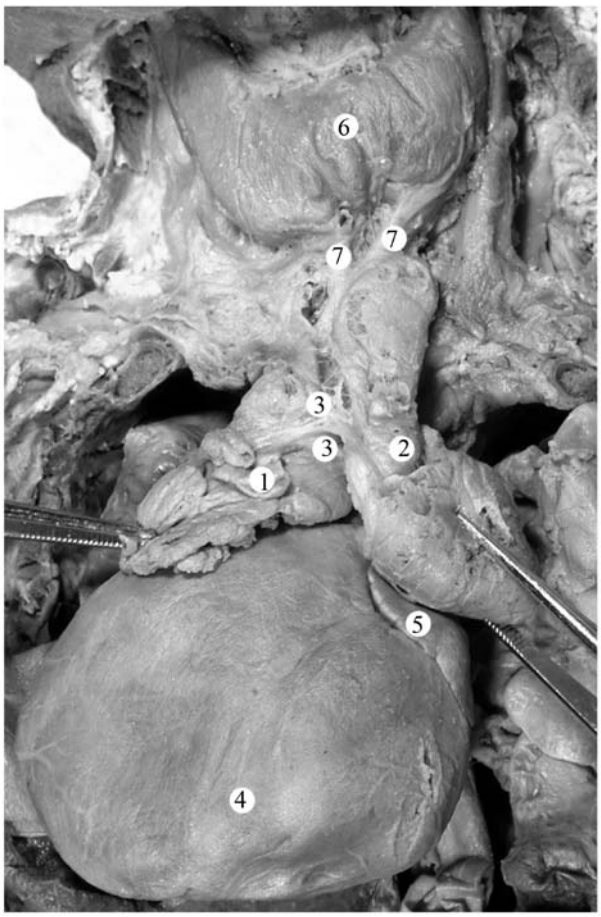

Рис. 2. Органи верхнього і середнього середостіння плода 375,0 мм ТКД. Макропрепарат. Зб. 2,3
1 – права частка загруднинної залози; 2 – ліва частка загруднинної залози; 3 – вени загруднинної залози; 4 – серце; 5 – ліве вушко; 6 – щитоподібна залоза; 7 – нижні щитоподібні вени

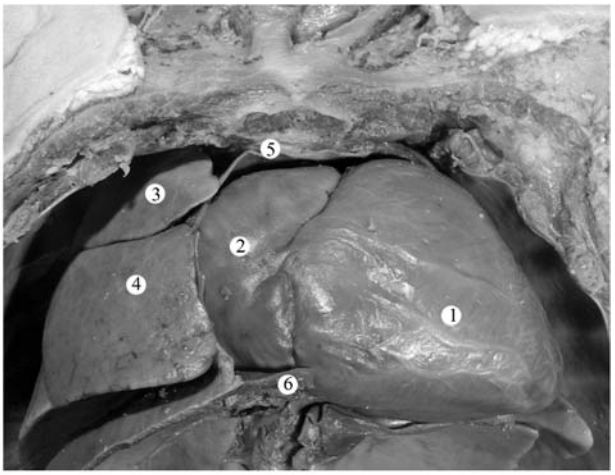

Рис. 3. Органи грудної порожнини плода 255,0 мм ТКД. Вид зверху. Макропрепарат. Зб. 3.
1 – серце; 2 – праве передсердя; 3 – верхня частка правої легені; 4 – середня частка правої легені; 5 – серозне осердя; 6 – діафрагма.

рівня I лівого ребра до нижньої точки лівого реброво-діафрагмового закутка по лівій середній пахвовій лінії – 82,0 мм. Ширина грудної порожнини на рівні сьомих ребер становить – 68,0 мм. Передньозадній розмір грудної порожнини від передньої поверхні тіла дванадцятого грудного хребця до мечоподібного відростка груднини дорівнює 49,0 мм.

Основа серця, в основному, представлена верхньою стінкою правого передсердя (рис. 3). Основа серця спрямована вправо і простягається від рівня з'єднання правого II ребрового хряща з грудниною до верхнього краю правого V ребра по правій середньоключичній лінії. Слід зазначити, що у даного плода верхівка серця сформована правим шлуночком і торкається рівня IV міжребрового проміжку по лівій передній пахвовій лінії. Довжина серця від його основи до верхівки становить 42,0 мм. Передньозадній розмір серця на рівні вінцевої борозни дорівнює 30,5 мм і поперечний розмір серця на цьому ж рівні – 32,0 мм. У серці вже можна розрізнити чотири поверхні: передню, задню, діафрагмову і ліву. Передня поверхня серця представлена передньою стінкою правого шлуночка та передньою поверхнею правого передсердя. Задня поверхня серця сформована лівою стінкою лівого шлуночка та лівим вушком. Діафрагмова поверхня серця представлена більшою частиною нижньої стінки правого шлуночка, нижньою поверхнею правого передсердя і частково (1/3) нижньою стінкою лівого шлуночка. Ліва поверхня серця сформована більшою частиною (2/3) лівого шлуночка та меншою частиною правого шлуночка. Передня міжшлуночкова борозна повністю розміщена на лівій поверхні серця, а задня міжшлуночкова борозна визначається на діафрагмовій поверхні серця. Зліва від верхівки серця визначається чіткий перехід передньої міжшлуночкової борозни в задню однойменну борозну. В ділянці верхівки серця виявлено артеріальний анастомоз між передньою міжшлуночковою гілкою лівої вінцевої артерії і задньою міжшлуночковою гілкою правої вінцевої артерії.

Висота правої легені в ділянці переднього краю становить 39,0 мм. На середостінній поверхні верхньої і середньої часток правої легені виявлена заглибина, яку заповнює основа серця. Висота лівої легені в ділянці переднього краю – 47,0 мм. Ліва легеня розміщена позаду правого і лівого шлуночків серця. На середостінній поверхні верхньої і нижньої часток лівої легені також визначається виражена заглибина, до якої прилягають лівий шлуночок та ліве вушко.

ЗЗ представлена тонкою пластинкою, що прилягає до правого передсердя та правого шлуночка. Поперечний розмір пластинчатої ЗЗ становить 19,0 мм, а її товщина по передньому краю – 1,8 мм. Між волокнистим осердям і капсулою ЗЗ визначається загальний щільний волокнистий тяж, який простягається вздовж задньої поверхні залози.

В ділянці основи серця зліва направо визначаються три судини: легеневий стовбур, висхідна частина аорти і верхня порожниста вена, які оточені серозним осердям. Між інтраперикардіальними відділами верхньої порожнистої вени і висхідної аорти визначається щілина, шириною 1,2 мм, яка є входом в осердну поперечну пазуху. На задній поверхні серця в ділянці задньої стінки лівого передсердя виявлені ліві верхня і нижня легеневі вени, розмежовані чітко вираженим закутком, який вистелений серозним осердям. Праві верхня і нижня легеневі вени, дещо коротші за ліві легеневі вени, впадають у праве передсердя. Між правими легеневими венами і нижньою порожнистою веною визначається закуток, вистелений серозним осердям. Нижня порожниста вена внаслідок щільного прилягання сухожилкового центра діафрагми до нижньої поверхні правого передсердя безпосередньо впадає в праве передсердя в ділянці його нижньої поверхні. Верхня порожниста вена впадає у праве передсердя позаду правого вушка.

Висновки

1. Індивідуальна анатомічна мінливість, складний шлях морфогенезу та становлення корелятивних взаємовідношень органів і судин верхнього та середнього середостіння у плодовому періоді онтогенезу, створюють численні умови для виникнення як варіантів їх будови і топографії, так і природжених вад розвитку у плодів людини.

2. Розвиток, положення та форма серця у плодів 255,0 мм та 375,0 мм ТКД зумовлені порушенням взаємовідношень закладок серця, легень і магістральних судин середостіння у зародковому періоді онтогенезу людини.

Перспективи подальших досліджень

Результати проведеного дослідження засвідчують потребу подальшого з'ясування критичних періодів, морфологічних передумов та часу можливого виникнення природжених вад органів і судинно-нервових утворень верхнього та середнього середостіння.

Література. 1. Ведешина О.Д. Затримка росту плода: невирішені питання (огляд літератури) / О.Д. Ведешина // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2010. – № 14. – С. 157-161. 2. Дементьева Г.М. Выхаживание глубоко недоношенных детей: современное состояние проблемы / Г.М. Дементьева, И.И. Рюмина, М.И. Фролова // Педиатрия. – 2004. – № 3. – С. 60-66. 3. Иванов А.А. Хирургическое лечение врожденной деформации дуги аорты / А.А. Иванов, А.С. Ярощук, Н.А. Гидаспов [и др.] // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». – 2008. – Т. 9, № 5. – С. 19. 4. Клименко Т.М. Результаты помощи новорожденным с врождёнными пороками сердца в условиях перинатального центра / Т.М. Клименко, О.С. Каратай, О.Ю. Карапетян // Ж. «Здоровье ребёнка». – 2007. – Т. 3, № 6. – С. 47-48. 5. Олійник І.Ю. Структура природжених вад на Буковині у 2001-2008 рр. (за даними Чернівецької обласної комунальної медичної установи "Патологоанатомічне бюро" / І.Ю. Олійник, Ю.Т. Ахтемійчук, Ю.І. Коваль [та ін.] // Вісн. морфол. – 2008. – Т. 14, № 2. – С. 415-418. 6. Lindstrцm K. Preterm Infants as Young Adults: A Swedish National Cohort Study / K. Lindstrцm [et al.] // Pediatrics. – 2007. – Vol. 120, N 1. – P. 70-77.

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ ОРГАНОВ И СОСУДОВ ВЕРХНЕГО И СРЕДНЕГО СРЕДОСТЕНИЯ У ПЛОДОВ ЧЕЛОВЕКА

Т.В. Хмара, О.Н. Галичанская, Ф.Д. Марчук

Резюме. С помощью морфологических методов изучены положение, размеры, форма сердца и его топографоанатомические взаимоотношения со смежными органами и магистральными сосудами средостения в плодном периоде онтогенеза человека.

Ключевые слова: сердце, средостение, анатомия, плод, человек.

UDC 611.132:616-053.1

CONGENITAL DEFECTS OF THE ORGANS AND VESSELS OF THE SUPERIOR AND MEDIUM MEDIASTINA IN HUMAN FETUSES

T.V. Khmara, O.M. Halychans'ka, F.D. Marchuk

Purpose. Ascertaining the topographoanatomical characteristics of the organs and neurovascular formations of the superior and medium mediastina during the perinatal period of human ontogenesis.

Design / approach. The study has been carried out on 38 specimens of human fetuses aged 5-10 months, using the methods of ordinary and thin preparation under the control of a binocular loupe, macromicroscopy and morphometry. The authors studied only those cases when the cause of death was associated with the pathology of the organs and neurovascular formations of the superior and media mediastina. Morphological changes of the structure of the heart, thymus, lungs and the great vessels of the mediastinum were noted in two cases (a female fetus aged 10 months and a male fetus aged 7 months).

Findings. A three-chambered heart was detected in a 10-month fetus, consisting of two ventricles and one atrium with two well developed auricles. The superior and inferior vena cava and all the pulmonary veins disgorged into the single auricle. The thymus in this particular fetus is represented by two lobes – the right one in the form of a bunch of grapes and the left one – in the form of a boot. An atypical topography of the heart and its chambers and a location of the left lung behind the right and left cardiac ventricles are detected in a 7-month-old fetus. Side by side with this, a laminar form of the thymus is revealed.

Research limitations / implications. Individual anatomical variability, a complicated course of morphogenesis and the formation of correlative interrelationships of the organs and vessels of the superior and medium mediastina during the fetal period of ontogenesis create numerous conditions for the emergence of both variants of their structure and topography as well as congenital malformations in human fetuses. The development, position and form of the heart in fetuses aged 7 and 10 months are stipulated by a disturbance of interrelations of the anlages of the heart, lungs and vessels of the mediastinum in the embryonal period of human ontogenesis.

Originality / value. Knowledge of the consistent patterns and specific characteristics of morphogenesis of the organs and vessels of the superior and medium mediastina is important to bring up-to-date the methods of surgical correction of their congenital pathology.

Key words: heart, mediastinum, anatomy, fetus, human.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Chernivtsi Cityб
Prospect Nesalezhnosti 87/34
e-mail: khmara_tv@mail.ru

Clin. and experim. pathol.- 2012.- Vol.11, №2(40).-P.162-165.

Надійшла до редакції 25.05.2012
Рецензент – проф. І.Ю.Олійник
© Т.В. Хмара, О.М. Галичанська, Ф.Д. Марчук, 2012

УДК 616 – 005.1 -08: 616-008.92

В. І. Швець
І. Р. Тимофійчук
О. В. Дячук[1]
В. А. Шевчук[1]
М. В. Швець[2]

Буковинський державний медичний університет, Чернівці
Обласний клінічний кардіологічний диспансер, Чернівці[1]
Лікарня швидкої медичної допомоги, Чернівці[2]

РОЛЬ ГОРМОНІВ ВОДНО-СОЛЬВОГО ОБМІНУ В РЕГУЛЯЦІЇ АГРЕГАТНОГО СТАНУ КРОВІ У БІЛИХ ЩУРІВ

Ключові слова: *регуляція, гемостаз, фібриноліз, депривація*

Резюме. *Дослідження проведені з метою вияснення ролі вазопресину, альдостерону та ренін-ангіотензинової системи в регуляції агрегатного стану крові в білих щурів за умов водної депривації. Установлено, що через 48 год. водної депривації щурів зменшується інтенсивність генерації тромбіну по внутрішньому циклу утворення протромбінового комплексу, тоді як зовнішні механізми згортання крові залишаються без змін. У той же час, відбувається пригнічення функціональної активності тромбоцитів. У відповідь на зневоднення організму впродовж 48 год. 100% обмеження доступу до води спостерігається одночасна активація антидіуретичних (вазопресин) й антинатрійуретичних систем (ренін-ангіотензин-альдостеронова система). Рівень вазопресину крові при 48-годинному зневодненні організму з великою силою позитивно корелює з інтенсивністю ферментативного плазмового фібринолізу.*

Вступ

Відомо, що ангіотензин II відіграє центральну роль у кардіоваскулярному гомеостазі і діє на різні органи, включаючи наднирникові залози, нирки, головний мозок, серце, клітини гладенької мускулатури і симпатичну нервову систему. На даному рівні він втручається в процес регуляції клітинної проліферації і апоптозу, міграції клітин, запалення, синтезу і вивільнення багатьох медіаторів, таких, як фактор росту тромбоцитів і ендотелін-1, а також синтезу позаклітинного матрикса [6]. Традиційно вважається, що ренін-ангіотензинова система регулює кровяний тиск, секрецію альдостерону і реабсорбцію іонів натрію. Останніми роками стало відомо про те, що ангіотензин II утворюється локально – в головному мозку, нирках і серці, виявляючи авто- і паракринну активність [8].

Крім того, показано, що різноманітні антагоністи рецепторів ангіотензину II (тип AT1), зокрема лозартан, пригнічують функціональну активність тромбоцитів [5,7,9].

Водночас вплив інших гормонів, що регулюють водно-сольовий обмін і гемодинаміку, на систему регуляції агрегатного стану крові залишається не з'ясованим.

Мета дослідження

Встановити роль вазопресину, альдостерону і ренін-ангіотензинової системи в регуляції агрегатного стану крові в білих щурів в умовах водної депривації.

Матеріал і методи

Дослідження виконано на 44 самцях білих щурів. Депривацію забезпечували шляхом позбавлення тварин доступу до питної води впродовж 48 год. Тварини контрольної групи знаходилися на звичайному водному раціоні. Проводили ті самі етапи операції, але кров з яремної вени не забирали. Збір крові проводили під нембуталовим наркозом (40 мг/кг маси тіла) з черевної аорти силіконовим шприцом. Кров стабілізували цитратом натрію, послідовно центрифугували при 1000 та 3000 об/хв., відокремлюючи плазму від еритроцитів.

Оцінку стану гормональних систем регуляції водно-сольового обміну проводили на підставі радіоімунного визначення в плазмі крові активності реніну (CIS International, Франція), вазопресину (Buhlmann Lab. AG., Швейцарія) і α-перед-

© *В.І. Швець, І.Р., Тимофійчук, О.В. Дячук, В.А. Шевчук, М.В. Швець, 2012*

сердного натрійуретичного пептиду (Alpha Rat Arterial Natriuretic Polipeptide, Penisula Lab. Inc., США).

Стан тромбоцитарної ланки первинного гемостазу аналізували за відсотком адгезивних тромбоцитів [4] та індексом їх спонтанної агрегації [10]. Коагуляційний потенціал крові (протромбіновий час і активований парціальний тромбопластиновий час) досліджували за допомогою наборів реактивів фірми «Simko Ltd.» (Україна).

Визначення ферментативного фібринолізу в плазмі крові проводили за лізисом азофібрину «Simko Ltd.» (Україна): при інкубації азофібрину в присутності активаторів та інгібіторів фібринолізу, які містяться в плазмі крові, утворюється плазмін. Інтенсивність фібринолізу оцінюється за ступенем забарвлення розчину в лужному середовищі (спектрофотометр «СФ-46») в присутності ε-амінокапронової кислоти (неферментативний фібриноліз) або без неї (сумарна фібринолітична активність). Різниця між зазначеними показниками відповідає інтенсивності ферментативного фібринолізу [3]. Хагеманзалежний фібриноліз, активність антиплазмінів і концентрацію в крові розчинних комплексів фібрин-мономеру визначали за допомогою стандартних наборів реактивів фірми «Simko Ltd.» (Україна).

Статистичну обробку отриманих результатів виконували за програмою «BioStat» з визначенням t-критерію Стьюдента [1].

Обговорення результатів дослідження

Як свідчать результати дослідження, що наведені у таблиці, водна депривація призводила до зменшення активованого парціального тромбопластинового часу в 1,4 раз, однак не впливала на показники протромбінового часу. Отже, на тлі зневоднення організму тварин зменшується інтенсивність генерації тромбіну за внутрішнім шляхом утворення протромбінового комплексу, тоді як зовнішні механізми згортання крові залишаються сталими.

Водночас відбувається пригнічення функціональної активності тромбоцитів: відсоток адгезивних тромбоцитів та індекс їх спонтанної агрегації виявилися меншими за контроль відповідно у 2,8 і 1,8 раза. Ферментативна фібринолітична активність, навпаки, різко зростала і перевищувала контрольний рівень майже у 4 рази.

Таким чином, в умовах підвищення в'язкості крові внаслідок 48-годинної водної депривації активуються механізми, спрямовані на зменшення потенціалу. Для визначення в зазначених процесах ролі гормонів, що регулюють водно-сольовий обмін, був проведений кореляційний аналіз між параметрами гемостазу і фібринолізу та показниками концентрації в крові вазопресину (АДГ), α-передсердного натрійуретичного пептиду (ПНП), активності реніну плазми (АРП) і альдостерону.

Перш за все, слід відзначити, що серед усіх регуляторів водно-сольового обміну, що вивчалися, достовірних змін не зазнав лише рівень у крові ПНП. Концентрації решти гормонів у плазмі крові зростали: вазопресину – у 4,9 раза, альдостерону – в 2,1 раза. Активність реніну плазми значно підвищувалась і була більшою за контроль майже у 7 разів. На нашу думку, до такої регуляторної реакції на водну депривацію призводить зменшення об'єму циркулюючої крові і підвищення її осмолярності: на перший стимул реагує ренін-ангіотензинова система, на другій – антидіуретична система [2].

Висновки

1. За умов водної депривації зменшується інтенсивність генерації тромбіну за внутрішнім шляхом утворення протромбіназного комплексу,

Таблиця

Зміни параметрів гемостазу і гомональної регуляції водно-сольового обміну за умов водної деривації (x±Sx)

Показники, що вивчалися	Контроль, n =24	Депривація, n =22
Активований парціальний тромбопластиновий час, с	40,89±1,68	29,64±1,68 p<0,001
Протромбіновий час, с	20,82±0,49	20,70±0,66 P<0,5
Відсоток адгезивних тромбоцитів, %	5,96±0,37	2,16±0,23 P<0,001
Індекс спонтанної агрегації тромбоцитів, %	35,34±1,42	19,68±1,29 P0,001
Ферментативна фібринолітична активність, мкг азофібрину/ 1 мл за год.	2,26±0,21	8,41±0,81 P<0,001
Вазопресин, пг/мл	4,08±0,56	19,89±2.20 P<0,001
Передсердний натрійуретичний пептид, пг/мл	14,58±1,85	13,80±1,78 P<0,5
Активність реніну плазми, нг/мл за 1 год.	2,17±0,30	14,14±1,50 P<0,001
Альдостерон, нг/мл	1,00±0,14	2,12±0,20 p<0,001

Примітка. p– ступінь достовірності різниць показників відносно контролю; n – число спостережень

тоді як зовнішні механізми згортання крові залишаються сталими. Водночас відбувається пригнічення функціональної активності тромбоцитів.

2. У відповідь на зневоднення організму впродовж 48-годинного 100% обмеження доступу до води спостерігається одночасна активація антидіуретичних (вазопресин) і антинатрійуретичних систем (ренін-ангіотензин-альдостеронова система).

Перспективи подальших досліджень

Перспективним є зясування механізму взаємодії систем регуляції агрегатного стану крові з іншими функціональними системами організму.

Література. 1. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц // М.: Практика, 1999. – 459 с. 2. Филлипс П.А. Гормоны и почки / П.А. Филипс, С.А. Джонсон. – пер. с англ. // - М.: Наука, 2000. – 98с. 3. Кухарчук О.Л. Патогенетична роль та методи корекції інтегративних порушень гормонально-месенджерних систем регуляції гомеостазу натрію при патології нирок: Автореф. дис…д-ра мед.наук / О.Л. Кухарчук // - Одеса, 1996. – 37 с. 4. Мищенко В.П. Простой метод определения адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов / В.П. Мищенко, Н.В. Крохмаль, К.А. Надутый // Физиол. ж. – 1980. – Т.26, №2. – С. 282-283. 5. Akdemir R. In vivo effect of losartan on platelet aggregation in patients with hypertension / R. Akdemir, H ozhan, M Yazici // Heart Vessels. – 2004. – Vol. 19. – P. 167-171. 6. Amano S. Angiotensin 11 stimulates platelet-derived growth factor-B gene expression in cultured retinal pericytes through intracellular reactive oxygen species gent / S. Amano, S. Yamagishi, Y. Inagaki [et al.] // Int. J. Tissue React. – 2003. – Vol. 25. – P. 51-55. 7. Bertrand M.E. Provision of cardiovascular protection by ACE inhibitors^ a review of recent trials / M.E. Bertrand // Curr. Med. Res. Opin. – 2004. – Vol. 20. – P. 1559-1569. 8. Castro-Chaves P. Renin-angiotensin system and its role in cardiovascular physiopathology and therapy / P. Castro-Chaves, A.F. Leite-Moreira // Rev.Port.Cardiol. 2004. – Vol. 23, Suppl 2. – P. 1161-1177. 9. Taccola A.Su un metodo di determinazione quantitative della aggregabilita plastrinica spontanea / A. Taccola, G.B. Gotti, A. Baruffini [et al.] // Rass. Med. Sper. – 1980. – Vol. 27, №12. – P. 795-804.

РОЛЬ ГОМОНОВ ВОДНО-СОЛЕВОГО ОБМЕНА В РЕГУЛЯЦИИ АГРЕГАТНОГО СОСТОЯНИЯ КРОВИ У БЕЛЫХ КРЫС

В.И. Швец, И.Р. Тимофийчук, А.В. Дячук, В.А. Шевчук, Н.В. Швец

Резюме. Исследование проведено с целью выяснения роли вазопрессина, альдостерона и ренин-ангиотензиновой системы в регуляции агрегатного состояния крови у белых крыс в условиях водной депривации. Установлено, что через 48 часов водной депривации у крыс уменьшается интенсивность генерации тромбина по внутреннему пути образования протромбиназного комплекса, тогда как внешние механизмы свертывания крови остаются без изменений. В тоже время, происходит угнетение функциональной активности тромбоцитов. В ответ на обезвоживание организма в течение 48-часового 100% ограничения доступа к воде наблюдается одновременная активация антидиуретических (вазопрессин) и антинатрийуретических систем (ренин-ангиотензин-альдостероновая система). Уровень вазопрессина крови при 48-часовом обезвоживании организма с высокой силой позитивно коррелирует с интенсивностью ферментативного плазменного фибринолиза.

Ключевые слова: регуляция, гемостаз, фибринолиз, депривация.

UDC 616 – 005.1 -08: 616-008.92

THE ROLE OF THE HORMONES OF WATER-SALT MATABOLISM IN THE REGULATION OF THE AGGREGATE BLOOD STATE IN ALBINO RATS

V.I.Shvets, I.R. Timofiichuk, O.V. Diachuk, V.A. Shevchuk, N.V. Shvets

Purpose: To study the role of vasopressin, aldosterone and rennin-angiotensin system in the regulation of the aggregation state of the blood in water deprivation conditions.

Design approach: 44 white male rats, which were divided into two groups: experimental and a controle one. The first group include animals in which were simulated 48 hours water deprivation. Animals without water deprivation were taken to the group for qualitative control.

Results: In response to exsiccosis during 48 hour of water deprivation simultaneous activation of antidiuretic system (vasopressin and renin –angiotensin-aldosterone system) was observed the level of blood vasopressin following 48 hour of exsiccosis with high power positively correlates with the intencity of enzymatic plasma fibrinolysis.

Conclusion: In 48 hour of water deprivation the intensity of thrombin decreases in accordance with the internal way of the formation of the protrombin complex whereas the external mechanisms of blood clotting remain without changes.

Key words: regulation, hemostasis, fibrinolysis, deprivation.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)
Regional Clinical Cardiological Dispensary (Chernivtsi)
Emergency Hospital (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2012.- Vol.11, №2(40).-P.166-169.

Надійшла до редакції 25.05.2012
Рецензент – проф. Ю.Є.Роговий
© В.І. Швець, І.Р., Тимофійчук, О.В. Дячук, В.А. Шевчук, М.В. Швець, 2012

УДК 617.7 – 007.681 - 089

О. Д. Рудковська

Буковинський державний медичний університет, м.Чернівці

РЕФРАКЦІЙНІ ОПЕРАЦІЇ НА РАННІХ СТАДІЯХ ГЛАУКОМИ: ТЕОРЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ

Ключові слова: *глаукома, акомодація, топографія рогівки, рефракційні операції.*

Резюме. *У статті викладено авторську концепцію причин розвитку первинної відкритокутової глаукоми (ПВКГ) . Вона полягає в тому, що пусковим фактором глаукомного процесу є слабкість акомодації, зумовлена генетично – «тісним» переднім сегментом ока. Описано компенсаторні реакції, які індукує організм для відновлення акомодації. В їх числі – ішемізація переднього відрізку очного яблука з потоншенням рогівки переважно на периферії. Природна пристосувальна реакція в рогівці ідентична рефракційній операції при далекозорості («вирізання» кільця лазером по периферії рогівки). Таке втручання підвищує заломну силу рогівки і знижує навантаження на акомодацію. Запропоновано вказану операцію виконувати на ранніх стадіях ПВКГ. Це полегшить роботу акомодаційного апарату і допоможе стабілізувати глаукомний процес.*

До останнього часу етіологія первинної відкритокутової глаукоми (ПВКГ) залишається нез'ясованою [1,2,3]. Відповідь на питання: «Який фактор запускає глаукомний процес в оці?» - відсутня.

Нами [4] запропонована наступна концепція розвитку ПВКГ. Тригерним фактором глаукоми є слабкість акомодації, зумовлена генетично запрограмованими анатомічними параметрами – «тісним» переднім сегментом ока. У таких очах у певний період життя (частіше - пресбіопічний) відстань «екватор кришталика – циліарне тіло» стає менше вікової норми. Циннові зв'язки починають дещо провисати, вплив циліарного м'яза на кришталик зменшується – розвивається слабкість акомодації. Вона не відповідає віку і рефракції (більш виражена).

Оскільки акомодація в процесі еволюції, грала першочергову роль у виживанні людини як виду, організм виробив компенсаторні реакції, направлені на відновлення акомодації [5,6,7,8]. Перша пристосувальна реакція – розвиток офтальмогіпертензії (у більшості випадків – доброякісного стану). Збільшення кровопостачання циліарного тіла викликає гіперпродукцію внутрішньоочної рідини (відповідно - підйом внутрішньоочного тиску (ВОТ)), а також покращує працездатність циліарного м'яза, що сприяє відновленню акомодаційної здатності ока [7]. Зорові функції при офтальмогіпертензії зберігаються.

При виснаженні першої компенсаторної реакції включається друга – безпосередньо розвиток ПВКГ. Ця реакція полягає в ішемізації переднього відділу ока (кровопостачання циліарного тіла падає в 2 рази) [8]. Гіпоксія викликає утворення цитотоксичних факторів, які блокують дренажний апарат. Підвищується ВОТ, розтягується ішемізована склера, збільшується відстань «екватор кришталика – циліарне тіло», акомодація відновлюється , глаукомний процес стабілізується («глаукома, що перегоріла»). Але у більшості випадків ішемізоване циліарне тіло не може забезпечити відновлення об'єму акомодації, формується вадне коло і очі поступово сліпнуть.

При прогресуванні глаукоми компенсаторна реакція, спрямована на відновлення акомодації, розвивається й у рогівці.

За даними Рикова С.О. і співавторів [10], при прогресуванні ПВКГ значно зменшується периферична товщина рогівки (при незначному витонченні центральної частини).

Чому організм індукує цей процес?

На наш погляд, з метою посилити рефракцію рогівки і полегшити роботу акомодації в глаукомному оці.

Відомо, що рефракційні хірурги при далекозорості для формування більшої кривизни рогової оболонки і підвищення її заломної сили «вирізають» лазером кільце (стоншують периферію рогівки) [2]. Так само чинить природа.

За допомогою автоімунних механізмів організм при глаукомі запускає процес потоншення рогівки в першу чергу по периферії (імунокомпетентні клітини, необхідні для індукції імунних реакцій, знайдені на периферії рогівки [11]). У результаті вказаної реакції збільшується оптич-

© *О. Д. Рудковська, 2012*

на сила рогової оболонки, що полегшує роботу акомодаційного апарату. Це, на наш погляд, сприяє зупинці (на певний час) прогресування глаукоми.

Подібні зміни рогівки відбуваються при кератоторусі [1], причина якого на даний час теж не встановлена. Кератоторус, як правило, виникає у пресбіопічному віці і, на нашу думку, також пов'язаний з проблемами в акомодаційній системі.

Як на практиці використати вищевикладені теоретичні положення?

За кордоном офтальмологи виконують потоншення супрациліарної склери – радіальну склеротомію (і, відповідно, збільшують відстань «екватор кришталика - циліарне тіло») для відновлення акомодації при пресбіопії [12].

Нами запропоноване модифіковане оперативне втручання – супрациліарна склеректомія у вигляді округлих потоншень склери (моделювання природних стафілом) – при глаукомі [9]. Трирічні спостереження за пацієнтами, прооперованими за даною методикою, показали ефективність вказаної операції на ранніх стадіях глаукомного процесу.

Що стосується хірургії рогівки, то, враховуючи дані пахіметрії при прогресуванні глаукоми, вважаємо доцільним на початкових стадіях ПВКГ проводити лазерне «вирізання» кільця на периферії рогівки, що, у поєднанні з операціями на склері, значно збільшить об'єм акомодації і буде сприяти стабілізації глаукомного процесу.

Висновок

Потоншення рогівки по периферії на пізніх стадіях глаукомного процесу - це компенсаторна реакція організму на слабкість акомодації у глаукомному оці. Хірургічне моделювання вказаної реакції на ранніх стадіях ПВКГ буде сприяти відновленню акомодації і стабілізації глаукоми зі збереженням зорових функцій.

Література. 1.Кански Д. Клиническая офтальмология: систематизированный подход. Пер. с англ. – М.: Логосфера, 2006. – 744с. 2.Клиника Мейо: О хорошем зрении и здоровье глаз /пер. с англ. О.И.Максименко; гл.ред. Хельмут Бютнер/ - М.: АСТ Астрель, 2007. – 190с. 3.Клініка Віллса. Діагностика і лікування очних хвороб. За ред. Дугласа Каллома та Бенджаміна Чанга. – Львів, Медицина світу, 1999. – 492с. 4.Рудковская О.Д. Концепция этиопатогенеза первичной открытоугольной глаукомы, близорукости, возрастной катаракты //Окулист.-2005.-№6.-С.19. 5.Рудковська О.Д. Застосування патогенетично орієнтованої операції при термінальній глаукомі // Матеріали XI з'їзду офтальмологів України.-Одеса, 2006. – С.103. 6.Рудковская О.Д. К вопросу об этиологии первичной открытоугольной глаукомы и близорукости // Офтальмол. журн. – 2007.-№2.-С.76-78. 7.Рудковская О.Д., Пишак В.П. Офтальмогипертензия и глаукома: механизмы развития //Вестник офтальмологии. – 2010. – Т.126, №3.- С. 40-43. 8.Рудковська О.Д. Компенсаторні реакції при первинній відкритокутовій глаукомі (аналітичне дослідження) // Клін. та эксперим. патологія. – 2011.- Т.X, №3. – С.153-155. 9.Рудковська О.Д. Патент на корисну модель №64069 «Спосіб лікування первинної та вторинної відкритокутової та закритокутової некомпенсованої глаукоми ». МПК A 61 F 9/00. Заявл. 14.04.2011. Опубл. 25.10.2011, Бюл. №20. 10.Рыков С.А., Кондратенко Ю.Н., Новицкий А.Н., Кисиль А.Р. Исследование центральной, парацентральной и периферической толщины роговицы как факторов риска прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы в долгосрочном наблюдении // Офтальмол. журн. – 2011.-№6.- С.15-20. 11.Тахчиди Х.П., Егорова Э.В., Толчинская А.И. Интраокулярная коррекция в хирургии осложненных катаракт. – М.: Изд-во «Новое в медицине», 2004.-176с. 12.Feinbaum C. Развитие рефракционной хирургии пресбиопии // Офтальмохирургия. – 2010.- №3. - С.48-51.

РЕФРАКЦИОННЫЕ ОПЕРАЦИИ НА РАННИХ СТАДИЯХ ГЛАУКОМЫ: ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ

О.Д.Рудковская

Резюме. В статье изложена авторская концепция причин развития первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) . Она состоит в том, что пусковым фактором глаукомного процесса является слабость аккомодации, обусловленная генетически – «тесным» передним сегментом глаза. Описаны компенсаторные реакции, которые индуцирует организм для восстановления аккомодации. В их числе – ишемизация переднего отрезка глазного яблока с истончением роговицы преимущественно на периферии. Природная приспособительная реакция в роговице идентична рефракционной операции при дальнозоркости («вырезание» кольца лазером по периферии роговицы). Такое вмешательство повышает преломляющую силу роговицы и снижает нагрузку на аккомодацию. Предложено указанную операцию выполнять на ранних стадиях ПОУГ. Это облегчит работу аккомодационного аппарата и поможет стабилизировать глаукомный процесс.

Ключевые слова: глаукома, аккомодация, топография роговицы, рефракционные операции.

REFRACTIVE OPERATIONS AT EARLY STAGES OF GLAUCOMA: A THEORETICAL SUBSTANTIATION

O.D.Rudkovska

Abstract. The paper submits the author's conception of the causes of the development of primary open-angle glaucoma (POAG). It lies in the fact that the trigger mechanism of the glaucomatous process is reduced accommodation due to genetic factors – "cramped" anterior segment of the eye. We have described compensatory reactions initiated by the organism to restore accommodation, such as ischemization of the anterior segment of the eye with the thinning of the cornea at the periphery. The natural adaptive reaction in the cornea is identical to a refractive operation in hypermetropia («excising out» a ring by means of laser along the corneal periphery). Such an interference elevates the refraction power of the cornea and lowers a load on accommodation. The operation suggested by us should be performed at early stages of POAG. This will relieve the functioning of the accommodation apparatus and will help to stabilize the glaucomatous process.

Key words: glaucoma, accommodation, corneal topography, refractive operations.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2012.- Vol.11, №2(40).-P.169-170.

Надійшла до редакції 25.05.2012
Рецензент – проф. М.В.Шаплавський
© О. Д. Рудковська, 2012

УДК616.447-008.64

***П. М. Ляшук*[1]**
***Л. І. Дембіцька*[2]**
***Н. В. Пашковська*[1]**
***Р. П. Ляшук*[1]**

1 – Буковинський державний медичний університет
2 – Чернівецький обласний ендокринологічний центр

ПСЕВДОГІПОПАРАТИРЕОЗ: ВИПАДОК ІЗ ЛІКАРСЬКОЇ ПРАКТИКИ

***Ключові слова**: псевдогіпопаратиреоз, гіпокальціємія, судоми.*

***Резюме**. У статті описано рідкісний клінічний випадок псевдогіпопаратиреозу, обумовлений вродженою нечутливістю клітин-мішеней до дії паратгормону.*

Гіпопаратиреоз – реакція організму на зниження продукції паратгормону (ПТГ), що супроводжується зниженням концентрації кальцію в крові, а гіпокальціємія призводить до підвищення нерво-м'язової збудливості та розвитку характерних судом [3]. Псевдогіпопаратиреоз – це родинне захворювання з аутосомно-домінантним типом успадкування, викликане нечутливістю клітин-мішеней до дії ПТГ. Зрідка трапляються спорадичні випадки [2,4].

Псевдогіпопаратиреоз типу Іа вперше описаний F.Albright [1], обумовлений мутаціями гена на 20-й хромосомі, що кодує стимулювальну α–субстанцію регуляторного білка, який пов'язує гуанінові нуклеотиди (Gsα). Цей регуляторний білок є посередником між рецепторами гормонів на поверхні клітин-мішеней та аденілатциклазою, яка каталізує синтез цАМФ і таким чином запускає реакцію клітин на дію гормонів. У таких хворих мутантна Gsα у два рази нижча, ніж у здорових людей, тому реакція клітин-мішеней на ПТГ ослаблена. Продукція ПТГ залишається нормальною або, частіше, підвищеною [5].

Основними клінічними проявами захворювання, крім характерних гіпокальціємічних судом, є низькорослість, брахідактимія, місяцеподібне обличчя, крилоподібні складки на шиї, широка грудна клітка, множинні осередки підшкірного звапнення або осифікації, розумова інфальтивність [1].

Нижче наводимо клінічний випадок даного захворювання.

Хвора П., 23 років, хворіє з раннього дитинства, захворювання проявляється періодичними судомами рук і ніг, іноді обличчя. При цьому кисті нагадують «руку акушера». Нападу судом передують оніміння та охолодження кінцівок, відчуття повзання мурахів. Судоми купіруються внутрішньовенним уведенням розчину кальцію хлориду. Лікувалась у клініках Івано-Франківська, Чернівців, Києва. Через хворобу школу відвідувала нерегулярно. Менструація з 15 років. Проведена операція по заміні кришталиків (двобічна катаракта), протезована з приводу розм'якнення та випадіння зубів.

Об'єктивно. Зріст – 154 см, маса тіла – 48 кг. Помірна стигмованість: низькорослість, брахідактилія, місяцеподібне обличчя, широка грудна клітка. Терапевтичний статус без особливостей. АТ – 110/60 мм рт.ст. Виражена ламкість нігтів, сухість шкіри. Позитивні симптоми Хвостека, Труссо. Неврологічний статус: м'язовий тонус знижений, підвищені сухожилкові-періостальні рефлекси, B=S, менінгіальні знаки негативні.

Дані додаткових методів обстеження. Клінічний аналіз крові, сечі без змін. Кальцій крові – 1,3 ммоль/л (N: 2,25–2,7), ПТГ – 76,2 пг/мл (N: 15,0–65,0). Каріотип – 46XX. ЕКГ: ритм синусів, ЧСС – 76/хвилину, збільшення інтервалу Q-T. При УЗД щитоподібної залози та органів черевної порожнини патології не виявлено.

Отже, напади типових для гіпопаратиреозу судом із раннього дитинства, наявність помірної стигмованості, гіпокальціємія при підвищеному рівні в крові ПТГ дають підставу вважати, що в пацієнтки вроджений псевдогіпопаратиреоз Іа.

Особливістю наведеного випадку є також те, що застосування загальноприйнятих для лікування таких хворих лікарських засобів (препарати кальцію, вітаміни групи D, форкал-плюс, кальцій D3-нікомед, біокальцевіт тощо) на тлі дієти, збагаченої кальцієм, не давали результату. Ефективними виявились аналоги вітаміну D2-дигідратахістерал (тахістин, АТ-10 по 20 крапель двічі на добу).

Пацієнтка визнана інвалідом II групи, знаходиться під нашим спостереженням.

Література. 1.Караченцев Ю.И., Микитюк М.Р. Симптомы и синдромы в эндокринологии: Справочное пособие / Ю.И.Караченцев, М.Р.Микитюк.–Х.:…С.А.М.–2006.–С. 118-119. 2.Оавин Н. Эндокринология / Н.Лавин. – М.:

© П.М.Ляшук, Л.І.Дембіцька, Н.В.Пашковська, Р.П.Ляшук, 2012

Практика, 1999. – С. 484-487. 3.Пашковська Н.В., Ляшук П.М. Основи внутрішньої медицини (ендокринологія) / Н.В.Пашковська, П.М.Ляшук. – Чернівці: Медуніверситет, 2011. – С. 127-129. 4.Писаренко С.Г. Клінічний випадок псевдогіпопаратиреозу / С.Г.Пимаренко. Клін. ендокрин. та ендокрин. хірургія. – 2011. - № 2(35). – С. 78-79. 5.Шабалов Н.П. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков / Н.П.Шабалов. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 61-83.

ПСЕВДОГИПОПАРАТИРЕОЗ: СЛУЧАЙ ИЗ ВРАЧЕБНОЙ ПРАКТИКИ

П.М.Ляшук, Л.И.Дембицкая, Н.В.Пашковська, Р.П.Ляшук

Резюме. В статье описан редкий клинический случай псевдогипопаратиреоза, обусловленный врождённой нечувствительностью клеток-мишеней к действию паратгормона.

Ключевые слова: гипокальциемия, судороги, псевдогипопаратиреоз.

PSEUDOHUPORATHYROIDISM: A CASE FROM MEDICAL PRACTICE

P.M. Liashuk, L.A. Dembitska, N.V. Pashkovska, R.P. Liashuk

Abstract. The article describes the rare clinical case of pseudohypoparathyroidism, caused by congenital unsensitivity of target cells to the influence of parathormone.

Key words: hypocalcaemia, cramps, pseudohypoparathyroidism.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2012.- Vol.11, №2(40).-P.171-172.

Надійшла до редакції 25.05.2012
Рецензент – проф. В.В.Білоокий
© П.М.Ляшук, Л.І.Дембіцька, Н.В.Пашковська, Р.П.Ляшук, 2012

УДК 616.62-008.61-07-08

О. М. Слободян

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

ГІПЕРАКТИВНИЙ СЕЧОВИЙ МІХУР: ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ

Ключові слова: *гіперактивний сечовий міхур, діагностика, лікування.*

Резюме. *Літературне дослідження свідчить про складність, суперечливість інформації щодо діагностики та лікування гіперактивного сечового міхура. Наведені дані про розповсюдженість захворювання, існуючі сучасні методи діагностики, порівняльну характеристику препаратів для лікування гіперактивного сечового міхура. Проведений аналіз зумовлює необхідність подальшого наукового дослідження цієї проблеми.*

Сечовий міхур – непарний порожнистий м'язовий орган сечовидільної системи, еліпсоподібної форми (у наповненому стані), розташований у порожнині малого таза безпосередньо за лобковим симфізом. Ємність сечового міхура у жінок більша, ніж у чоловіків, і коливається від 350 до 750 см^3. Він слугує для накопичення сечі (резервуарна функція) і для сечовипускання. Акт сечовипускання забезпечується нейрогуморальними механізмами, анатомо-фізіологічна організація яких кінцево не з'ясована [2].

Порушення функції сечового міхура є частою причиною звертання до уролога і об'єднують ряд станів, головним проявом яких є дизуричні розлади. Їх об'єднують під загальним терміном (прийнятим на теренах країн, що колись входили в СРСР) нейрогенний сечовий міхур (або дисфункціональний сечовий міхур). Найчастіше серед цих порушень виявляється симптомокомплекс, до якого за рішенням Міжнародної консультації з утримання сечі використовують термін "гіперактивний сечовий міхур" (ГСМ) [11].

Симптомокомплекс ГСМ характеризується наступними скаргами: 1) імперативні позови до сечовипускання (ургентність) – раптовий позов до сечовипускання, який неможливо відкласти (інакше виникне самовільне виділення сечі, так зване нетримання сечі); 2) нетримання сечі – будь-яке самовільне її виділення; 3) полакіурія (часте сечовипускання) – сечовипускання впродовж дня частіше 8 разів; 4)ніктурія (синонім – ноктурія) – сечовипус-кання більше одного разу вночі.

Статистики по Україні відносно розповсюдженості цієї проблеми немає, оскільки пацієнти з ГСМ звертаються до лікарів різного фаху – урологів, гінекологів, невропатологів, сімейних лікарів. Традиційно вважається, що основну частину хворих становлять жінки. Однак, останні епідеміологічні дослідження показали, що близько 22 мільйонів людей в шести Європейських країнах, які мають симптоми ГСМ, перевага жінок досить незначна – 13% проти 11%. Такий стереотип пов'язаний, перш за все з тим, що жінки звертаються за медичною допомогою частіше в зв'язку з виникненням нетримання сечі, яке у жінок виникає значно частіше (табл. 1, 2) [5, 12].

Для ГСМ характерні певні особливості: 1) У загальній популяції серед людей віком старше 40 років поширеність ГСМ між 12% і 22% і зростає з віком, сягаючи 31-42% у віці старше 75 років; 2) Рівень інформованості не тільки пацієнтів, а й лікарів, стосовно методів лікування цього захворювання значно нижче необхідного, у зв'язку із чим пацієнти після звертання до лікаря не одержують адекватного лікування; 3) Люди з ГСМ відвідують свого лікаря частіше і частіше, мають інфекції сечовидільної системи; 4) ГСМ не повинен сприйматись як звичайний процес старіння; 5) ГСМ не становить життєвої загрози, але має значний вплив на повсякденне життя пацієнта, обмежуючи його активність, соціальні контакти, сексуальні стосунки, іноді, й диктуючи необхідність зміни роботи, значно погіршуючи якість життя [1, 4].

Враховуючи вказані особливості, більшість спеціалістів (у тому числі й гінекологів, урологів) не мають чіткої уяви про методи як діагностики, так і лікування цього страждання і тому більшість пацієнтів реально ідуть від лікаря без допомоги, або їм перманентно призначають антибіотики, вважаючи дану картину ознакою циститу.

Як вказувалося вище, найчастіше пацієнти звертаються до лікаря з приводу нетримання сечі (НС), яке, як правило, більше всього турбує їх. За поширеністю НС значно випереджає багато інших захворювань. Слід також брати до уваги, що ГСМ без нетримання сечі (OAB dry) та з ним (OAB wet) значно різняться по розповсюдженості у чоловіків та жінок, у зв'язку з чим саме жінки частіше звертаються за допомогою (табл. 1, 2).

© *О. М. Слободян, 2012*

Таблиця 1

Розповсюдженість ГСМ (у %) EPIC study (14.666 пацієнтів) у 6 країнах Європи (2006)

Вік	чоловіки	жінки	Всього
18-29	7,8	10,2	9,0
30-34	9,3	8,9	9,1
35-39	5,6	10,6	8,1
40-44	8,4	11,1	9,7
45-49	7,8	11,4	9,6
50-54	9,7	10,3	10,0
55-59	9,9	13,5	11,7
60-64	15,6	15,8	15,7
65-69	16,1	14,0	15,0
Більше 69	23,4	21,1	22,0
Всього	**11,1**	**13,2**	**12,2**

Таблиця 2

Розповсюдженість дизуричних розладів без нетримання сечі (OAB dry) та з ним (OAB wet) у чоловіків та жінок (у %). EPIC study

	ГСМ з НС	ГСМ без НС	Співвідношення
Чоловіки	3,0	8,1	1:2,7
Жінки	6,0	7,2	1:1,2
Всього	**4,6**	**7,6**	**1:1,7**

Упродовж життя відзначаються два піки розповсюдження НС. Перший – у дітей до 10-12 років, коли головними етіологічними чинниками НС є природжені вади та незрілість нервової системи. Другий пік – у пацієнтів старше 50 років (переважно в жінок), в яких на перший план виступають різноманітні дегенеративні процеси в стінці детрузора та сфінктері, внаслідок набутої патології чи процесу "старіння" м'язів.

Міжнародний комітет по нетриманню сечі виділяє наступні типи НС (в дужках – відсоток серед усіх хворих з НС серед жінок старше 60 років): 1. Стресове НС (близько 25-30%); 2. Ургентне НС (8-10%); 3. Змішане НС (50-60%); 4. НС від переповнення; 5. Нічне НС; 6. Постійне НС. Останні три форми займають близько 7-10% [16].

Найбільш часто виявляються наступні форми НС [5, 14]: 1) Стресове НС характеризується мимовільним виділенням сечі при фізичному навантаженні, кашлі, чиханні, активних рухах, без позиву до сечовипускання. Слід розуміти, що в даному випадку, під поняттям "стрес" розуміється не стан психологічного дискомфорту, а фізичне зусилля, напруження, що відповідає одному зі значень слова "stress" в англійській мові; 2) Ургентне НС характеризується мимовільним виділенням сечі при імперативному позиву до сечовипускання та неможливості його загальмувати; 3) Змішане НС – комбінація двох попередніх варіантів.

До НС офіційна медицина відноситься не дуже прихильно. Більшість лікарів вважають нормальним не звертати особливої уваги на таких хворих, справедливо вважаючи, що ці розлади дуже рідко супроводжуються інвалідизацією чи смертю пацієнтів. Тільки останнім часом медична спільнота розпочала повертатись обличчям до такого хворого, беручи до уваги ступінь психологічного дискомфорту, який виникає внаслідок НС. Близько s жінок з НС вважають, що їм важко чи дуже важко справлятись з проблемами, які пов'язані з НС. Крім того, пацієнти з НС обмежені в спілкуванні з оточуючими, у виборі роботи, а також у сексуальному житті (на останній факт вказують близько 40% жінок з НС).

Діагностичний процес при ГСМ має свої особливості, порівняно з таким при інших захворюваннях. Обумовлено це тим, що саме при даному захворюванні вираженість скарг хворих за умови кваліфікованої їх оцінки має не менше значення, ніж дані об'єктивного дослідження [17].

У діагностиці ГСМ головними методами є:

1. Скарги хворого. Головними проявами ГСМ є імперативні позиви до сечовипускання, полакіурія, ноктурія та НС у різних комбінаціях. Їх оцінка повинна проводитися за наступними принципами: а) Ургентні (імперативні позиви) до сечовипускання – натепер вважаються базовими в діагностиці ГСМ, але, за досвідом, вони не є найбільш частим симптомом. Можуть спостерігатися при циститі, сечокам'яній хворобі; б) Полакіурія – типовий прояв ГСМ. Також типова для багатьох захворювань сечового міхура; в) Ноктурія – крім ГСМ, може бути викликана надмірним вживанням рідини перед сном чи підвищеним

діурезом; г) Нетримання сечі – при ГСМ типовим є поява ургентного НС, яке виникає як наслідок нестримних позивів до сечовипускання. При чисто стресовому НС, коли його виникнення не супроводжується позивами до сечовипускання, а пов'язано з фізичним навантаженням – сміхом, кашлем, як правило, причина криється в анатомічних порушеннях сфінктерного апарату і лікування частіше проводиться оперативне. При змішаному варіанті НС, лікування краще починати з консервативної терапії, і тільки за її неефективності використовувати оперативні методи; д) Гематурія, болі при сечовипусканні, утруднене сечовипускання та інші скарги нетипові для ГСМ. При їх виникненні необхідно виключити більш тяжкі захворювання сечового міхура (СМ) та простати; є) Інші скарги можуть вказувати на можливу причину появи дизуричних розладів. Наприклад, виражені неврологічні порушення можуть свідчити про неврогенну природу дизурії. Закрепи, постійний кашель також можуть призводити до появи НС. Спрага може сприяти прийому надмірної кількості рідини та збільшенню частоти сечовипускання без порушення функції сечового міхура [6-9].

2. Анамнез хвороби. Його ретельний збір є обов'язковим кроком діагностичного процесу. При цьому необхідно звертати увагу на такі факти, які свідчать про патологію нервової системи: перенесені травми спинного чи головного мозку, таза, порушення хребта (виражений остеохондроз, зміни міжхребцевих дисків), множинний склероз, паркінсонізм. Інші важливі захворювання, які можуть призвести до ГСМ та НС – це цукровий діабет, патологія тазових органів внаслідок оперативних втручань на матці або опущення органів таза, тяжких та патологічних пологів, у чоловіків – перш за все патологія передміхурової залози.

Рідше сприяти появі НС може тривале вживання певних медикаментів (групи симпатолітиків та симпатоміметиків, трициклічних антидепресантів, холіноміметиків).

Лікар має оцінити тяжкість такої патології, часовий зв'язок появи НС з цими захворюваннями, але беззаперечних доказів впливу кожного з цих захворювань на появу ГСМ та НС, немає, хоча вони можуть впливати на цей процес.

3. Обўєктивне дослідження. Перш за все повинно бути заповнення пацієнтом протягом 48 чи 72 год добового графіка сечовипускання, в якому відзначається час сечовипускання та об'єм сечі. Крім того, пацієнт має визначати появу дизуричних проявів (імперативних позивів, НС, болей тощо). Дослідження довели, що такий графік значно більш об'єктивний, ніж просто опитування хворого.

Основними моментами, які оцінюються при цьому тесті, є наступні: а) Частота сечовипускання за добу, яка оцінюється як в абсолютному вимірі (кількість за день та вночі), так і у співставленні зі скаргами пацієнта; б) Діурез за добу дозволяє об'єктивно визначити кількість сечі (в нормі не більше 2 л) та співвідношення денного та нічного діурезу (в нормі – не менше 2-3 до 1). Порушення цих показників можуть спостерігатися при гормональних розладах (наприклад цукровий діабет), нирковій чи застійній серцевій недостатності, прийомі діуретинів; в) Середній об'єм сечовипускання в нормі повинен бути більше 250-300 мл. Визначається шляхом поділу добового діурезу на кількість сечовипускань. Об'єм, менше 200 мл, типовий для ГСМ.

Обов'язковим елементом урологічного обстеження усіх хворих із ГСМ є проведення аналізу сечі. У всіх пацієнтів необхідно проводити загальний аналіз сечі та за Нечипоренком, за необхідності – посіву сечі. Присутність у сечі надмірної кількості лейкоцитів або еритроцитів свідчить проти діагнозу ГСМ та спричинена часто запальними захворюваннями чи пухлинами СМ або передміхурової залози. У такій ситуації показано подальше обстеження та лікування відповідної патології, після чого, за необхідності, повторне обстеження на предмет ГСМ [4, 18, 20].

Важливим та загальнодоступним методом обстеження всіх таких пацієнтів є УЗД. Найбільш важливою інформацією при даній патології є: а) Наявність анатомічних змін верхніх чи нижніх сечовидільних шляхів, які можуть свідчити про наявність пухлин СМ, запальних процесів, сечокам'яної хвороби (СКХ); б) Обов'язковим є вимірювання залишкової сечі (клінічно значимим вважається більше 100 мл), що найбільш типово для доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ). Її присутність свідчить проти діагнозу ГСМ.

До спеціалізованих методів обстеження, які використовуються за певними показаннями і проводяться вузькими спеціалістами, відносяться наступні: 1) вивчення мобільності шийки міхура та промежини; 2) електроміографія м'язів промежини та сфінктерного апарату сечового міхура; 3) визначення бульбокавернозного рефлексу; 4) уродинамічні методи [4].

Узагальнюючи власний досвід та дані літератури [10, 19, 20], необхідно виділити основні ознаки ГСМ, на підставі яких, у першу чергу, може бути виставлений цей діагноз: 1) При опитуванні – ургентні позиви, полакіурія, ноктурія, ургентне нетримання сечі; 2) При об'єктивному обстеженні – нормальний діурез, ємність СМ менше 200 мл, відсутність вираженої неврологічної патології, відсутність змін в аналізах сечі та при УЗД.

Головними практичними моментами виникнення ГСМ та НС у різних категорій пацієнтів є: 1) У жінок: ГСМ часто супроводжується НС (частіше вдень). Найчастіше це жінки періоду менопаузи та похилого віку. Необхідно чітко діагностувати стресове та імперативне НС. Часто явної першопричини виникнення ГСМ та НС немає. Одна з найчастіших супутніх проблем – хронічні цистити [8]; 2) У чоловіків: ГСМ рідко супроводжується НС. Найчастіше це чоловіки старечого віку з ДГПЗ, у більш молодому віці причиною його часто є хронічні простатити. НС виникає рідко, як правило, при виражених анатомічних змінах (неврологічна патологія, пухлини простати, в післяопераційному періоді). Стресове НС виникає, як правило, після операцій на простаті [6]; 3) У дітей: ГСМ найчастіше залежить від уроджених причин. Достатньо часто ускладнюється МСР, циститами, пієлонефритами. НС типово виникає вночі. Стресове НС спостерігається рідко [7].

Основні методи лікування ГМ можна розподілити на декілька груп. Головна мета – вплив на детрузор з метою зменшити його гіперчутливість, збільшити ємність сечового міхура: 1) тренування міхура; 2) фармакотерапія: а) антихолінергічні препарати; б) препарати з переважно спазмолітичною дією; в) антагоністи кальцію; г) інгібітори зворотного захоплення норепінефрину (норадреналіну); д) відкривачі калієвих каналів; ж) b-адреноміметики; з) трициклічні антидепресанти; э) препарати, що блокують чутливі рецептори стінки СМ; 3) Електростимуляція; 4) Хірургічне переривання надмірної імпульсації (ризотомія, денервація СМ тощо).

За всіма протоколами саме антихолінергічні препарати (холінолітики) є препаратами вибору лікування ГСМ. Холінолітикам (ХЛ) властиві наступні загальні ознаки: 1) Ефективність ХЛ проявляється тільки під час прийому і по закінченні курсу лікування ефект достатньо швидко зникає; 2) Лікування необхідно проводити тривалий час.

Загальні сторонні ефекти (СЕ) ХЛ: сухість у роті (найчастіше), закрепи, нудота, діарея, розпливчастість предметів (“пелена перед очима”), сонливість, головний біль, серцебиття, сухість шкіри.

При тривалому прийомі виникають наступні запитання: 1. Чи зберігається терапевтична дія (ефект звикання)? 2. Чи не збільшуються СЕ?

Головна причина відмови пацієнтів від тривалого лікування – недостатня ефективність ХЛ.

Головними представниками ХЛ є наступні:

Оксибутинін (дриптан): донедавна “золотий стандарт” лікування ГСМ. Показав непоганий ефект при ГСМ, що підтверджено чисельними дослідженнями. Має відносно низьку вибірковість дії, що призводить до: великої кількості сторонніх ефектів (усього до 50-70% – до 50% пацієнтів відзначають сухість у роті, запори – 15%, сонливість – 12%, порушення зору – 5%). Велика кількість пацієнтів припиняє лікування – тільки 18% продовжували терапію більше 6-ти місяців, при цьому головним приводом були СЕ (до 40%).

Бажана титрація дози на початку лікування. Обережно використовувати у пацієнтів похилого віку, дисфункціях печінки, нирок. Може взаємодіяти з іншими ХЛ. Результат: після появи нових ХЛ єдиною перевагою дриптану залишається менша ціна.

Перспектива дриптану: запровадження форми уповільненого використання (ER), що зменшує кількість побічних ефектів. Досліджується можливість місцевого та трансдермального використання [3].

Пропіверин: має комбіновану дію – ХЛ, спазмолітик, антагоніст кальцію. Ефективність також як у дриптану, але менше побічних ефектів. Небажано використовувати при недостатності печінки, нирок, обережно при нефропатіях. Можлива взаємодія з трициклічними антидепресантами, транквілізаторами, ХЛ та ін. Препарат в Україні не зареєстрований. Результат: переважає дриптан за співвідношенням ефективність/переносимість за рахунок меншої кількості СЕ.

Толтеродин (детрузитол): висока селективність до СМ, але немає вибірковості дії до М2 чи М3 рецепторів. Значно менше побічних ефектів, ніж у дриптану та краща ефективність. Доза – 2 мг 2 р/д (зареєстрована в Україні), чи 4 мг 1 р/д (форма ER – в Україні не зареєстрована). Результат: значно переважає дриптан за співвідношенням ефективність/переносимість за рахунок як кращої ефективності, так і меншої кількості СЕ.

Везикар (соліфенацину сукцинат): найбільш сучасний препарат із ХЛ. Тривалий ефект, пероральний прийом може використовуватися з разовим денним дозуванням. Ефективність у лікуванні усіх симптомів ГСМ. За абсолютною більшістю показників переважає детрузитол. Можливі дози 5 і 10 мг дозволяють підібрати оптимальну дозу препарату. Незначні або помірні побічні дії, які проявлялись раніше, здебільшого незначні або середні за інтенсивністю та майже завжди переносились. Нижча кількість випадків сухості в роті (найчастішого СЕ), ніж у інших сучасних ХЛ. Наприклад, везикар 5 мг показує меншу частоту появи сухості в роті (11%) ніж дет-

рузитол у дозі 2 мг 2 р/д (19%). Після року лікування везикаром зроблені наступні висновки: добра переносимість для більшості дорослих пацієнтів незалежно від віку, раси та статі. Відсутність розвитку дозової толерантності при тривалому лікуванні. При цьому спостерігалося наростання ефективності препарату. Більше 60% пацієнтів позбулися НС. 40% пацієнтів з ургентними НС позивами позбулись їх у кінці дослідження. 81% пацієнтів закінчили довготривале лікування. У кінці дослідження 85% пацієнтів оцінили переносимість лікування везикаром як "задовільну". Лікування везикаром сприяло значному покращанню більшості параметрів якості життя, пов'язаних із ГСМ. Результат: переважає детрузитол за більшістю показників ефективності, має менші побічні ефекти, більш виразно покращує якість життя [13, 15].

Отже, за останні роки з'явились нові препарати для лікування ГСМ, які мають значно краще співвідношення ефективність толерантність. Особливо це стосується везикару, який дозволяє проводити лікування захворювання протягом тривалого часу з тенденцією до посилення ефективності при цьому та вираженим покращанням якості життя пацієнтів.

Висновок

Літературне дослідження свідчить про складність, суперечливість діагностики та лікування гіперактивного сечового міхура. Наведені дані про розповсюдженість даного захворювання, існуючі сучасні методи діагностики, порівняльну характеристику препаратів для лікування гіперактивного сечового міхура зумовлюють подальше наукове дослідження.

Література. 1.Абдуллаев К.И. Возрастная динамика незаторможенного мочевого пузыря и его лечение / К.И. Абдуллаев: автореф.дис. ... докт. мед. наук. – М., 1987. – 43 с. 2.Возіанов О.Ф. Вродженні вади сечових шляхів у дітей / О.Ф. Возіанов, Д.А. Сеймівський, В.Е. Бліхар. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – 220 с. 3.Зайцев В.І. Використання дриптану при нейрогенних розладах функції сечового міхура / В.І. Зайцев // Бук. мед. вісн. – 1998. – № 1. – С. 34-37. 4.Кривобородов Г.Г. Диагностика и лечение гиперактивного мочевого пузыря: автореф. дис. … д-ра мед. наук: 14.00.40 / Рос. гос. мед. ун-т. – М., 2002. – 43 с. 5.Нейрогенний сечовий міхур. Частина 2. Загальні принципи діагностики та лікування / В.О. Пирогов, В.І. Зайцев, Н.А. Севастянова, І.А. Андресва // Урологія. – 1997. – №3. – С. 74-81. 6.Пасечников С.П. Функциональное состояние нижних мочевых путей у больных аденомой предстательной железы / С.П. Пасечников: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.40 / Укр. НИИ урол. и нефрол. – К., 1977. – 167 с. 7.Порушення уродинаміки сечовивідних шляхів у дітей / О.В. Люлько, О.В. Терещенко, Д.А. Сеймівський [та ін.]. – Дніпропетровськ: Пороги, 1995. – 380 с. 8.Роль уродинамического исследования в диагностике императивных расстройств мочеиспускания у женщин в климактерическом периоде / В.Е. Балан, Ю.Г. Аляев, З.К. Гаджиева, С.В. Великая // Пленум Всерос. о-ва урологов: тез. докл. – Тюмень, 2005. – С. 361-362. 9.Савин В.Ф. Хроническая микционная недостаточность / В.Ф. Савин: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.40 / Укр. НИИ урол. и нефрол. – К., 1984. – 41 с. 10.Bissada N.K. Lower urinary tract function and dysfunction / N.K. Bissada, A.E. Finkbeiner. – N.-Y.: ACC, 1978. – 276 p. 11.Cardozo L., Kuzmin I., Lisec M.L., Millard R.J., van Vierssen Trip O.B., Ridder A.M., Drogengjik T.E. for the European YM905 Study Group. YM905 (Solifenacin Succinate; Vesicare®) in Symptomatic Overactive Bladder: Results of a Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled Trial. Poster presented at the Annual Meeting of the US Urological Association, Chicago, April 2003 (Poster DP47). 12.Effectiveness of anticholinergic drugs compared with placebo in the treatment of overactive bladder: systematic review / P. Herbison, J. Hay-Smith, G. Ellis, K. Moore // BMJ. – 2003. – Vol. 326. – P. 841-844. 13.Food does not affect the pharmacokinetics of solifenacin, a new muscarinic receptor antagonist: results of a randomized crossover trial / T. Uchida, W.J. Krauwinkel, H. Mulder, R.A. Smulders // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2004. – Vol. 58, № 1. – P. 4-7. 14.Incontinence in the nursing home – new insights/ N.M. Rescnick, S.V. Yalla, E. Laurino [et al.] // J. Urol. – 1986. – Vol.135, № 1. – P. 168. 15.Pharmacokinetics and Safety of Solifenacin Succinate in Healthy Young Men / R.A. Smulders, W.J. Krauwinkel, P.J. Swart // J. Clin. Pharmacol. – 2004. – Vol. 44. – P. 1-11. 16.Prevalence of overactive bladder syndrome: European results from the EPIC study / D. Irwin, I. Milson, K. Reilly [et al.] // Eur. Urol. Suppl. – 2006. – Vol. 5, № 2. – P. 115. 17.Randomized, double-blind placebo- and tolterodine-controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacin in patients with symptomatic overactive bladder / C.R. Chapple, T. Rechberger, S. Al-Shukri [et al.] // BJU International. –2004. – Vol. 93. – P. 303-310. 18.The standardization of terminology of low urinary tract function: report from the standardization subcommittee of the ICS / P. Abrams, L. Cardoso, M. Fall [et al.] // Urology. – 2003. – Vol. 61. – P. 37-49. 19.The star study: analysis of symptom severity and treatment response in overactive bladder / C. Chapple, R. Fiala, L. Gorilovsky [et al.] // Eur. Urol. Suppl. – 2006. – Vol. 5, № 2. – P. 117. 20.Tolterodine versus oxybutynin in the treatment of urge urinary incontinence: a meta-analysis / M.A. Harvey, K. Baker, G.A. Wells // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2001. – Vol. 185. – P. 56-61.

ГИПЕРАКТИВНЫЙ МОЧЕВОЙ ПУЗЫРЬ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

А. Н. Слободян

Резюме. Литературное исследование свидетельствует о сложности, противоречии диагностики и лечения гиперактивного мочевого пузыря. Приведенные данные о распространении данного заболевания, существующих современных методов диагностики, сравнительной характеристики препаратов для лечения гиперактивного мочевого пузыря обуславливают дальнейшее научное исследование.

Ключевые слова: гиперактивный мочевой пузырь, диагностика, лечение.

HYPERACTIVE URINARY BLADDER: DIAGNOSTICS AND TREATMENT

O. M. Slobodian

Abstract. A bibliographical review is indicative of the complexity, inconsistency of the diagnostics and treatment of a hyperactive urinary bladder. The submitted data, pertaining to the prevalence of this particular disease, the existing modern methods of diagnostics, a comparative characteristic of drugs to be used in the treatment of a hyperactive urinary bladder stipulate further research.

Key words: hyperactive urinary bladder, diagnostics, treatment.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2012.- Vol.11, №2(40).-P.173-177.

Надійшла до редакції 25.05.2012
Рецензент – проф. В. П. Польовий
© О. М. Слободян, 2012

АНОТАЦІЇ НАУКОВИХ СТАТЕЙ

UDC 616-008.9:616.441]-092-08

PECULIARITIES OF THYROID HOMEOSTASIS INDICES IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME DEPENDING ON BODY MASS INDEX

N. O. Abramova, N. V. Pashkovska

Purpose. Nonthyroidal illness syndrome (NTIS) develops in patients against a background of chronic comorbidity as a result of broken peripheral conversion of thyroid hormones and is characterized by low levels of triiodothyronine (T3).

Materials and methods. We studied 64 patients with metabolic syndrome (MS) and 20 healthy individuals. We determined the level of thyroid stimulating hormone (TSH), free thyroxine (fT4) and free triiodothyronine (fT3). To study the functional status of pituitary–thyroid axis we calculated fT3/fT4, TTH/fT4, TTH/fT3 indices, thyroid index (TI). Peripheral activity of thyroid hormones was estimated by total thyroid index (TTI).

Results. In the course of our study lower fT3 level, increased levels of TSH and fT4 in patients with MS in comparison with a group of healthy subjects were revealed ($p<0,05$). We observed a reduction of fT3/T4 indices ($p<0,05$) and growth of TTH/fT4, TTH/fT3 indices compared with the group of healthy subjects ($p<0,05$). TTI was lower in the examined patients in comparison with the group of healthy individuals ($p<0,05$).

As a result of the carried out correlative analysis we revealed that body mass index (BMI) negatively correlated with fT3 ($r=-0,341$, $p <0,05$), fT3/fT4 index ($r=-0,458$, $p <0,05$), TI ($r=-0,415$, $p <0,05$) and TTI ($r=-0,335$, $p <0,05$) and positively correlated with fT4 ($r=0,405$, $p <0,05$) and TSH ($r=0,327$, $p <0,05$), TTH/fT4 ($r=0,412$, $p <0,05$).

Conclusion. The data obtained suggest the development of nonthyroidal illness syndrome as a result of broken peripheral conversion of thyroid hormones in patients with metabolic syndrome, which deepens with increasing body mass index, that is degree obesity.

Key words: obesity, hypertension, metabolic syndrome, thyroid homeostasis.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

UDC 616-031.14-039.1

CLINICO-MORPHOLOGICAL CHARACTERISTIC OF POLYORGANIC LESIONS IN PERIODIC DISEASE

S. V. Ambartsumian

Purpose. Periodic disease (PD) or Familial Mediterranean fever (FMF), which is characterized by recurrent fever and serousitis: peritonitis, pleuritis, pericarditis, and manifested with high frequency of the disease in the countries of Mediterranean region. Amyloidosis is considered to be the most serious, prognostically significant complication of PD. Renal amyloidosis as the most frequent complication of PD results in renal insuffiency and serves as a cause of death. The aim of the present study is to investigate clinical and morphological peculiarities of the disease and to evaluate dominates affections in the structure of thanatogenesis.

Methods. Clinico-morphological analysis of 200 patients with FMF and 60 sectionally observed dead from complications of FMF were carried out surgically. Surgical, bioptic and paracentetically-bioptic material from patients with FMF was studied including the thyroid gland, the kidney, biopsy material from the stomach, duodenum, large (sigmoid and rectum) intestines.

Results. Macroscopically megalocardia thickening of the left ventricule and intraventricular septum, heart valves were revealed. Amyloid blocked precipitations in endocardium, myocardium stroma as well as in vascular walls were determined microscopically. The lung amyloidosis in all cases was accompanied with cardiac amyloidosis.

Conclusions. It has been determined that affection of kidneys was observed in all patients died from complications of PD. Generally they come to amyloidosis and glomerulitis. Nephropatic amyloidosis is not the single dominated manifestation of FMF. Cases, when amyloidosis of the heart, lungs, adrenals markedly exceed renal lesion are possible and can move foreground lesion.

Key words: periodic disease, polyorganic amyloidosis, nonamyloid lesion, morphogenesis, thanatogenesis.

Yerevan State Medical University named after M.Heratsi (Yerevan, Armenia)

UDC 611.82:611.441:599.323.4

THE STRUCTURE OF WHITE RATS' THYROID GLANDS WHEN INJECTING XENOGENIC CEREBROSPINAL FLUID BEFORE PUBERTY

Ye. Yu. Bessalova

The aim of the research. To study the histometric indexes of rats' thyroid gland after parenteral injection of xenogenic cerebrospinal fluid in different periods of ontogenesis.

Methods. Cerebrospinal fluid intravitally obtained from lactating cows was injected to immature white rats at different ontogenetic periods. Extracted thyroid glands were examined to determine their histometric indexes.

Results. Cerebrospinal fluid injections cause significant statistically-valid long-lasting changes of white rats' thyroid glands if injected to pregnant females (changes were detected at both mother and offsprings). Also significant but reversible effect was detected after CSF injection to the animals at a postnatal immature period. Cerebrospinal fluid causes different effects in male and female rats: delay or acceleration of thyroid gland postnatal development.

Conclusions. Lactating cows' CSF causes structural changes of white rats' thyroid gland due to regulatory reaction chain determined by CSF bioactive substances assembly.

Key words: cerebrospinal fluid, thyroid gland, morphology, white rats.

The Crimean State Medical University named after S.I. Georgievsky
Address: 95011, ul. KIM, app. 73, Simferopol, Crimea, Ukraine ***Mob. phone: (050) 723 90 78***
e-mail: evgu@ukr.net

UDK 572.7: 611.441] – 073. 55

USING LASER POLARIMETRY TO IDENTIFY MORPHOLOGICAL FEATURES OF THE THYROID GLAND

T.M. Boychuk, A.A. Khodorovska, S.B.Yermolenko, K.M.Chala

Purpose. The specific characteristics of morphological structure and polarization corelometry of glandular epithelium of the thyroid gland follicles of optically thin sections were studied.

Design. The morphological structure of the gland was studied with light microscope. Unstained, dewaxing, optically thin histological sections were investigated to estimate statistical analysis of pictures.

Findings. Statistical approach in the analysis of polarization images revealed significant diagnostic sensitivity of high orders moments of image distribution intensity for optically thin histological sections of the thyroid gland tissue.

Research limitations. Investigation of statistical structure of distribution intensity of polarization images of sections of thyroid gland confirmed the effect of methods of laser polarimetry in the differentiation of physiological state of different types of biological tissues.

Originality. Using laser polarimetry methods as well as light microscopy to identify morphological features of glandular epithelium structure of the thyroid gland follicles is urgent for differential diagnosis of the thyroid gland pathological processes.

Key words: thyroid gland, morphology, laser polarimetry.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

UDC 617.717.4–001.5–089.84

ANALYSES OF THE REMOTE RESULTS OF SURGICAL TREATMENT IN CASE OF HUMERUS FRACTURE DEPENDING ON CONSIDERATION OF THE RADIAL NERVE TOPOGRAPHO-ANATOMICAL PECULIARITIES

V. L.Vasiuk, O. A. Bragar, P. Ye. Kovalchuk, A. T. Zinchenko

Purpose. To estimate the efficacy of a surgical treatment in case of humerus fractures depending upon pre-operative considerations of topographo-constitutional peculiarities of patients.

Design / Approach. On the basis of the traumatogical department for adults RMY (Regional Municipal Institution) "Emergency Hospital", adhering to the bio-ethical principles we examined 29 patients whose surgical treatment of humerus fractures was performed on the grounds of pre-operative consideration of topographo-constitutional peculiarities (1 clinical group, the basic one), and carried out the analysis of 22 cards of hospital patients who were given a surgical treatment of humerus fractures without taking into account the topographo-constitutional peculiarities (II clinical group, the group of comparison).

Findings. Clinical signs of the radial nerve neuropathy confirmed by the results of electroneuromyographical examination in the form of amplitude M-response falling were observed in 6,8% representatives of the basic group, at the same time clinico-instrumental signs of the radial nerve neuropathy were observed probably more often in every second patient (50%, $P<0,05$) in the group of comparison.

Qualitative assessment of the indices of a surgical treatment of humerus fractures is indicative of the greater part of satisfactory and good results in patients of the basic group in 1 month (55,2%) and 3 months (96,5%) than in comparative group of patients (9%, $P\varphi<0,05$ and 36%, $P\varphi<0,05$ respectively).

Conclusions. A surgical treatment of humerus fractures performed with consideration of the radial nerve topography in the shoulder region is characterized with probably higher numerical score in 1 and 3 months that is indicative of better results of extremity function restoration for this cohort of patients.

Originality. Performing a surgical treatment of humerus fractures without consideration of topographo-constitutional peculiarities of the radial nerve in the shoulder region shows a relative risk of neuropathy development of the given nerve 7,2 (95% CI 4,2-12,5) with chance correlation of 13,5 and 43% of the absolute risk.

Key words: fracture, humerus, radial nerve, remote results of treatment.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)
Alexandr Bragar, bylvar Geroiv Stalingrada,4\196, Chernivtsi, Ukraine, 58032
e-mail: sandrbragar@gmail.com

UDC 616

HOLIATRY OF PSORIASIS USING SYSTEMIC POLYENZYMATIC AGENT

M.Yu.Gaievska

Purpose. To raise the efficacy of treating patients with psoriasis by means of using a polyenzymatic agent of the systemic action "Vobenzyme" in their multimodality treatment.

Design/Approach. An analysis of the clinical results of treating 67 patients with psoriasis has been performed,35 patients of them (comparative group) having been given preparations of dermatosis basic therapy whereas 32 patients (the basic group) additionally having been administered an agent of systematic action "Vobenzyme".

Results. It has been established that the use of a systemic polyenzymatic agent "Vobenzyme"being a combination of enzymes of plant and animal origin with antiinflammatory , absorbable, immunomodulatory and antioxidant actions in a course of multimodality treatment of patients with psoriasis promotes an improvement of clinical consequences of their treatment with a probable decrease of the PASI index in comparison with patients, who received only agents of dermatosis basic therapy.

Research limitations/implications. For the first time the data pertaining to clinical efficiency and tolerance of the polyenzymatic agent of the systemic action "Vobenzyme" used in multimodality treatment of psoriasis have been presented.

Originality/value. The paper presents evidence of efficiency using polyenzymatic agent of systemic action "Vobenzyme" in the multimodality treatment of the patients which promotes an improvement of clinical consequences of their treatment with a probable decrease of PASI index as compared with patients who received only agents of dermatosis basic therapy.

Key words: psoriasis, treatment, polyenzymatic therapy.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

UDC 616.972:618]-08

ON THE PROBLEM OF TREATING SYPHILIS IN PREGNANT WOMEN

M.Yu.Gaievska

Purpose. To establish tolerance and efficiency of a specific treatment of syphilic infection in pregnant women of the Chernivtsi region.

Design/approach. An efficiency analysis of syphilis treatment was carried out in 47 pregnant women, undergoing in-patient treatment of the Chernivtsi regional dermatologic dispensary in 2006-2010.

Results. Late forms of syphilis (latent early – in 78,7%, secondary reccurent in 14,9%) were diagnosed in a majority of pregnant women (93,65%) of the Chernivtsi region suffering from syphilis in 2006-2010. The majority (75,6%) of the pregnant women received a specific treatment for syphilis using agents of penicillin series, however every fourth (23,4%) patient was diagnosed to have sensization to preparations of penicillin series that is why they were prescribed antibacterial agents from the group of reserve, which were prescribed as a multicourse method. Following specific treatment of syphilis a tendency to a negativation of KCP was determined in half of the pregnant women (51,1%) absent in the other halh being deprived of it (48,9%) more often following the use of a durable action agents of penicillin series and antibacterial agents from the reserve group (in 56,3% and 54,5% of the cases).

Research implications/limitations. The peculiarities of the clinical picture and efficiency of treating syphilis determineed in pregnant women of the Chernivtsi region must be considered when planning dispensary and sanitary-educationla work among pregnant women as well as prescibing them specific therapy.

Orinality/valy. The paper presents up-to –date data pertaitning to the clinical picture and efficiency of specific treatment of the syphilis infection in pregnant women that must be taken into consideration when planning sanitation and sanitary-educational measures as to the given category of pstients.

Key words: syphylis, pregnancy, treatment.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

UDC 612.017,1: 616.61-092

ROLE OF DOPAMINE IN REGULATION OF CIRCADIAN RHYTHM OF GLOMERULOTUBULAR BALANCE IN THE NEPHRON

L.G. Dotsiuk, G.I. Kokoshchuk, .M. Boichuk, I.G. Kushnir

Purpose. Glomerulotubular balance (GTB) and tubuloglomerular feedback (TGF) are the basic regulation mechanisms of kidney function (Thomson S. et al., 2007). A key structure that physiologically supports the justified balances between glomerular filtration rate and tubular reabsorbtion is the receptors of epithelium macula densa, which determines the TGF. Research the influence of dopamine on the circadian rhythm in the litherature is not investigated.

Methods. In experiments on rats we investigated the influence of dopamine on TGB and TGF in intact and those blocked by central pacemaker animals by means of steady-state lighting the suprachiasmatic nucleus (SCN). Selegilin was injected intraperitonealy at 9 a.m. and 21 p.m. Forced diuresis after 5% hydroethanol loading was collected for 2 hours (11 a.m.-13 p.m. and 23 p.m.-1 p.m.). GTB and TGF were determined according to the parameters: FNa^+, $TpNa^+$, $RpNa^+$, $LDNa^+$, $TdNa^+$, $RdNa^+$ and $CMDNa^+$. Such material was analized mathematically.

Results. GTB and TGF both in intact and blocked SCN remained. Selegilin reduced FNa^+, $TpNa^+$ and $LDNa^+$. $RdNa^+$ increased that led to a decrease of $CMDNa^+$. Decrease of natrium concentration in the region of macula densa died not led to activation of TGF and increasing FNa^+.

Conclusion. GTB and TGF are important factors in regulating the function of the nephron both in intact and blocked central pacemacker. Dopamine decreases sensitivity of macula densa and thus affects circadian rhythm of GTF.

Key words: circadian rhythm of glomerulotubular and tubulotubular balance, dopamine.

Yu.Fedkovich National University (Chernivtsi)
Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

UDC 616.831 – 036.865 (477)

DYNAMICS OF PRIMARY DISABILITY OF ABLE BODIED POPULATION IN UKRAINE

A. H. Kyrychenko

Purpose. The study of medical and social aspects of primary disability among working age adults as a result of cerebrovascular diseases in Ukraine in 2010.

Methods. The thesis analyses the state of statistical reports of medical and social expert commissions from all administrative regions of Ukraine for 2010. The method of mathematical data-intensive calculation is applied. The calculations deal with primary disability indicators and their extensive distribution. The audience under investigation – 10,000 of working age adults.

Results. It has been established that among nerve diseases, cerebrovascular ones take the top place (44.2%) in the structure of working age population with primary disability. The average rate for the last decade amounts up to 12.2 per 10,000 people. In 2010 the prevalence of circulatory system diseases, including cerebrovascular diseases, ranged up to 57211.9 per 100,000 of entire Ukrainian population. In 2010, the number of adults having circulatory system diseases amounted to 25.9 million, 9.46 million of them are considered to be working age people. The year 2010 identified 1, 173,892 cases of this pathology among working age population, and it is a 8.3% higher than in 2000. Prevalence of circulatory system diseases has increased by 54.4% for the decade period. The average primary disability disease indicator of working age people was 11.1 per 10,000 people. Prevalence and incidence indicators of circulatory system diseases are considerable: 36.5% and 51.0% accordingly. Those include hypertension disease– 43.0% and 56.0%; coronary artery disease – 29.1% and 44.3%; cerebrovascular disease – 21.1% and 33.9%; myocardial infarction – 31.0% and 31.0%. Monitoring the ratio of Ukrainian population with primary disability makes it possible to highlight the regions which crucially need dispensary observation improvements.

Conclusion. The thesis reveals the factors which foster the dynamics of primary disability among working age population. The prevalence of circulatory system and cerebrovascular diseases is conditioned by the identified social and hygienic features.

Key words: primary disability, circular system diseases, cerebrovascular diseases.

Ukrainian SRY of Medico-Social Problem of Disability (Dnipropetrovsk)

UDC 616.83-06:616.379-008.64-085

THE STATE OF THE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM, THE SPECIFIC CHARACTERISTICS OF THE CEREBRAL CIRCULATION AND THE INDICES OF THE ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH THE HYPERTENSIVE TYPE OF THE CLINICAL COURSE OF VEGETOVASCULAR DYSTONIA

LI.Krychun, V.M.Pashkovsky

Purpose. A complex evaluation of the state of the renin-angiotensin system, indices of the cerebral circulation and the endothelial dysfunction in patients with the hypertensive type of the vegetovascular dystonia (VVD) clinical course.

Design. We have examined 69 patients suffering from VVD with arterial hypertension and 27 apparently healthy persons. Clinical trials, extraintracranial Dopplerography using the "Сономед - 325" apparatus (Russia), the test of endotheliumdependent vasodilatation of the brachial artery in case of reactive hyperemia according to the procedure of D.Celermajer and co-authors, 1992, have been used. The concentration of the blood plasma angiotensinconverting enzyme (ACE), angiotensin II, fibronectin, sVCAM-1 and sE-selectin has been studied. Immunoenzymatic analysis using the reagents of the "Beckman Coulter" company (USA) and biochemical investigation with the help of the reagents of the Buhlmann Lab.AG"(Switzerland) have been utilized. A statistical processing of the results was performed with the help of the Excel program from the Microsoft Office 2007 software package employing Student's paired test.

Findings. A statistically considerable in comparison with the control group increase of the activity of ACE (up to 0,738 ± 0,034 with control values of 0,488±0,034 (un/ml/per h), p<0,00) of the blood plasma and angiotensin II concentration (up to 85,32±5,42) with control values of 42,15 ±3,07 (pg/ml, p<0,001), fibronectin up to 726,10 ±28,45 mg/ml, (with control values 418,50 ±30,98 mg/ml, p 0,001) sVCAM - 1 up to 11,98±0,088 ng/ml (with control values 6,03 ± 0,63 ng/mi, p<0,001) and sF-selectin up to 7,85±0,50 pg/ml (with control values 2,98 ± 0,39 pg/ml, p <0,001) have been revealed in patients with VVD after the hypertensive type. The indices of the endotheliumdependent vasodilatation of the brachial artery in the examined patients made up 9,72% ± 0,3, in the control group - 10,95% ± 0,25 (p <0,01).

Research limitations/implications. It has been shown that the endothelial dysfunction arises in patients suffering from VVD after the hypertensive type against a background of a considerable tension of the renin-angiotensin system and hyperkinetic type of circulation.

Originality/value. A necessity of using agents influencing upon the renin-angiotensin system and the endothelium has been substantiated in patients suffering from vegetovascular dystonia with arterial hypertension.

Key words: vegetovascular dystonia, cerebral circulation, renin-angiotensin system, endothelial dysfunction.

Bukovinian State Medial University
Theatralna Ploshcha, 2, Chernivtsi, Ukraine

UDC 616.24-002.54/.57:615.015.8:577.15

THE ACTIVITY OF ACID AND ALKALINE PHOSPHATASE IN THE CAVITY ZONE AT MULTI-RESISTANT FIBROUS-CAVERNOUS PULMONARY TUBERCULOSIS

S.D. Kuzovkova, I.V. Liskina

The purpose. Refinement of the features of acid (AcP) and alkaline (AlP) phosphotase activity in different structures of the cavity at MDR TB with varying degrees activity of specific inflammation.

Methods. The operating material from 30 in-patients was used. Multiresistance of MBT in all cases was confirmed microbiologically. Histologically the high degree of specific activity was established in 15 cases and in 15 cases – moderate activity using previously developed criteria. AcP and AlP in the lung tissues were determined by the method of Gomory. Semi-quantitative assessment of enzyme activity intissues was performed according to elaborating 4-point scale.

Results. A low phosphatase activity was indicated in overall, both in high and moderate degrees of specific inflammation activity in the lung cavity at MDR TB. In chronic caven the maximal AcP-activity was revealed in macrophages, and AlP activity prevailed in lymphocytes, plasma cells, neutrophils and fibroblasts.

The granulation layer of cavern is characterized by the greatest number of cellular elements with different phosphatase activity. Statistically significant differences of AlP activity at high and moderate degrees of TB activity in some types of immune cells were established.

Conclusion. The maximal expression of phosphotase activity in fibroblasts of the fibrous layer of the cavity indicates an early start of plastic reparative process even at the high activity of TB inflammation. Rapid running out of functional-metabolic reserves of phagocytic cells is shown.

Key words: *Multidrug fibro-cavernous pulmonary tuberculosis, phosphatase activity*

F.G. Yanovsky "National Institute of Phthisiology and Pulmonology of NAMS of Ukraine" (Kyiv)
03680, Kyiv, N.Amosova str. 10
mob.phone: 098 65 82 340
e-mail: liskina@ifp.kiev.ua

UDC 616.127-005.4-071- 072.7

THE DYNAMICS OF THE LEPTIN LEVELS AND THE STATE OF THE CORONARY AND FUNCTIONAL RESERVES IN PATIENTS WITH STABLE ANGINA

A.R.Kutaini, V.K.Tashchuk

The aim of the research. To evaluate the leptin levels and the state of the coronary and functional reserves in patients with stable angina.

Methods. 42 patients have been examined. At the beginning of treatment and after three months all patients have clinical, laboratory and instrumental survey.

Results. It has been found out that leptin is a predictor of the highest functional class of angina pectoris and disturbances of the heart rate and may be used as an indirect marker of systemic inflammation, since a decrease of its level envisages a more frequent reduction of C-reactive protein. A reduction of the leptin level is accompanied with a growth of the indices of threshold loading and the work performed during a stress-test with a weak correlation feedback between the leptin level and threshold loading.

Conclusions. Hyperleptinemia envisages negative derangements of the blood lipid composition, so long as it is accompanied with an elevation of the total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, as well as less frequent increase of the cholesterol of high-density lipoproteins.

Key words: stable angina, leptin, total cholesterol, cholesterol of low-density lipoproteins, cholesterol of high-density lipoproteins.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

UDC 616.212 – 002 – 02:616.2-022.7]-053.2-07

THE FREQUENCY OF ARVI (ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTION) CASES AND THEIR DURATION AS RISK MARKER OF THE DEVELOPMENT OF CHRONIC SINUSITIS IN CHILDREN

S. A. Levytska, O. M. Ponich, S. G. Spivak,
D. V. Saydakov, I. S. Stefanyuck

Purpose is to investigate the frequency of acute respiratory viral infection cases and their duration in children suffered from chronic sinusitis.

Design / approach – case-control investigation of the frequency of acute respiratory viral infections in 132 children with chronic sinusitis and with 75 children without inflammatory pathology of paranasal sinuses.

Findings. It has been established, that every third often and protractedly being ill child has enhanceable risk of the development of chronic sinusitis.

Originality / value - The risk of the development of chronic sinusitis in five time higher for often and protractedly being ill children (IOR=5,39).

Key words: purulent sinusitis, often and protractedly being ill children.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)
Chervonoarmiyska str., 87/41, Chernivtsi, Ukraine, 58013
e-mail: svetiklv@gmail.com

UDC 616.37-002+613.95

PROGNOSTIC ALGORITHM OF CHRONIC PANCREATIC DEVELOPMENT IN CHILDREN'S AGE

I.S. Lembryk, T.V. Kolomiichenko

The aim of the research. The estimate factors of risk and on their basis to create algorithm of prediction of chronic pancreatic in children's age.

Methods. We have analyzed special questionaires for 120 school-aged children with pancreatitis to evaluate the most prominent risk factors. An algorithm of prediction has been created on the on the basis of a pathometric procedure recognizing data heterogenous by their essence elaborated by Ye.V.Gubler and co-authors. Mathematical processing of medical data has been fulfilled with the help of special software that realizes the described methods and algorithm of prediction using a computer.

Results. On the basis of questionnaires analyses the groups of data which in full measure characterizes medico-biological and social risk factors of chronic pancreatitis development in children's age have been picked out.

Conclusions. Prognostic algorithm can be used for prognosis of pancreatic diseases in children's age

Key words: children, pancreatitis, risk factor, differential-prognostic table, prediction.

SY "Institute of Paediatrics, Gynecology and Obstetrics" of AMS of Ukraine (Kyiv)

e-mail: irunka80@ukr.net

UDC 616-097+577.1:616.24/233]-001.5

CORRELATIONS BETWEEN EARLY APOPTOSIS, TRANSMEMBRANE MITOCHONDRIAL POTENTIAL AND REACTIVE OXYGEN SPECIES IN THE BLOOD AND BRONCHOALVEOLAR LAVAGE AT EXPERIMENTAL ACUTE LUNG INJURY

M. I. Maruschak

The aim of the research. To carry out a comparative analysis of correlative connections between the level of early apoptosis, mitochondrial transmembrane potential indicators and reactive oxygen species in the blood and bronchoalveolar lavage in rats to identify additional pathogenic mechanisms of acute lung injury.

Methods. 69 white nonlinear male-rats with experimental acute lung injury were examined. Correlative analysis among all the studied parameters was carried out.

Results. The carried out correlative analysis showed that the level of early neutrophils apoptosis in the blood correlated with reduced $\Delta\psi$ after 12 hours and with the level of neutrophils ROS after 12 and 24 h.; the number of neutrophils with reduced $\Delta\psi$ positively correlated with the percentage of neutrophils ROS in 12 and 24 h. Positive correlative relationship between the studied indicators with the maximum values after 24 h of the experiment was found in bronchoalveolar lavage.

Conclusions. In hydrochloric acid-induced acute lung injury significant positive correlation between the level of early apoptosis, reactive oxygen species and transmembrane potential in bronchoalveolar lavage was found. This shows the significant role of mitochondrial-mediated dead pathway in the pathogenesis of acute lung injury.

Key words: correlation, apoptosis, mitochondrial transmembrane potential, reactive oxygen species, acute lung injury.

SHEE "I.Ya. Horbachevsky Ternopil state medical university" (Ternopil)

UDC 616.98- 036.22(477.85)

CLINICO-EPIDEMIOLOGICAL SPECIFIC CHARACTERISTICS OF CHICKENPOX IN ADULTS OF BUKOVYNA

V.D. Moskaliuk, I.V. Balaniuk,
A.S. Sydorchuk, V.D. Sorokhan

The aim of the research. To study the chickenpox morbidity in the Chernivtsi region and to determine a modern epidemiologic and clinical peculiarities of its course during 2010-2011.

Methods. The authors carried out the retrospective cohort study of patients with chickenpox who underwent a course of inpatient treatment at the infectious unit of the municipal facility – the Chernivtsi Regional Clinical Hospital (RCH). The data were statistically processed and represented in absolute and intensive figures.

Results. The authors have elucidated the clinico-epidemiological aspects of the course of chickenpox in adult patients of Bukovyna. It has been ascertained that an overwhelming majority of patients, who sought medical advice, consisted of young persons (representatives of organized groups) aged from 21 to 23 years. The disease had a typical clinical course, primarily with a mild or medium degree of severity. Such complications as otitis media, pneumonia, maxillary sinusitis occurred.

Conclusions. The chickenpox clinical course in adults' patients of Bukovyna had classic clinical signs but complications such as pneumonia, otitis, and sinusitis were more frequent. As a result of our research we came to the conclusion that in case of timely diagnostics and adequate treatment the favorable prognosis with complete recovery was observed. 42,86 % patients informed about the contact with sick persons. In 53,06 % of adult patients there was a mild course of the disease severity, in 26,53 % - moderate, and severe course with complications was observed in 14,28 %.

Keywords: chickenpox, epidemiology, clinical picture.

Bukovinian State Medical University, (Chernivtsi)
Chernivtsi, Karmeliuka str, 83 B|9
balanyk85@mail.ru

UDC 616.12-008.64-085.254.1

TORASEMIDE IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC CARDIAC INSUFFICIENCY

M.G.Mukhamedova, B.A. Alyavi, D.I. Arnopol'ska

Purpose. Studying the influence of loop diuretic Torasemide on the central and intracardiac hemodynamics, the level of NUP (natriuretic peptides) and electrolytes in case of chronic cardiac insufficiency of ischemic genesis.

Methods. The results of the loop diuretic Torasemide insufficience in 44 patients with chronic cardiac insufficiency of the ischemic genesis are adduced in the article. According to echocardiography all patients were divided into groups with a decreased (1 group, 22 persons) and normal EF of LV (II group, 22 persons). Concentration of BNUP and electrolytes in the peripheral blood and the parameters of the central hemodynamics were estimated initially and in 3 months.

Results. The authors have shown that the use of Torasemide enables to reduce the level of natriuretic peptide, to improve the parameters of the central hemodynamics without significant influence on the level of the blood electrolytes

Key words: chronic heart failure, natriuretic peptide, Torasemide.

Republican Specialized Scientific-Practical Medical Centre of Therapy and Rehabilitation "ООО «Орион Медисити» (Tashkent)

UDC 617.584.586.588:616.12-092.4

DYNAMICS OF CHANGES OF SYSTEMIC AND LOCAL FIBRINOLYTIC ACTIVITY IN PURULENT-NECROTIC PROCESSES OF SOFT TISSUES: INFLUENCE OF LOCAL TREATMENT WITH THE USE OF SORBENT-ANTIBIOTIC COMPOSITION

K.V. Pavlovych, R.I. Sydorchuk, O.M. Plegutsa, O.J. Khomko, I.M. Plegutsa, V.M. Voloshchyuk

Purpose. To establish the dynamics of fibrinolytic activity of blood plasma and tissue homogenates in the purulent-necrotic processes of soft tissues and determine the influence of local application of antibiotic-sorbent composition.

Design/approach. The article presents results of the experimental (40 mature white rats of both genders, average weight of 203.8±23.01 g) study of the fibrinolytic activity changes in purulent-necrotic processes of soft tissues (PNPST) and under the local application of antibiotic-sorbent composition. Main group of 15 animals with experimental PNPST received local treatment on daily basis using sorbent-antibiotic composition (Gentaksan, BKhFZ, Ukraine), which contains gentamicin sulfate (2.4%), organic silicon sorbent polymethylsiloxane-metoxane (95.2%) and zinc sulfate composition (1.0%) with L-tryptophan (1.4%). All animals were subjected to quarantine (10-14 days) before experiment. The study complies with generally accepted international and national standards of "work with experimental animals" (1977), GLP (1981), Convention for the Protection of vertebrate animals used in experiments and other scientific purposes, EU Directive № 609. Fibrinolytic activity was evaluated by means of total (TFA), enzyme dependent (EFA) and enzyme independent (EiFA) components using azofibrin-based method.

Findings. Changes in fibrinolytic activity in the experimental PNPST formation are characterized by consistency and heterogeneity; fibrinolytic activity of wound tissue is generally much higher than peripheral blood plasma ($P<0.001$-0.01). Neither EFA nor EiFA showed valid dominance in particular tissue homogenate or blood plasma. The use of sorbent-antibiotic composition leads to increase of fibrinolytic activity of wound tissue, which may have a positive impact on the healing process.

Research limitations/implications. The study is limited by experimental conditions; further approval for clinical research is ongoing.

Originality/value. Original research without prototype provides data for further development of PNPST treatment technologies.

Keywords: chronic wound, treatment, sorbent-antibiotic, fibrinolysis.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)
Theatre Sq., 2
Chernivtsi, UA-58000
Ukraine
rsydorchuk@ukr.net

UDC 616-053.9-073.55

LASER STOKES-POLARIMETRY OF ERYTHROCYTES SUSPENSION AS A MARKER OF COMORBIDITY IN ELDERLY AND SENILE PATIENTS

N.D. Pavliukovych, O.V. Pavliukovych

Abstract. To estimate the diagnostic value of laser polarimetry methods as a marker of some types of comorbidity in elderly and senile patients.

Design/approach. 120 elderly and senile patients with ischemic heart disease, diabetes mellitus type 2 and anemic syndrome were under complex investigation.

Findings. In eldery and senile patients of different groups the relationship between the values of a set of statistical moments of 1-4-th order, which characterize the coordinate distributions of intensity, azimuth and ellipticity of polarization of laser images of erythrocytes suspension, and comorbidity were determined.

Originality/value. First the purpose of objective visualization of structural heterogeneity of erythrocyte membranes under condition of comorbidity in patients of different age groups laser polarimetry methods have been used and their diagnostic value has been proved.

Key words: laser polyarimetry, erythrocyte, comorbidity.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

UDC 616.24-007.277-36.12:616.12-008.331.1:612.013

INFLUENCE OF THE BASIC THERAPY ON ANTIHYPERTENSIVE TREATMENT EFFICACY IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND HYPERTENSION

L.V.Rasputina

Purpose. To estimate an influence of the basic COPD therapy on the achievements of clinico-functional efficacy of antihypertensive treatment in patients with combined clinical course of COPD and AH.

Methods. We examined 75 patients with a combined clinical course of COPD and AH among which 42,6% received the basic therapy of COPD and 57,4 either didn't receive treatment at all or received only beta-agonists of a short action in case of need. All the patients underwent echocardiography, daily monitoring of ECG and blood pressure, computer spirography, determining the indices of the life quality according to the adapted questionnaire MOSSF-36.

Results. It was established that the level of AH decrease didn't depend upon the availability of the basic therapy. However, in patients who received the basic therapy against a background of 24 months period of treatment with antihypertensive preparations, we noticed a decrease of ventricular complex of high gradation, episodes of cilliary arrhythmia, supraventricular tachycardia, painless myocardial ischemia, and an increase of the left ventricular ejection fraction, an improvement of the quality of life the parameters.

Conclusions. Basic therapy of COPD against a background of antihypertensive treatment promoted the improvement of both clinical symptoms and objective parameters.

Key words: chronic obstractive lung diseases, essential hypertention, basic treatment.

Vinnitsa National Medical University named after N.I.Pirogov (Vinnitsa, Ukraine)
Adresses 21028 Pirogova str. 178/3 ,Vinnitsa, Ukrainae 067-786-37-01
rasputina.l@mail.ru

UDC 612.12–008.331.1+616.379–008.64]:612.141:577.3

CHARACTERISTICS OF ARTERIAL PRESSURE CIRCADIAN RHYTHM IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

I. V. Sytina

The aim of the research. To investigate the circadian rhythm and arterial pressure peculiarities during the day in patients with essential hypertension (EH) in combination with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

Methods. 83 patients were examined: 53 — with a combined pathology (EH and T2DM), 14 men mean of the average age of 57,7 ± 7,9 years, 40 women — the average age of 58,2 ± 9,1. 22 — with EH and 12 women, age 61 ± 5,2 years, 10 men — 56,5 ± 6,2 years, and 10 healthy men whose average age was 53,8 ± 10,2 years (control group). Anthropometric measurements, study of carbohydrate metabolism and the circadian blood pressure (BP) were conducted.

Results and conclusions. A Group of patients of a combined pathology was with overweight 87.9 ± 14,2 kg and had an increased BMI 32 ± 4,4 kg/m2 and was characterized by abdominal type of obesity. Glucose levels 11,7 ± 4,9 mmol / l and glycosylated hemoglobin 8,4 ± 2,99%, in the serum of patients with comorbidity were significantly different from patients with EH ($P < 0.05$). HOMA insulin resistance index was max in patients with EH and T2DM 13,7 ± 9,3, and increased in patients with essential hypertension (4,4 ± 2,8) compared with controls (1,5 ± 04), because of persons with abdominal obesity. BP monitoring in patients with combined pathology and blood pressure was significantly higher (at all time intervals: day, night, average) and was characterized by a tendency to increased variability, 71.7% of patients had a deranges of the circadian rhythm, mainly due to the non— dipper, and over— dipper phenomenon.

Key words: arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, ambulatory blood pressure monitoring, circadian rhythm of blood pressure.

Kharkov National Medical University
61022, Kharkov, Lenin av., 4
ssa-@ukr.net

UDC616-071+616.155.16

DIAGNOSTIC VALUE OF GLYCATED HEMOGLOBIN IN CLINICAL PRACTICE

N.V.Skrypnyk

The aim of research: to determine the role of glycated hemoglobin (HbA1c) in clinical and pathogenetic evaluation of the course of metabolic syndrome (MS) depending on the type of insulinemia.

The methods of the research consisted of generally included clinical examination, determination of stub line waist, body mass index.Laboratory investigations included oral glucose-tolerant test, glycated hemoglobin, plasma EI. Insulin resistance was evaluated using the homeostasis model of assessment (HOMA) calculated as fasting glucose (mmol/L)Чfasting insulin (mU/ml)22.5.

Results: 235 patients with MS were examined, including 67 patients without diabetes mellitus (DM) and 168 patients with diabetes mellitus type 2 diabetes (DM 2). The control group consisted of 30 healthy people. It was found that in patients with MS HbA1c level increased as the formation of insulin resistance (IR). Glucose and endogenous insulin (EI) in the blood increased with the level of HbA1c. Violation of glucose homeostasis is often at levels of HbA1c> 6,5%. There is a direct linear relationship between indicators of fasting glycemia, hyperinsulinemia, HbA1c and insulin resistance (index HOMA IR) and the inverse linear dependence on the degree of Caro index, IR, DM2 and obesity.

Conclusion: The determination of the level of glycated hemoglobin, plasma EI, using index Caro and HOMA IR are informative for verification of presense insulin resistance in patients with metabolic syndrome.

Keywords:, insulin resistance, metabolic syndrome, diabetes mellitus.

Ivano-Frankivsk National Medical University
Adress: **2, Galitsa str., Ivano-Frankivsk ,76001, Ukraine**
Email**: skrypnyknadiya@gmail.com**
office tel.: (0342) 528074, (0342)528868
mob. tel.: 0673423967, 0997037460UDC616-071+616.155.16

UDC 616.45-001.1/.3+616.133-008.82]-02:616.61-036.12.

OXIDATIVE STRESS AND CAROTID ARTERY CALCIFICATION IN PATIENTS UNDER THE PREDIALYSIS STAGE OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

O.B. Susla, O.L. Sydorenko

Purpose. To determine the role of disturbances of lipid metabolism and prooxidative-antioxidative system in mechanisms of carotid plaque calcification (CPC) in patients under the predialysis period of chronic kidney disease (CKD).

Methods. We enrolled 167 (male/female, 78/89; age 48,7+13,2 years; eGFR-MDRD, 51,0+28,2 ml/min per 1,73 m2) on predalysis (stages I-V) CKD patients. Carotid plaque morphology (Gray-Weale classification) was assessed by ultrasound. Depending on the ultrasound phenotype of plaques three groups of patients were formed: 1st group – without plaques – (n=57), 2nd – echolucent plaques – (n=61), 3rd –echogenic plaques – (n=49). Lipid profile was estimated by the serum content of total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol and triglycerides. The plasma content of malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT) activities, ceruloplasmin (CP) and glutathione (GSH) contents as indices of pro/antioxidant system were performed.

Results. In patients with echogenic plaques indices of MDA (p<0,001, p=0.010), CP (p<0,001, p=0.012) were higher, and SOD (p<0,001, p=0.007), CAT (p=0.017, p =0/080), GSH (p<0,001, p=0.006) – lower, compared to the group without plaques, as well as the group with echolucent plaques respectively. The patients of the 2nd group had greater MDA (p=0,045), CP (p=0,057) contents, and lower SOD (p=0.073) activity and GSH (p=0,036) concentration than patients of the 1st group. The dependency of the ultrasound phenotype of carotid plaques and parameters of lipid profile wasn't discovered.

Conclusions. CPC in predialysis CKD patients is combined with the oxidative stress, under insignificant changes of lipid homeostasis.

Key words: chronic kidney disease, predialysis stage, carotid arteries, oxidative stress, lipid metabolism.

I.Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University
e-mail: **oleksandrsusla@rambler.ru.**

UDC 611.132:616-053.1

CONGENITAL DEFECTS OF THE ORGANS AND VESSELS OF THE SUPERIOR AND MEDIUM MEDIASTINA IN HUMAN FETUSES

T.V. Khmara, O.M. Halychans'ka, F.D. Marchuk

Purpose. Ascertaining the topographoanatomical characteristics of the organs and neurovascular formations of the superior and medium mediastina during the perinatal period of human ontogenesis.

Design / approach. The study has been carried out on 38 specimens of human fetuses aged 5-10 months, using the methods of ordinary and thin preparation under the control of a binocular loupe, macromicroscopy and morphometry. The authors studied only those cases when the cause of death was associated with the pathology of the organs and neurovascular formations of the superior and media mediastina. Morphological changes of the structure of the heart, thymus, lungs and the great vessels of the mediastinum were noted in two cases (a female fetus aged 10 months and a male fetus aged 7 months).

Findings. A three-chambered heart was detected in a 10-month fetus, consisting of two ventricles and one atrium with two well developed auricles. The superior and inferior vena cava and all the pulmonary veins disgorged into the single auricle. The thymus in this particular fetus is represented by two lobes – the right one in the form of a bunch of grapes and the left one – in the form of a boot. An atypical topography of the heart and its chambers and a location of the left lung behind the right and left cardiac ventricles are detected in a 7-month-old fetus. Side by side with this, a laminar form of the thymus is revealed.

Research limitations / implications. Individual anatomical variability, a complicated course of morphogenesis and the formation of correlative interrelationships of the organs and vessels of the superior and medium mediastina during the fetal period of ontogenesis create numerous conditions for the emergence of both variants of their structure and topography as well as congenital malformations in human fetuses. The development, position and form of the heart in fetuses aged 7 and 10 months are stipulated by a disturbance of interrelations of the anlages of the heart, lungs and vessels of the mediastinum in the embryonal period of human ontogenesis.

Originality / value. Knowledge of the consistent patterns and specific characteristics of morphogenesis of the organs and vessels of the superior and medium mediastina is important to bring up-to-date the methods of surgical correction of their congenital pathology.

Key words: heart, mediastinum, anatomy, fetus, human.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Chernivtsi Cityб
Prospect Nesalezhnosti 87/34
e-mail: khmara_tv@mail.ru

UDC 616 – 005.1 -08: 616-008.92

THE ROLE OF THE GORMONES OF WATER-SALT MATABOLISM IN THE REGULATION OF THE AGGREGATE BLOOD STATE IN ALBINO RATS

V.I.Shvets, I.R. Timofiichuk, O.V. Diachuk,
V.A. Shevchuk, N.V. Shvets

Purpose: To study the role of vasopressin, aldosterone and rennin-angiotensin system in the regulation of the aggregation state of the blood in water deprivation conditions.

Design approach: 44 white male rats, which were divided into two groups: experimental and a controle one. The first group include animals in which were simulated 48 hours water deprivation. Animals without water deprivation were taken to the group for qualitative control.

Results: In response to exsiccosis during 48 hour of water deprivation simultaneouse activation of antidiuretic system (vasopressin and rennin –angiotensin-aldosterone system) was observed. The level of blood vasopressin following 48 hour of exsiccosis with high power positively correlates with the intencity of enzymatic plasma fibrinolysis.

Conclusion: In 48 hour of water deprivation the intensity of thrombin decreases in accordance with the internal way of the formation of the protrombin complex whereas the external mechanisms of blood clotting remain without changes.

Key words: regulation, hemostasis, fibrinolysis, deprivation.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)
Regional Clinical Cardiological Dispensary (Chernivtsi)
Emergency Hospital (Chernivtsi)

За редакцією С. Є. Дейнеки, Л. Л. Дейнеки

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

INTERNET-НОВИНИ КЛІНІЧНОЇ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ. ЧАСТИНА XXXVI.

Відкритий ученими білок обіцяє покласти кінець епідемія грипу. Група американських дослідників оголосила про відкриття білка, який, як передбачається, дозволить повністю нейтралізувати більшість відомих людству різновидів вірусу грипу, включаючи такі його штами, як H5N1 і H1N1 – також відомі як пташиний і свинячий грип. Команді медиків удалося розробити противірусний препарат, створений на основі особливого білка, який впливає на необхідні гени вірусу грипу, нейтралізуючи їх. У результаті вірус стає абсолютно нешкідливим, втрачає здатність до розмноження й не може представляти для людини зовсім ніякої загрози. Дослідники вважають важливою перевагою свого відкриття той факт, що воно грунтується на впливі саме на генотип вірусу. Відповідно сучасним медичним поглядам саме такий підхід дозволить розв'язати проблему резистентності збудника захворювання до лікарських засобів. Іншими словами, сучасні хвороби вже зараз активно мутують і стають несприйнятливими до багатьох ліків та антибіотиків, однак у випадку з даним препаратом пристосуватися вірусу буде вкрай складно (http://www.medlinks.ru/artic-le.php?sid=50220).

Американські вчені розробили шприц, що впорскує ліки без використання голки. Дія обладнання заснована на силі, з якою електромагнітне поле діє на заряджену частку - силі Лоренца. Усередині шприца розташований потужний магніт невеликого розміру, оточений дротовою котушкою. У свою чергу, до котушки прикріплений поршень, частина якого перебуває всередині ампули з ліками. Під впливом сили струму котушка надає руху поршню, "що викидає" препарат з ампули зі швидкістю 314 метрів у секунду - майже зі швидкістю звуку. Струмінь рідини шириною з комариний хоботок "протикає" шкіру й доставляє ліки в тканини на потрібну глибину. Щоб полегшити адсорбцію препарату, швидкість потоку після проникнення під шкіру знижується. Змінювати швидкість і тиск рідини, а також глибину проникнення ліків можна за допомогою сили струму. Автори розробки відзначають, що широкий спектр регульованих параметрів дозволяє робити ін'єкції навіть через барабанну перетинку. Тепер учені планують створити нову версію шприца, за допомогою якого як ін'єкції можна буде уводити порошкові препарати (http://www.medlinks.ru/artic-le.php?sid=50199).

Мікроби об'єднуються проти антибіотиків. Згідно з новим дослідженням, опублікованим недавно в журналі Американського товариства мікробіології, бактерії й віруси в останні роки вишукують усе більш витончені способи пристосування до існуючих антибіотиків. За останній час у США було виявлено, в цілому, 12 випадків зараження людини золотистим стафілококом, який зовсім не піддавався лікуванню метицилін. І хоча спалах захворювання вдалося локалізувати, учені поставили собі за ціль з'ясувати, яким чином мікроби змогли мутувати й пристосуватися до ліків. Для цього вчені визначили послідовність нуклеотидів генів усіх доступних ванкоміцин-резистентних штамів золотистого стафілокока, щоб знайти те, що відрізняє їх від інших підтипів даного захворювання. У результаті була знайдена одна принципова відмінність. Виявилося, що нові штами захворювання не мають генів, відповідальних за виробництво антибіотика бактеріоцину, який являє собою особливий білок, що виділяється одними бактеріями, щоб знищувати інші. Коли конкуруючі між собою в організмі бактерії знищують один одного, їх легше знищити й стандартним антибіотикам. Однак нові форми навчилися об'єднуватися – вони співіснують разом і більше того – обмінюються своїми генами, у результаті чого вплив на певні індивідуальні ознаки збудника захворювання для його знищення стає неможливим. Фактично це призводить до того, що рядовий грип, або будь-яка інша зовсім безпечна для здоров'я людини інфекція, у парі із золотистим стафілококом може мутувати в щось нове, що буде мати загальний захист, і зовсім не буде піддаватися відомим методикам лікування. Відкриття вчених є досить хвилюючим, оскільки за словами експертів, якщо мікроби в буквальному значенні почнуть об'єднуватися, це породить

© *С.Є. Дейнека, Л.Л. Дейнека, 2012*

тисячі нових хвороб, принаймні чверть із яких не буде піддаватися класичному лікуванню антибіотиками (http://www.medlinks.ru/article.php? sid=50185).

Часник перешкоджає формуванню стійкості бактерій. Деякі види мікроорганізмів здатні формувати особливу біоплівку, яка підсилює їх здатність протистояти дії антибіотиків. Команда вчених з університету Копенгагена (Данія) знайшла ефективний спосіб для її усунення, використовуючи екстракт часнику. Раніше вже виявлено, що один з компонентів часнику пригнічує експресію генів, що контролюють взаємодію бактерій у співтоваристві. У результаті його дії зв'язки між бактеріями порушуються, біоплівка розпадається, і мікроорганізми швидко гинуть. Недавно вченим удалося виділити активну речовину часнику аджоєн (ajoene). Виявилося, що аджоєн здатний приборкати дію 11 генів, що контролюють міжклітинну взаємодію, яка виявляє ключове значення для розвитку інфекції. Аджоєн також скорочує синтез бактеріями рамноліпіду, який оберігає бактеріальні плівки від атак лейкоцитів. У результаті досліджень виявилося, що аджоєн у комбінації з антибіотиком здатний знищити більше 90% бактерій у біоплівці (http://www.medlinks.ru/article.php?sid=50178).

Розроблений аналіз крові для визначення мутацій ракових клітин. Учені створили методику, за допомогою якої по аналізі крові можна виявляти різні мутації ракових клітин і відслідковувати хід розвитку захворювання. Методика заснована на секвенуванні циркулюючої пухлинної ДНК. Після розпізнавання генома можна визначити, який тип мутації присутній в ракових клітинах (http:// medportal.ru/mednovosti/news/2012/05/31/cancergenomics/).

Недоношені діти в три рази більш схильні до психічних розладів. У рамках масштабного дослідження, групою вчених із декількох університетів Швеції був проаналізований розвиток здоров'я 1,3 млн. шведів, що народилися в період з 1973 по 1985 рік. У результаті було встановлено, що в тому випадку коли дитина виношувалася менше 32 тижнів, ризик розвитку різних психічних і неврологічних відхилень після 16 років у неї збільшувався в середньому в три рази. При цьому ризик розвитку біполярного розладу був у 7 разів вищий порівняно з середньостатистичними показниками, водночас ризик шизофренії збільшувався у 2 рази, а ризик розвитку хронічної депресії зростав у 2,9-3,5 раза. Разом із тим, слід розуміти, що недоношені діти, які народжуються до закінчення 32-го тижня вагітності – це велика рідкість, і навіть у розвинених країнах на їх частку приходиться не більш 1% від загального числа народжень. Як правило, такі діти важать менше 1500 г і годувати їх доводиться за допомогою спеціального зонда. Крім проблем із психікою й нервовою системою такі діти згодом мають значно більший шанс на захворювання серцево-судинної системи, дихальної системи, хворобах нирок і печінки, а також травної системи http://www.med-links.ru/article.php?sid=50240).

З ДНК створені наночастки для лікування раку. Американські хіміки для лікування раку з ДНК і РНК створили наночастки, що "виключають" деякі гени пухлинних клітин. Розроблена вченими методика заснована на феномені РНК-інтерференції - одному із природніх процесів регулювання експресії генів. У ході цього процесу фермент розріже молекули РНК на короткі фрагменти (малі інтерферуючі РНК) довжиною від 21 до 25 нуклеотидів. Ці фрагменти РНК потім включаються в білковий комплекс, який бере участь в ушкодженні матричної РНК, що веде до пригнічення експресії гена. "Виключаючи" певні гени ракових клітин, можна добитися гальмування росту пухлини. Також у ході випробувань було доведено, що створені вченими наночастки накопичуються в пухлині й знижують експресію генів ракових клітин більше ніж наполовину. Зараз учені працюють над створенням наночасток, що "виключають" гени, пов'язані з розростанням пухлини (http://medportal.ru/mednovosti/news/2012/06/05/sirna/).

Розроблений алгоритм для передбачення захворювань. Американські вчені розробили алгоритм, що дозволяє передбачити, чим занедужає пацієнт у майбутньому. Для розробки статистичної моделі вчені вивчили дані декількох тисяч пацієнтів у віці від 40 років, що брали участь у клінічних випробуваннях різних препаратів. У кожній розглянутій історії хвороби були присутні дані про всі захворювання пацієнта й препарати, які він отримував, а також його демографічні дані, такі як стать й расова належність. На основі однієї з основних теорем теорії імовірності - теореми Байєса - учені розробили алгоритм, який назвали HARM (Hierarchical Association Rule Model). HARM "дивиться", чим раніше хворів пацієнт, а також порівнює його дані з історіями хвороби, в яких були аналогічні симптоми. Після цього алгоритм пророкує, чим занедужає пацієнт у майбутньому. Відмінності HARM від подібних їй статистичних систем у тому, що вона може передбачити захворювання при досить малій інформації про пацієнта. Також алгоритм здатний прорахувати орієнтовний час виникнення передбачуваного захворювання. У базі даних HARM зібрано 1800 захворювань, більшість з

яких - 1400 - статистично рідше виявляються в пацієнтів (http://medportal.ru/mednovosti/news/2012/06/04/harm/).

NASA розробила метод ранньої діагностики остеопорозу. У результаті спільно проведеного дослідження вчені з NASA і Аризонського державного університету (Arizona State University) розробили новий метод ранньої діагностики остеопорозу за аналізом сечі. Розроблена методика дозволяє діагностувати розвиток остеопорозу ще до того, як почнеться зміна мінеральної щільності костей. Аналіз заснований на визначенні співвідношення різних ізотопів кальцію в сечі. У процесі життєдіяльності замість кісткової тканини, що руйнується, формується нова. Під час її утворення більш легкі ізотопи кальцію входять у кістку дещо швидше важких. При нормальному процесі відновлення співвідношення різних ізотопів кальцію, виявлених у сечі, буде постійною величиною. У випадку хвороби це співвідношення відхиляється від норми. Також учені вважають, що цей аналіз можна буде застосовувати для діагностування інших захворювань кісткової тканини, у тому числі раку (http://medportal.ru/mednovos-ti/news/-2012/05/29/osteoporosis/).

Учені розробили лінзи для діабетиків, що міняють свій колір залежно від змісту цукру в крові. Учені з університету міста Акрон (Огайо, США) розробили кардинально нове пристосування для аналізу крові на зміст глюкози - контактні лінзи, що міняють колір залежно від концентрації моносахариду в слізній рідині. Сльози, у свою чергу, практично завжди присутні на поверхні очей. Якщо цукор не переварюється і концентрація глюкози в організмі росте, контактно-лінзовий глюкометр розпізнає проблему й змінить забарвлення. У цей час команда дослідників працює над створенням додатка (аппа) для смартфонів, який за кольором лінзи, зчитаному камерою мобілки, буде визначати орієнтовний зміст глюкози (http://www.medlinks.ru/article.php?sid=50141).

Електронна пошта являє загрозу для здоров'я. Регулярна перевірка електронної пошти протягом дня може являти собою загрозу для серця, оскільки, таким чином, людина забезпечує собі стабільно високий рівень стресового стану й напруженості – до такого несподіваного висновку прийшли недавно американські вчені. Група дослідників з університету штату Каліфорнія проводила аналіз стану здоров'я декількох десятків рядових службовців. Вони виконували всі свої звичні щоденні обов'язки, у той час як на їх тілах були розміщені спеціальні датчики, що зчитували частоту серцевого ритму. У рамках даної роботи також була сформована спеціальна група співробітників із різних компаній і відділів, що перебували в різних кінцях штату Каліфорнія, яким на 5 днів їх безпосередні начальники дали дозвіл не перевіряти свою пошту. Усі ділові контакти вони здійснювали за допомогою телефонів і факсів. У результаті в цій групі показники частоти серцевих скорочень були значно кращими, ніж у загальній групі. За різними оцінками ризик розвитку різних захворювань серцево-судинної системи, у людей, не прив'язаних до електронних поштових скриньок, міг бути на 60% - 80% нижчий, ніж у службовців, яким з обов'язку служби необхідно користуватися таким засобом зв'язку (http://www.medlinks.ru/article.php?sid=50139).

Кесарів розтин удвічі підвищує ризик ожиріння в дитини. Американські вчені відібрали групу жінок на ранніх термінах вагітності. Після народження дослідники відслідковували стан здоров'я дітей аж до трирічного віку. В остаточну вибірку були включено 1255 дітей, майже чверть із яких з'явилися на світ за допомогою кесаревого розтину. За результатами дослідження, частка дітей з ознаками ожиріння в основній групі виявилася вдвічі нижчою, ніж серед народжених при участі хірургів. Ці показники в зазначених групах склали 7,5 і 15,7 відсотка відповідно. Крім того ті, що народилися за допомогою оперативного втручання, у середньому мали більш високі значення індексу маси тіла, а також товщини шкірної складки на плечі й спині. При цьому вчені вважають, що розвиток ожиріння в дітей може бути пов'язаний з діяльністю кишкової мікрофлори, важливу роль у формуванні якої відіграє проходження плода по родових шляхах (http://medportal.ru/mednovosti/news/2012/05/24/csecobese/).

ЄДИНІ ВИМОГИ ДО ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ

1. Журнал приймає до опублікування ори-гінальні й оглядові статті з різних проблем клінічної та експериментальної медицини і біології. Крім того редакція приймає матеріали з розділів “Лекції”, “Наукове життя”, “Медична освіта”, “Біологічна освіта”, “Ювілеї”, “Рецензії”, “Листи до редакції”, “Історія кафедри”, “Пам’ятні дати”.

2. Об’єм оригінальної статті - 5-8 стандартних машинописних сторінок, оглядової - до 12 сторінок, коротких повідомлень - до 3 сторінок.

3. Стаття подається в редакцію у двох роздрукованих екземплярах і на дискові CD-R(W) у вигляді текстового файла, набраного у форматі редактора Word 2003 або більш пізньої версії. Ім’я файла (латинськими літерами) має відпові-дати прізвищу першого автора.

4. Текст статті повинен бути роздрукований шрифтом Times New Roman, кегль 14, між-рядковий інтервал - полуторний. Одна сторінка роздрукованого тексту повинна вмішувати 28-30 рядків, 60-65 знаків у рядку. Не рекомендується переносити слова в текстовому редакторі. Грець-кі символи (α, β, γ - тощо), необхідно наводити саме так, а не повною назвою літер (альфа, бета, гамма - тощо). Імуноглобуліни скорочують ла-тинськими символами Ig, а не Іг чи ІГ; інтерлейкіни, навпаки потрібно скорочувати кирилицею - ІЛ, а не латиною (IL, як і назви хімічних сполук (НАДФ, цАМФ, ДНК, а не NADP, cAMP, DNA тощо), за виключенням тих, для яких на кири--лиці поки не існує аналогів (G-білки, фактори транскрипції генів тощо). Латинські назви генів наводяться курсивом, а білків - прямим шриф--том. Особливу увагу необхідно звертати на ско--рочення - загальноприйняті абревіатури (ЕКГ, ЕЕГ, ЕМГ, УЗД, ТТГ, ЛГ, ФСГ тощо) розшифру--вання не вимагають. Способи уведення препа-ра-тів (в/в, в/м. п/ш) подаються скорочено. Для всіх решти назв і понять, після першого згадування, повинні наводитися розшифрування.

Текст на дискеті має бути точним аналогом друкованого варіанта.

Редакція переконливо просить авторів пе-ревіряти електронну версію на наявність комп’ютерних вірусів.

5. Оригінальні статті потрібно оформляти за наступною схемою:

-УДК

-Ініціали, прізвище автора (співавторів)

- Назва установ, де працюють автори. Для кожного з авторів статті, якщо вони є співробіт--никами різних установ, необхідно вказати роз--горнуту назву установи, поставивши відповідну надрядкову цифру в кінці прізвища

-Назва роботи

-Резюме і ключові слова мовою оригіналу статті

-Вступ

-Мета дослідження

-Матеріал і методи

-Обговорення результатів дослідження

-Висновки

-Перспективи подальших досліджень

-Література

-Назва роботи, автори, резюме і ключові слова російською мовою

-Назва роботи, автори, резюме і ключові слова англійською мовою

-Назва закладу якісною англійською мовою Якщо текст статті набраний росій-ською мо-вою - резюме на українській та англійській, якщо англійською - резюме на українській та російській мовах. Для українсько- та російськомовних статей резюме англійською мовою повинно містити від 150-250 слів, методологію, результати роботи, сферу застосування результатів, висновки. Авторське резюме повинно виконувати функцію незалежного від статті джерела інформації.

У розділі “Матеріал і методи” необхідно:

1) конкретно і чітко описати організацію проведення даного дослідження;

2) вказати варіант дослідження: одномомент-не (поперечне), поздовжнє (про- або ретроспективне), дослідження випадок - контроль;

3) обов’язково описати критерії включення і виключення з дослідження (а не просто вказати діагноз);

4) обов’язково вказати про наявність або відсутність рандомізації (із зазначенням мето-дики) при розподілі пацієнтів по групах, а також на наявність або відсутність маскування (“ослі-плення”) при використанні плацебо або лікар-ських препаратів у клінічних дослідах;

5) детальний опис використаної літератури і діагностичної техніки, з наведенням її осно-вних характеристик, фірм-виробників;

6) дати назви комерційних наборів для гормональних і біохімічних досліджень, їх виробників, нормальних значень для окремих показників;

7) при використанні загальноприй-нятих методів дослідження, потрібно вказати відповідні літературні джерела;

8) обов’язково вказати точні назви всіх використаних лікарських препаратів і хімічних речовин, дози і способи їх уведення.

Якщо в статті міститься опис експериментів на людині необхідно вказати, чи відповідала їх процедура стандартам Комітету з етики закладу, де виконувалася робота або Хельсінської декларації 1975 р. і її переглянутого варіанта 1983 р.

Комітет редакторів не рекомендує використовувати прізвища, ініціали хворих, номери історій хвороби, особливо на рисунках чи фотографіях. При експериментальних роботах, виконаних на тваринах, необхідно вказати вид, стать і кількість використаних тварин, методи знеболення і евтаназії, строго у відповідності до етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Пер-шим Національним конгресом з біоетики (Київ, 2000), що узгоджуються з положеннями Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей.

Статистичний аналіз є невід'ємним компо--нентом розділу "Матеріал і методи". Обов'язково вказується: а) прийнятий в даному дослідженні критичний рівень значущості "р"(наприклад "критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез у даному дослідженні приймали рівним 0,05"). У кожному конкретному випадку вказується фактична величина рівня значущості "р" для використовуваного статистичного критерію (а не просто $p<0,05$ або $p>0,05$). Крім того, необхідно вказувати конкрет-ні значення отриманих статистичних критеріїв (наприклад, критерія Х^П^; число ступенів свободи df=2, p=0,0001). Середні величини не варто наводити точніше, ніж на один десятковий знак у порівнянні з вихідними даними, середньо-квадратичне відхилення і похибку середнього - ще на один знак точніше. Якщо аналіз даних проводиться з використанням статистичного пакета програм - необхідно вказати назву цього пакета і його версію.

6. Стаття може бути проілюстрована табли-цями, рисунками, графіками, схемами, діаграма-ми, фотографіями мікропрепаратів. Рисунки не повинні повторювати дані таблиць, або навпаки (або те, або інше). Об'єм графічного матеріалу має бути мінімальним. Ілюстрації необхідно компонувати в тексті статті або подавати в двох екземплярах на окремому листі й окремому фай-лі на дискові. Таблиці повинні мати вертикальну орієнтацію і створюватися за допомогою "мастера таблиц" (опція "Таблица - вставить таблицу" редактора Word). Таблиця повинна мати заголо--вок і номер (якщо їх 2 й більше). Формули пови-нні бути у вигляді тексту, а не зображення. Мікрофотографії надписую-ться тільки на другому екземплярі, на звороті фотографії, м'яким олівцем. Проставляється номер рисунка, прізвище автора, назва статті, верх і низ мікрофото.

7. Текст статті і всі матеріали, які до неї на-лежать, повинні бути ретельно відредаговані і вивірені авторами. Усі цитати, таблиці, ілюстрації, формули, відомості про дози повинні бути завізовані авторами на полях.

8. Підписи до рисунків друкуються під ними. Спочатку дається загальний підпис до рисунка, а потім - розшифровка цифрових та літерних позначень. У під-писах до мікрофотографій обов'яз--ково вказувати збільшення, метод фарбу-вання (або імпрегнації). Кількість рисун-ків не повинна перевищувати 3, дані рисун-ки не повинні повторювати матеріали таблиць.

9. Покажчик літератури (не більше 15 джерел для статті і 50 - для огляду) наводиться в ал-фавітному списку. Не допускаються посилання на неопубліковані роботи. У тексті дається по-силання на порядковий номер списку (у квадрат-них дужках). Для журнальних статей наводяться автори, назва статті, скорочена назва журналу або збірника, рік, том, номер і сторінки; для книг у - автор, назва, місто, рік видання, кількість сторінок. Літературні джерела мають бути "нестарше" 10 років.

10. При вживанні одиниць виміру необхідно користуватися міжнародною системою одиниць -СІ.

Не варто використовувати абревіатури в на-зві статті, висновках і резюме. Назви ферментів, тканинних препаратів, буферів суспензованих середовищ і експеримен-тальних методів не скорочуються. Хімічні елементи і прості неорганічні сполуки потрібно позначати хімічними формулами.

Підписавшись під статтею, автор тим са-мим гарантує що стаття оригінальна і ні вона сама, ні малюнки до неї не були опубліковані в інших журналах.

11. Усі статті, направлені до редакції, проходять редагування, рецензування й експертизу доброякісності статистичного матеріалу. Редакція залишає за собою право скорочувати і корегувати статті не торкаючись їхньої суті. Якщо в процесі підготовки до друку в статті будуть виявлені значні дефекти (технічні або за суттю) вона буде повернута автору на доопрацювання.

Датою надходження статті вважається день отримання редакцією остаточного варіанту тексту.

12.На другому екземплярі роботи мають бути вказані прізвище, ім'я по батькові, посада, науковий ступінь, вчене звання, домашня адреса і контактний телефон автора, який буде підтри-мувати зв'язок з редакцією. Ця інформація вно-ситься також у файл.

13. Направлення від установи і заключения експертної комісії обов'язкові.

Зміст

Колонка редактора 3

Оригінальні дослідження

Н. О. Абрамова, Н. В. Пашковська 4
Особливості показників тиреоїдного гомеостазу у хворих на метаболічний синдром залежно від індексу маси тіла

С. В. Амбарцумян 8
Клинико-морфологическая характеристика полиорганных поражений при периодической болезни

Е. Ю. Бессалова 12
Строение щитовидной железы белых крыс при введении ксеногенной спинномозговой жидкости до наступления полового созревания

Т. М. Бойчук, А. А. Ходоровська, С. Б. Єрмоленко, К. М. Чала 15
Використання методів лазерної поляриметрії для визначення морфологічних особливостей щитоподібної залози

А. П. Боюк, С. П. Польова 18
Імунні механізми розвитку анемії вагітних у хворих на туберкульоз легень

В. Л. Васюк, О. А. Брагар, П. Є.Ковальчук, А. Т. Зінченко 23
Аналіз віддалених результатів хірургічного лікування переломів плечової кістки залежно від урахування топографо-анатомічних особливостей променевого нерва

Contents

Editorial 3

Original researches

N. O. Abramova, N. V. Pashkovska 4
Peculiarities of Thyroid Homeostasis Indices in Patients with Metabolic Syndrome Depending on Body Mass Index

S. V. Ambartsumian 8
Clinico-Morphological Characteristic of Polyorganic Lesions in Periodic Disease

Ye. Yu. Bessalova 12
The Structure of White Rats' Thyroid Glands when Injecting Xenogenic Cerebrospinal Fluid before Puberty

T.M. Boychuk, A.A. Khodorovska, S.B.Yermolenko, K.M.Chala 15
Using Laser Polarimetry to Identify Morphological Features of the Thyroid Gland

A.P. Boyuk, S.P. Polyova 18
Immune Mechanisms of Anemia Development in Pregnant Women with Pulmonary Tuberculosis

V. L.Vasiuk, O. A. Bragar, P. Ye. Kovalchuk, A. T. Zinchenko 23
Analyses of the Remote Results of Surgical Treatment in Case Of Humerus Fracture Depending on Consideration of the Radial Nerve Topographo-Anatomical Peculiarities

А. Я. Велика ***Вплив водного та сольового навантаження на показники екскреторної функції нирок щурів***	28	***A. Ya. Velyka*** ***Influence of the Salt and Water Loading upon the Indexes of the Renal Excretory Function of Rats***
М.Ю. Гаєвська ***Комплексне лікування псоріазу із застосуванням системного поліензимного засобу***	31	***M.Yu.Gaievska*** ***Holiatry of Psoriasis Using Systemic Polyenzymatic Agent***
М. Ю. Гаєвська ***До проблеми лікування сифілісу у вагітних жінок***	34	***M.Yu.Gaievska*** ***On the Problem of Treating Syphilis in Pregnant Women***
А.А. Галагдина, С.С. Ткачук, І.Й. Сидорчук ***Мікробна екологія приепітеліальної біологічної плівки слизової оболонки ротової порожнини щурів з експериментальним цукровим діабетом***	37	***A.A. Galagdina, S.S. Tkachuk, I.Jo. Sydorchuk*** ***Microbe Ecology of the Periepitelial Biological Film of the Oral Mucosa in Rats with Experimental Diabetes Mellitus***
Л. Г. Доцюк, Г. І. Кокощук, Т. М. Бойчук, І. Г. Кушнір ***Роль дофаміну в регуляції циркадіанного ритму гломерулотубулярного балансу в нефроні***	41	***L.G. Dotsiuk, G.I. Kokoshchuk, T.M. Boichuk, I.G. Kushnir*** ***Role of Dopamine in Regulation of Circadian Rhythm of Glomerulotubular Balance in the Nephron***
Б.В.Задорожна ***Клініко-біохімічні співставлення при синдромі вегетосудинної дистонії віддаленого періоду черепно-мозкової травми***	45	***B.V. Zadorozhna*** ***Clinico-Biochemical Comparisons in Case of Vegeto-Vascular Dystonia in the Remote Period of Craniocerebral Trauma***
Р. Я. Іскра ***Фізіолого-біохімічні особливості метаболізму в самців і самок щурів за дії цитрату нанохрому***	49	***R. Ja. Iskra*** ***Physiologico-Biochemical Peculiarities of Metabolism in Males and Females under the Action of Citrate Nanochromium***
А.Г. Кириченко ***Динаміка первинної інвалідності працездатного населення України***	52	***A. H. Kyrychenko*** ***Dynamics of Primary Disability of Able Bodied Population in Ukraine***

О. М. Ковальова, О. А. Кочубєй
Онкостатин м, інтерлейкін-6 та ліпідний профіль у пацієнтів хворих на гіпертонічну хворобу з супутнім прediабетом та цукровим діабетом 2 типу 55

Ю. В. Кордон
Вплив несприятливих факторів на протимікробну активність антисептичних препаратів 60

С. І. Крижна, І. В. Нікітченко
Показники метаболізму гема і тбк-активних продуктів перекисного окиснення ліпідів головного мозку за умов екпериментальної порфірії 64

І. І. Кричун, В. М. Пашковський
Стан ренін-ангіотензинової системи, особливості церебрального кровообігу та показники ендотеліальної дисфункції у хворих на гіпертонічний тип перебігу вегето-судинної дистонії 68

С.Д. Кузовкова, И.В. Лискина
активность кислой и щелочной фосфатаз в области каверны при мультирезистентном фиброзно-кавернозном туберкулезе легких 71

А. Р. Кутайні, В. К. Тащук
Динаміка рівнів лептину та стан коронарного і функціонального резервів у хворих на стабільну стенокардію 76

О. С. Ларін, В. Г. Хоперія, В. В. Васько
Вірус простого герпесу в доброякісних та злоякісних пухлинах щитоподібної залози 81

Ю.В. Лахтін
Остеопротекторні можливості альфа-ліпоєвої кислоти при дії солей важких металів 86

O. M. Kovaliova, O. A. Kochubei
Oncostatin M, Interleukin-6 and Lipid Profile in Patients with Hypertensive Disease, Concomitant Prediabetes and Type 2 Diabetes Mellitus

Y. V. Kordon
Influence of Unfavorable Factors on Antimicrobial Activity of Antiseptic Preparations

S.I.Kryzhna, I.V.Nikitchenko
Indicators of Heme Metabolism and the Tba-Active Products of Lipid Peroxidation in the Brain due to Experimental Porphyria

LI.Krychun, V.M.Pashkovsky
The State of the Renin-Angiotensin System, the Specific Characteristics of the Cerebral Circulation and the Indices of the Endothelial Dysfunction in Patients with the Hypertensive Type of the Clinical Course of Vegetovascular Dystonia

S.D. Kuzovkova, I.V. Liskina
The Activity of Acid and Alkaline Phosphatase in the Cavity Zone at Multi-Resistant Fibrous-Cavernous Pulmonary Tuberculosis

A.R.Kutaini, V.K.Tashchuk
The Dynamics of the Leptin Levels and the State of the Coronary and Functional Reserves in Patients with Stable Angina

O. S. Larin, V. G. Khoperiya, V. V. Vasko
Human Herpes Simplex Virus in Benign and Malignant Thyroid Tumors

Yu.V. Lakhtin
Osteoprotective Capabilities of Alpha Lipoic Acid under the Effect of Heavy Metals Salts

С. А. Левицька, О. М. Понич, С. Г. Співак, Д. В. Сайдаков, І. С. Стефанюк
Частота епізодів грві та їх тривалість як маркери ризику розвитку хронічних синуїтів у дітей 90

І. С. Лембрик, Т. В. Коломійченко
Алгоритм прогнозування розвитку хронічного панкреатиту в дитячому віці 92

М. І. Марущак
Кореляційні зв'язки рівня раннього апоптозу з показниками трансмембранного потенціалу мітохондрій та активними формами кисню в крові і бронхоальвеоляр-ному змиві при експериментальному гострому ураженні легень 96

В. Д. Москалюк, І. В. Баланюк, А. С. Сидорчук, В. Д. Сорохан
Клініко-епідеміологічні особливості вітряної віспи в дорослих на Буковині 101

М. Г. Мухамедова, Б. А. Аляви, Д.И.Арнопольская
Торасемид в лечении больных хронической сердечной недостаточностью 104

В. М. Нечипорук, М. М. Корда
Корекція вітамінами В9, В12, В6 і бетаїном процесів метаболізму цистеїну при тривалому підвищенні вмісту глюкокортикоїдів у крові 108

S.A.Levytska, O.M.Ponich, S.G.Spivak, D.V.Saydakov, I.S.Stefanyuck
The Frequency of ARVI (Acute Respiratory Viral Infection) and their Duration as Risk Marker of Development of the Chronic Sinusitis in Children 90

I.S. Lembryk, T.V. Kolomiichenko
Prognostic Algorithm of Chronic Pancreatic Development in Children's Age 92

M. I. Maruschak
Correlations Between Early Apoptosis, Transmembrane Mitochondrial Potential and Reactive Oxygen Species in the Blood and Bronchoalveolar Lavage at Experimental Acute Lung Injury 96

V.D. Moskaliuk, I.V. Balaniuk, A.S. Sydorchuk, V.D. Sorokhan
Clinico-Epidemiological Specific Characteristics of Chickenpox in Adults of Bukovyna 101

M.G.Mukhamedova, B.A. Alyavi, D.I. Arnopol'ska
Torasemide in the Treatment of Patients with Chronic Cardiac Insufficiency 104

V. M. Nechyporuk, M. M. Korda
Correction of Cysteine Metabolism Processes by Vitamins B9, B12, B6 and Betaine in Case of the Long-Term Increase of Glucocorticoids Level in the Blood 108

К. В. Павлович, Р. І. Сидорчук, О. М. Плегуца, О. Й. Хомко, І. М. Плегуца, В. М. Волощук
Динаміка змін системної та локальної фібринолітичної активності при гнійно-некротичних процесах м'яких тканин: вплив місцевого лікування із використанням композиції сорбент-антибіотик 113

K.V. Pavlovych, R.I. Sydorchuk, O.M. Plegutsa, O.J. Khomko, I.M. Plegutsa, V.M. Voloshchyuk
Dynamics of Changes of Systemic and Local Fibrinolytic Activity in Purulent-Necrotic Processes of Soft Tissues: Influence of Local Treatment with the Use of Sorbent-Antibiotic Composition 113

Н. Д. Павлюкович, О. В. Павлюкович
Лазерна стокс-поляриметрія суспензії еритроцитів як маркер коморбідності у хворих літнього та старечого віку 117

N.D. Pavliukovych, O.V. Pavliukovych
Laser Stokes-Polarimetry of Erythrocytes Suspension as a Marker of Comorbidity in Elderly and Senile Patients 117

О. Г. Попадинець
Морфометричний аналіз структурних перетворень у стінці сечового міхура при дії холодового фактора 122

O.G.Popadynets
Morphometric Analysis of the Structural Transformations in the Urinary Bladder Wall under the Influence of Cold Factor 122

Л.В. Распутіна
Вплив базової терапії на ефективність антигіпертензивної терапії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та артеріальну гіпертензію 127

L.V.Rasputina
Influence of the Basic Therapy on Antihypertensive Treatment Efficacy in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Hypertension 127

Г.С. Сатурська, Н.Я. Потіха, В.Є. Пелих
Визначення чутливості серця щурів до екзогенного ацетилхоліну при моделюванні серцевої та нейро-ендокринної патології 133

H.S. Saturska, N.Ya. Potikha, V.Ye. Pelykh
Sensitivity Determination of Rat's Heart to Exogenous Acetylcholine in Modeling Cardiac and Neuro-Endocrine Pathology 133

І. В. Ситіна
Характеристика циркадного ритму артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу та цукровий діабет 2 типу 137

I. V. Sytina
Characteristics of Arterial Pressure Circadian Rhythm in Patients with Essential Hypertension and Type 2 Diabetes Mellitus 137

Н.В.Скрипник
Діагностичне значення глікованого гемоглобіну в клінічній практиці 142

N.V.Skrypnyk
Diagnostic Value of Glycated Hemoglobin in Clinical Practice 142

О.Б. Сусла, О.Л. Сидоренко *Оксидативний стрес і кальцифікація сонних артерій у хворих на додіалізному етапі хронічної хвороби нирок*	148	*O.B. Susla, O.L. Sydorenko* *Oxidative Stress and Carotid Artery Calcification in Patients under the Predialysis Stage of Chronic Kidney Disease*
М.Р.Хара, В.М.Михайлюк *Статеві відмінності метаболічних змін у міокарді щурів з експериментальним гіпотиреозом, викликаних гонадектомією та корегованих замісною гормонотерапією*	152	*M.R.Khara, Mykhailiuk V.M.* *Sexual Differences of Metabolic Changes in Rats' Myocardium with Experimental Hypothyroidism Induced by Gonadectomy and Corrected by Application of Replacement Hormone Therapy*
М. Р. Хара, К. Є. Юріїв, О. В. Кузів *Вплив модуляторів активності системи оксиду азоту на ступінь структурного пошкодження міокарда самців і самок щурів за умов патогенної дії адреналіну*	159	*M.R.Chara, K.Ye.Yuriyiv, O. V.Kuziv* *Effect of Modulators of the Nitric Oxide System on the Degree of Structural Damage of Myocardium of Male and Female Rats after Pathogenic Effect of Adrenalin*
Т.В. Хмара, О.М. Галичанська, Ф.Д. Марчук *Природжені вади органів і судин верхнього та середнього середостіння у плодів людини*	162	*T.V. Khmara, O.M. Halychans'ka, F.D. Marchuk* *Congenital Defects of the Organs and Vessels of the Superior and Medium Mediastina in Human Fetuses*
В.І. Швець, І.Р., Тимофійчук, О.В. Дячук, В.А. Шевчук, М.В. Швець *Роль гормонів водно-сольвого обміну в регуляції агрегатного стану крові в білих щурів*	166	*V.I.Shvets, I.R. Timofiichuk, O.V. Diachuk, V.A. Shevchuk, N.V. Shvets* *The Role of the Hormones of Water-Salt Matabolism in the Regulation of the Aggregate Blood State in Albino Rats*
Дискусійні статті		***Disscusional***
О. Д. Рудковська *Рефракційні операції на ранніх стадіях глаукоми: теоретичне обгрунтування*	169	*O. D. Rudkovska* *Refractive Operations at Early Stages of Glaucoma: A Theoretical Substantiation*
Практичному лікарю		***For Practical Physician***
П.М.Ляшук, Л.І.Дембіцька, Н.В.Пашковська, Р.П.Ляшук *Псевдогіпопаратиреоз: випадок із лікарської практики*	171	*P.M. Liashuk, L.A. Dembitska, N.V. Pashkovska, R.P. Liashuk* *Pseudohuporathyroidism: Case from Medical Practice*

Наукові огляди		***Scientific reviews***
О. М. Слободян	173	***O. M. Slobodian***
Гіперактивний сечовий міхур: діагностика та лікування		***Hyperactive Urinary Bladder: Diagnostics and Treatment***
Анотації наукових статей	178	***Scientific articles' annotations***
Інтернет-новини		***Internet-news***
За редакцією С.Є. Дейнеки, Л.Л. Дейнеки INTERNET-НОВИНИ КЛІНІЧНОЇ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ. ЧАСТИНА XXXVI.	188	***S.Ye. Dejneka, L.L. Dejneka Internet News of Clinical and Experimental Pathology. Part XXXV***
Єдині вимоги до оформлення статей	191	***The requirements for contributors***