Міністерство охорони здоров'я України

Клінічна та експериментальна ПАТОЛОГІЯ

Том IX, №1 (31), 2010

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

Головний редактор
В. П. Пішак

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. Л. І. Власик
д. мед. н., проф. В. М. Коновчук
д. біол. н., проф. С. С. Костишин

Редакційна колегія:
Власик Л. І.
Денисенко О. І.
Іващук О. І.
Колоскова О. К.
Коновчук В. М.
Костишин С. С.
Марченко М. М.
Мещишен І. Ф.
Нечитайло Ю. М.
Пашковський В. М.
Пішак О. В.
Руденко С. С.
Сорокман Т. В.

Адреса редакції: 58002, Чернівці, пл. Театральна, 2, видавничий відділ БДМУ.
Тел./факс (0372) 553754. **E-mail:** vfmyslickij@rambler.ru **http**://www.bsmu.edu.ua/KEP

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Березнякова А. І. (Харків)
Братусь В. В. (Київ)
Донченко Г. В. (Київ)
Калита М. Я. (Київ)
Лутай М. І. (Київ)
Клименко М. О. (Харків)
Ковальчук Л. Я. (Тернопіль)
Колесник Ю. М. (Запоріжжя)
Мойбенко О. О. (Київ)
Рєзніков О. Г. (Київ)
Сагач В. Ф. (Київ)
Чоп'як В. В. (Львів)
Шидловський В. О. (Тернопіль)
Шумаков В. О. (Київ)

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 № 7 від 25.02.2010 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.), 2010

© Clinical and experimental pathology (Clin. and experim. pathol.), 2010
Founded in 2002
Publishing four issues a year

© Буковинський державний медичний університет, 2010 р.

УДК 616.33-002.44:616.36]:616-005.1-08

В. М. Багрій

Буковинський державний медичний університет, м.Чернівці

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ЛІКУВАННЯ HELICOBACTER PYLORI-АСОЦІЙОВАНОЇ ПЕПТИЧНОЇ ВИРАЗКИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

Ключові слова: *пептична виразка, хронічне обструктивне захворювання легень, лікування, Helicobacter pylori.*

Резюме. *Запропоновано використовувати альтернативну схему протихелікобактерного лікування (рабепразол, амоксицилін, левофлоксацин), як терапію першої лінії для лікування Helicobacter pylori-асоційованої пептичної виразки у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. При цьому доведена ефективність включення до лікувального комплексу амлодипіну та ребаміпіду (мукогену) з метою корекції виявлених порушень функціонального стану ендотелію та системної запальної відповіді.*

Вступ

Інфікування слизової оболонки шлунка (СОШ) Helicobacter pylori (HP) є однією з основних причин хронічного гастриту, пептичної виразки (ПВ) і раку шлунка. Невелика кількість епідеміологічних та серологічних досліджень підтверджує також збільшення розповсюдженості HP у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) [2, 10]. Водночас встановлено, що рівень HP IgG корелює з тяжкістю ХОЗЛ [6].

Незважаючи на більш ніж 20-річний період лікування гелікобактеріозу, пошук найбільш оптимального режиму ерадикації продовжується. Консенсусними угодами рекомендовано такі схеми лікування, за допомогою яких досягається вищий ніж 80% рівень виліковування зазначеної інфекції [4]. Однак, результати декількох великих клінічних досліджень і мета-аналізів свідчать, що схеми протихелікобактерної терапії першої лінії з включенням до лікувального комплексу інгібітора протонної помпи (ІПП) та двох протибактеріальних засобів, які найчастіше застосовуються (амоксициліну та кларитоміцину, кларитроміцину та метронідазолу), можуть бути неефективними у понад 20% пацієнтів [5]. У деяких випадках рівень ерадикації становить нижче 75% [11] і навіть нижче 50% [7].

Отже, застосування альтернативних схем лікування є не тільки способом подолання резистентності HP до протибактеріальних засобів, а й одним зі шляхів підвищення ефективності терапії у осіб з незалежними предикторами неефективності ерадикації (вік старше 50 років, куріння тютюну, висока щільність контамінації СОШ гелікобактером, супутня патологія) [1, 12].

Мета дослідження

Підвищити ефективність лікування HP-асоційованої пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень.

Матеріал і методи

Робота здійснювалась шляхом проведення відкритого порівняльного проспективного дослідження з обстеженням 42 хворих на HP-асоційовану ПВ шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК), поєднану з ХОЗЛ, яких залежно від проведеного лікування рандомізували на три групи. До I групи були віднесені 12 пацієнтів (7 – з інфекційним та 5 – з неінфекційним загостренням ХОЗЛ), які на тлі альтернативної протигелікобактерної терапії (АПХТ) (рабепразол – по 20 мг 2 рази на добу впродовж 28 днів, амоксицилін – по 1000 мг 2 рази на добу впродовж 10 днів, левофлоксацин – по 500 мг 1 раз на добу впродовж 10 днів) отримували амлодипін – по 5 мг на добу впродовж 4 тижнів, ребаміпід (мукоген) – по 100 мг 3 рази на добу впродовж 4 тижнів. До II групи ввійшли 16 хворих (8 – з інфекційним та 8 – з неінфекційним загостренням ХОЗЛ), які отримували АПХТ без нормодипіну та мукогену. До III групи були віднесені 14 хворих (6 – з інфекційним та 8 – з неінфекційним загостренням ХОЗЛ), які отримували стандартну антигелікобактерну схему лікування згідно з Маастрихтським

© В. М. Багрій, 2010

консенсусом-III (рабепразол – по 20 мг 2 рази на добу впродовж 28 днів, амоксицилін – по 1000 мг 2 рази на добу впродовж 7 днів, кларитроміцин – по 500 мг 2 рази на добу впродовж 7 днів). Всі хворі отримували стандартне лікування ХОЗЛ згідно з Наказом МОЗ України №128 від 19.03.2007 року. IV групу становили 36 практично здорових осіб.

Функціональний стан ендотелію судин оцінювали за вмістом монооксиду нітрогена (NO) в крові за методикою Green L.C., Wagner D.A., Glogolwski J. et al. (1982). Крім того, визначали рівень васкулоендотеліального фактора росту (VEGF) в цитратній плазмі за допомогою набору реактивів «Biosource» (США), вміст інтерлейкіну-1β (ІЛ-1β), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) – з використанням наборів фірми «Вектор Бест» (Новосибірськ, Росія) шляхом проведення імуноферментного дослідження на аналізаторі RT-2100 C («Ray to Electronics Inc.» Китай).

HP виявляли за допомогою швидкого тесту для визначення антигену HP у фекаліях (Cito test H.pylori Ag, компанія «Фармаско», Україна). Верхню ендоскопію проводили з використанням апарату компанії «Olympus» (Японія). За допомогою комп'ютерних спірографів «Кардіо +» (м. Чернігів) та «Pneumocope» фірми Jaeger (Німеччина) визначали та аналізували криву «потік-об'єм» і показники функції зовнішнього дихання: життєва ємність легень (ЖЄЛ) в л, форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ) в л, об'єм форсованого видиху за 1-шу секунду ($ОФВ_1$) в л/с, пікову об'ємну швидкість видиху ($ПОШ_{вид}$) в л/с, середню об'ємну швидкість на рівні 25-75% ФЖЄЛ ($СОШ_{25/75}$) в л/с. Пульсоксиметрію проводили з використанням апарату „Ютасокси 201". Частині хворих проводили лікувально-діагностичну бронхоскопію за допомогою бронхоскопа «Olympus» (Японія).

Статистична обробка отриманих даних проводилася на персональному комп'ютері за допомогою комп'ютерних програм Statistica® 7.0 (StatSoft, Inc.) та SPSS 16.0 Standart Version (SPSS Inc.). Оцінювали середнє значення, вірогідність відмінностей за t-критерієм Стьюдента. Результати представлені як M±m.

Обговорення результатів дослідження

Аналіз отриманих результатів дослідження показав відсутність HP після проведеного лікування у 11 з 12 хворих I групи (91,6%), у 14 з 16 хворих II групи (87,5%) та у 10 з 14 хворих III групи (71,4%). Таким чином, альтернативна схема протихелікобактерного лікування (рабепразол, амоксицилін та левофлоксацин) може використовуватися як терапія першої лінії при HP-асоційованій ПВ шлунка та ДПК у хворих на ХОЗЛ у зв'язку з більшою її ефективністю. Включення ж до лікувального комплексу амлодипіну та ребаміпіду (мукогену) супроводжувалося неістотним збільшенням відсотка ерадикації (з 87,5% до 91,6%). Відомо, що ребаміпід знижує активність нейтрофілів шляхом пригнічення водорозчинних токсинів, які виділяє HP, послаблює адгезію HP до епітеліальних клітин шлунка та секрецію IL-6 та IL-8, і, як наслідок, зменшує інфільтрацію СО макрофагами та гранулоцитами [3].

Аналіз результатів дослідження, наведених в табл., свідчить про зменшеня інтенсивності процесів ангіогенезу та покращання функціонального стану ендотелію в динаміці лікування у всіх групах хворих. Це підтверджується зменшенням в динаміці лікування початково підвищеного в порівнянні з нормою (261,54±38,11 пг/мл) рівня VEGF в I групі (на 58,7%, $p<0,05$), в II групі (на 36,8%, $p<0,05$), в III групі (на 34,7%, $p<0,05$). Однак, він залишається вірогідно більшим порівняно з показниками у практично здорових осіб ($p<0,05$) на 41,5%, на 98,9%, на 127,1% відповідно. Водночас вміст NO нормалізується тільки при застосуванні на тлі альтернативної протигелікобактерної терапії нормодипіну та мукогену (табл.). А за використання традиційної схеми ерадикації після лікування вні залишається нижчим від нормальних показників на 30,3% ($p<0,05$). В II групі обстежених зберігалось зниження рівня монооксиду нітрогену на 18,6% ($p<0,05$).

Використання альтернативної схеми лікування також призводило до істотного зниження вмісту прозапальних (ІЛ-1β, ІЛ-6) та протизапальних (ІЛ-10) цитокінів у сироватці крові хворих на HP-асоційовану ВХШ та ДПК, яка перебігає на тлі ХОЗЛ, особливо при включенні до лікувального комплексу амлодипіну та мукогену (табл.).

У хворих I групи під впливом лікування відзначається зниження вмісту у сироватці крові ІЛ-1β – на 57,1% ($p<0,05$), ІЛ-6 – на 57,8% ($p>0,05$), ІЛ-10 – на 54,1% ($p<0,05$). При цьому рівні ІЛ-1β та ІЛ-10 залишався неістотно вищим за відповідні показники у ПЗО. У хворих II та III груп вміст ІЛ-1β зменшився на 39,2% та 38,3%, ІЛ-6 – на 40% та 28,2%, ІЛ-10 – на 41% та 23,3% відповідно, не досягаючи рівня показників у ПЗО.

Аналізуючи отримані результати можна припустити, що включення до лікувального комплексу респіраторного фторхінолону левофлоксацину супроводжується успішною ерадикацією як HP, так і патогеної флори органів дихання, зокрема Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae; Mycoplasma pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae (за інфекційного загострення ХОЗЛ).

Таблиця

Вміст судинно-ендотеліального фактора росту (VEGF), монооксиду нітрогену NO, інтерлейкіну-1β (ІЛ-1β), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) в динаміці лікування (M±m)

Показник	Період обстеження	Групи обстежених			
		I група (n = 7)	II група (n = 7)	III група (n = 8)	IV група (n==9)
VEGF, пг/мл	До лікування	261,54±38,11 *	249,89±36,38 *	265,42±21,84 *	76,36±3,21
	Після лікування	108,09±13,02 */**/***	151,92±11,57 */**/***	173,38±13,14 */**	
NO, мкмоль/л	До лікування	8,84±0,30 *	8,91±0,58 *	8,94±0,50 *	23,17±0,94
	Після лікування	21,00±0,98 **/***	18,85±1,11 */**/***	16,15±0,51 */**	
ІЛ-1β, пг/мл	До лікування	4,82±0,46 *	4,54±0,39 *	5,09±0,58 *	1,57±0,13
	Після лікування	2,07±0,11 */**/***/****	2,76±0,11 */**	3,14±0,16 */**	
ІЛ-6, пг/мл	До лікування	5,87±0,18 *	5,75±0,50 *	6,03±0,30 *	1,86±0,16
	Після лікування	2,48±0,30 **/***/****	3,45±0,13 */**/***	4,33±0,20 */**	
ІЛ-10, пг/мл	До лікування	29,55±3,58 *	30,46±1,70 *	30,71±2,07 *	8,84±0,34
	Після лікування	13,57±0,59 */**/***/****	17,96±0,80 */**/***	23,55±1,30 */**	

Примітка. * – відмінності вірогідні (p<0,05) між показниками I та IV груп, II та IV груп та III та IV груп; ** – відмінності вірогідні (p<0,05) до та після лікування; *** – відмінності вірогідні (p<0,05) між показниками I та III груп, II та III груп після лікування; **** – відмінності вірогідні (p<0,05) між показниками I та II груп після лікування.

У свою чергу, ребаміпід (мукоген), крім підсилення ерадикаційних властивостей левофлоксацину, сприяє стимуляції синтезу ендогених простагландинів і, як наслідок, зростанню захисних властивостей слизової оболонки шлунка, дванадцятипалої кишки та, можливо, й бронхів. Ці зміни проявляються покращанням регенераторної здатності СОШ та СОДПК; збільшенням секреції слизу, який накопичується у вакуолях епітеліальних клітин, а також синтезу глікопротеїдного компоненту слизу, товщини слизу; зменшенням вивільнення прозапальних цитокінів; підсиленням кровообігу у слизовій оболонці, що покращує загоєння ерозивно-виразкових уражень [8, 9]. Водночас, нормодипін, ймовірно, знижує легеневу гіпертензію, покращує мікроциркуляцію у слизовій оболонці гастродуоденальної зони та бронхів шляхом нормалізації функції ендотелію кровоносних судин, гальмування адгезії та агрегації тромбоцитів, виявляючи також антиоксидантний та мембраностабілізуючий ефекти.

Висновки

1. Застосування 10-денної альтернативної схеми протихелікобактерної терапії (рабепразол, амоксицилін, левофлоксацин) як першої лінії лікування пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень сприяє підвищенню рівня ерадикації Helicobacter pylori до 87,5% (при використанні традиційної 7-денної схеми з рабепразолом, амоксициліном та кларитроміцином – 71,4%).

2. Включення до лікувального комплексу амлодипіну та ребаміпіду (мукогену) на тлі альтернативної протихелікобактерної терапії призводить до покращання функціонального стану ендотелію (нормалізувався вміст моноксиду нітрогену та істотно зменшився рівень судинно-ендотеліального фактора росту – на 58,7%) та зменшення системної запальної відповіді (істотно знизився вміст ІЛ-1β – на 57,1%, нормалізувався вміст ІЛ-6 на тлі суттєвого зниження початково компенсаторно підвищеного рівня протизапального цитокіну ІЛ-10 – на 54,1%).

Перспективи подальших досліджень

Перспективним є подальше вивчення механізмів ушкодження слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з метою їх патогенетичної корекції.

Література. 1.*Головченко О.І.* Застосування альтернативних медикаментозних комбінацій для ерадикації Helicobacter pylori при гострих ерозивних ураженнях гастродуоденальної слизової обоонки / О.І.Головченко, О.І.Самойлов, Т.І.Колесник // Сучасна гастроентерологія. – 2006. - №6 (32). – С.31-35. 2.*Маев И.В.* Состояние органов пищеварения при хроническом бронхите, бронхиальной астме и эмфиземе легких: обзор / И.В.Маев, Л.П.Воробьев, Г.А.Бусарова // Пульмонология. – 2002. - №4. – С.85-92. 3.*Особливості* гоєння ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки під впливом ребаміпіду // О.І.Федів, В.М.Багрій, В.В.Труш [та ін.] // Сучасна гастроентерологія. – 2008. - №3. – С. 53-56. 4.*Current concepts* in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report / P.Malfertheiner, F.Megraud, C.O'Morain [et al.] // Gut. – 2007. – Vol. 56. – P. 772-781. 5.*Gisbert J.P.* Evolution of Helicobacter pylori therapy from a meta-analytical perspective / J.P.Gisbert, R.Pajares, J.M.Pajares // Helicobacter. – 2007. – Vol.12. - Suppl.2. – P. 50-58. 6.*Helicobacter* pylori seroprevalence in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its relation to pulmonary function tests / M.Gencer, E.Ceylan, F.Yildis Zeyrek [et al.] // Respiration. – 2007. – Vol.74, № 2. – P.170-175. 7.*Low eradication* rate of Helicobacter pylori with triple 7-14 days and quadriple therapy in Turkey / Y.Gumurdulu, E.Serin, B.Ozer [et al.] // World Journal Gastroenterology. – 2004. – Vol. 10. – P.668-671. 8.*Preventive effects* of rebamipide on NSAID-induced gastric mucosal injury and reduction of gastric mucosal blood flow in healthy volunteers / H.K.Kim, J.L.Kim, J.K.Kim [et al.] // Dig. Dis. Sci. – 2007. – Vol.52, №8. – P.1776-1782. 9.*Rebamipide activates* genes enconding angiogenic growth factors and COX2 and stimulates angiogenesis: a key to its ulcer healing action? / A.S.Tarnawski, J.Chai, R.Pai [et al.] // Dig. Dis. Sci. – 2007. – Vol.49, N2. – P.202-209. 10.*Respiratory* diseases and Helicobacter pylori infection: is there a link? / A.Roussos, N. Philippou, G.J. Mantzaris [et al.] // Respiration. – 2006. – Vol. 73, №5. – P. 708-714. 11.*The present* status and problems of Helicobacter pylori first-line eradication therapy / K. Tokunaga, A. Tanaka, H. Sugano [et al.] // Nippon Rinsho. – 2009. – Vol. 67, № 12. – P.2291-2296. 12.*Vakil N.* Antimicrobial resistance and eradication strategies for Helicobacter pylori / N.Vakil // Rev. Gastroenterol. Disord. – 2009. – Vol. 9, № 3. – P. E78-E83.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ HELICOBACTER PYLORI – АССОЦИИРОВАННОЙ ПЕПТИЧЕСКОЙ ЯЗВЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ

В. Н. Багрий

Резюме. Предложено использовать альтернативную схему антихеликобактерного лечения (рабепразол, амоксициллин, левофлоксацин), как терапию первой линии для лечения Helicobacter pylori-ассоциированной пептической язвы у больных хронической обструктивной болезнью легких. При этом доказана эффективность включения в лечебный комплекс амлодипина и ребамипида (мукогена) с целью коррекции выявленных нарушений функционального состояния эндотелия и системного воспалительного ответа.

Ключевые слова: пептическая язва, хроническая обструктивная болезнь легких, лечение, Helicobacter pylori.

PATHOGENETIC SUBSTANTIATION OF DIFFERENTIATED TREATMENT OF HELICOBACTER PYLORI – ASSOCIATED PEPTIC ULCER IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

V. M. Bagrii

Abstract. An alternative of an antihelicobacter treatment regimen (rabeprazole, amoxicilline, levofloxacine) has been suggested to be used as first line therapy for the purpose of treating Helicobacter pylori-assotiated peptic ulcer in patients with chronic obstructive pulmonary disease. At the same time, the efficacy of including amlodipine and rebamipide (mucogen) has been corroborated for the purpose of correcting revealed disturbances of the functional state of the endothelium and a systemic inflammatory response.

Key words: peptic ulcer, chronic obstructive pulmonary disease, treatment, Helicobacter pylori.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2010.- Vol.9, №1 (31).-P.1-4.

Надійшла до редакції 25.02.2010
Рецензент – проф. О. І. Волошин
© В. М. Багрій, 2010

УДК 616.33/.342-002.44-085.322:611.33/.342.018-019

О. В. Глубоченко

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

ОСОБЛИВОСТІ ГІСТОМОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПРИ КУРСОВОМУ ЛІКУВАННІ НАСТОЯНКОЮ ПЕРСТАЧУ ПРЯМОСТОЯЧОГО В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЕРОЗИВНО-ВИРАЗКОВОГО УРАЖЕННЯ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ЗОНИ ЩУРІВ

Ключові слова: *ерозивно-виразкове ураження гастродуоденальної зони, настоянка перстачу прямостоячого, лікування.*

Резюме. *Вивчено вплив настоянки перстачу прямостоячого (ПП) на слизову оболонку шлунка і дванадцятипалої кишки (ДПК) в умовах експериментального ерозивно-виразкового ураження (ЕВУ) гастродуоденальної зони щурів. Доведено, що настоянка ПП впродовж 14 діб нормалізує патологічні зміни слизової оболонки шлунка і ДПК.*

Вступ

Однією з поширених у природі рослин, досить відомою в народній медицині, але маловивченою у наукових колах є перстач прямостоячий (Potentilla erecta). Біологічна дія цієї рослини зумовлена наявністю дубильних речовин (до 31% танінів), з яких переважають конденсовані катехіни і катехінові флобафени, флавоноїдів (кемпферол, рутин, кверцетин, ізокверцетин), кристалічного ефіру торментолу, хінової та елагової кислот, глікозиду торментиліну, лейкоантоціанідинів, амінокислот, вітамінів та мікроелементів [1, 3, 7, 8, 9]. Всі ці складники в комплексі зумовлюють в'яжучу, протизапальну, кровоспинну, антиоксидантну, бактерицидну і знеболювальну дії, що дає можливість широкого використання цієї рослини в гастроентерології [2, 5, 6]. Але поза увагою наукових досліджень залишаються особливості і механізми лікувального впливу цієї рослини на рівні морфологічних змін гастродуоденальної зони.

Мета дослідження

Вивчити вплив курсового застосування настоянки перстачу прямостоячого на гістоморфологічну картину слизової оболонки шлунка і ДПК за умов експериментального ЕВУ гастродуоденальної зони білих щурів.

Матеріал і методи

Це дослідження ми вважали доцільним враховуючи той факт, що в стаціонарних умовах клініки використання настоянки у хворих з гастродуоденальною патологією у вигляді монотерапії не є можливим і етично виправданим.

Експериментальні дослідження виконані на 70 білих безпородних статево-зрілих щурах масою 190-210 г. Модель ерозивно-виразкового ураження гастродуоденальної зони щурів викликали шляхом щоденного перорального уведення впродовж 10 днів суміші, що складалася з 10% розчину консервованої медичної жовчі (10 мл/кг), індометацину (3 мг/кг) та ацетилсаліцилової кислоти (100 мг/кг) – на фоні дозованого голодування (зменшення стандартного добового раціону на одну третину) зі зміщенням біоритму харчування на вечірній час (зниження загальної резистентності і стрес) [4]. Затравку тварин проводили вранці.

У тварин основної групи настоянку ПП (1:5) уводили зондом per os в якості монотерапії впродовж 14 днів (у дозі 0,1 мл/кг). Щурам груп порівняння впродовж такого ж терміну уводили алмагель (1 мл/кг) або фламін (0,002 г/кг), контролем слугували інтактні (здорові) щури і тварини без будь-якого лікування. Декапітацію тварин проводили під легким ефірним наркозом на першу, сьому і чотирнадцяту доби експерименту. Стан слизової оболонки шлунка і ДПК аналізували макроскопічно (за допомогою лупи з п'ятиразовим збільшенням, після промивання слизової оболонки теплим фізіологічним розчином NaCl) і мікроскопічно (виготовлялись гістологічні препарати із забарвленням гематоксилін-еозином).

Усі дослідження проводили з дотриманням вимог Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальною та науковою метою (Страсбург, 1986 рік)

© О. В. Глубоченко, 2010

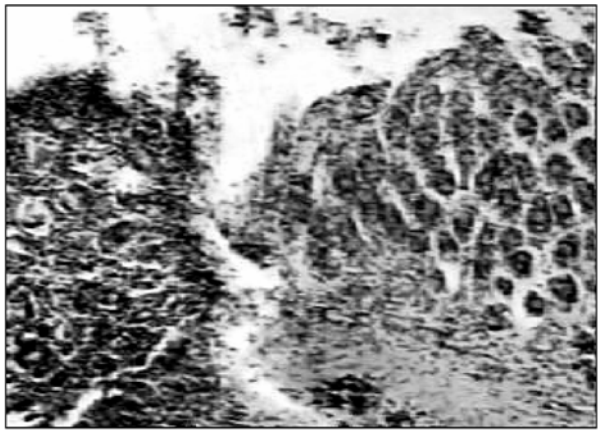

Рис. 1. Гістологічний зріз шлунка щура з відтвореною виразкою. Край виразки. Некроз охоплює всю слизову оболонку і зачіпає м`язеву оболонку. Виражена інфільтрація лейкоцитами, набряки строми слизової оболонки. (Гематоксилін-еозин, х56)

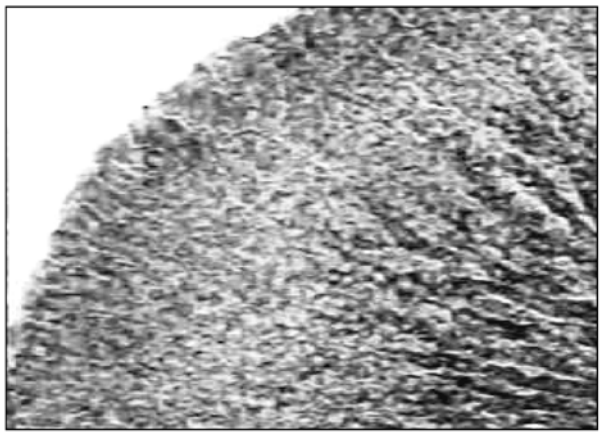

Рис. 2. Гістологічні зрізи шлунка інтактного (здорового) щура (Гематоксилін-еозин, х56)

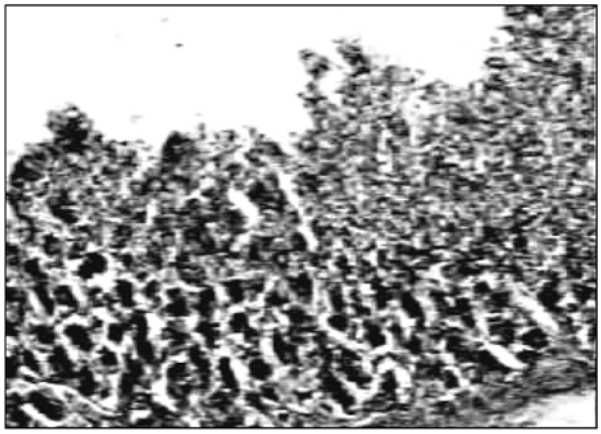

Рис. 3. Неліковані тварини (7-й день). Виразкові дефекти близько 1/5 товщини слизової оболонки. Виражений набряк строми слизової оболонки. (Гематоксилін-еозин, х56)

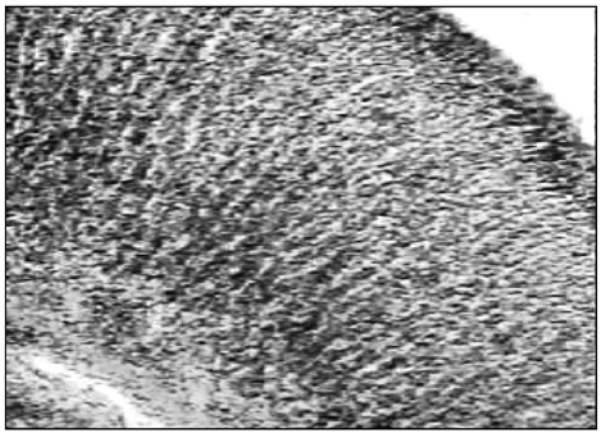

Рис. 4. Лікування алмагелем (7-й день). Гістологічний зріз шлунка експериментальної тварини. Слизова оболонка без ерозій або виразкових дефектів. Збільшення масиву шийкових клітин (темні клітини у верхніх відділах слизової оболонки). (Гематоксилін-еозин, х35)

Обговорення результатів дослідження

Гістоморфологічне дослідження дозволило виявити, що відтворення ерозивно-виразкової моделі відбулося аналогічно як у тварин основної групи, так і груп порівняння та контролю (нелікованих тварин). Ерозивно-виразкове ураження шлунка характеризувалося наявністю в слизовій оболонці генералізованих явищ посиленої десквамації покривного епітелію, крововиливів, ерозій та виразкових дефектів, які іноді сягали м'язевої оболонки. У дні та по краях дефектів слизової відмічалася посилена інфільтрація лімфоїдними клітинами та поліморфноядерними лейкоцитами. Мав місце виражений набряк строми слизової оболонки (рис. 1).

Картина нормальної слизової оболонки шлунка в групі інтактних (здорових) тварин надана на рис. 2.

У групі нелікованих тварин на 7-й день після закінчення затравки слизова оболонка мала множинні ерозивні та виразкові дефекти глибиною до 1/5 від усієї її товщини. У глибоких шарах слизової оболонки шлунка спостерігався набряк строми та дистрофія головних клітин (рис. 3).

Строма слизової цієї групи тварин була надмірно інфільтрована лімфоцитами з найбільшою їх концентрацією в поверхневих зонах у безпосередній близькості до ерозій та виразок. Констатувався дещо знижений масив обкладкових клітин. У тих місцях, де відсутні дефекти слизової, відмічались ознаки посиленої проліферації шийкових (слизистих) клітин, на що вказувало зростання їх кількості.

На 7-й день при застосуванні алмагелю в гістологічних зрізах не спостерігалось ерозивних або виразкових дефектів слизової оболонки, не відмічалося посиленої десквамації покривного епітелію. Тотально по всій слизовій констатувалася посилена проліферація шийкових клітин. Морфологія строми слизової була без особливостей (рис. 4).

У групі, де використовувався фламін на 7-у добу лікування спостерігалася наступна гістоло-

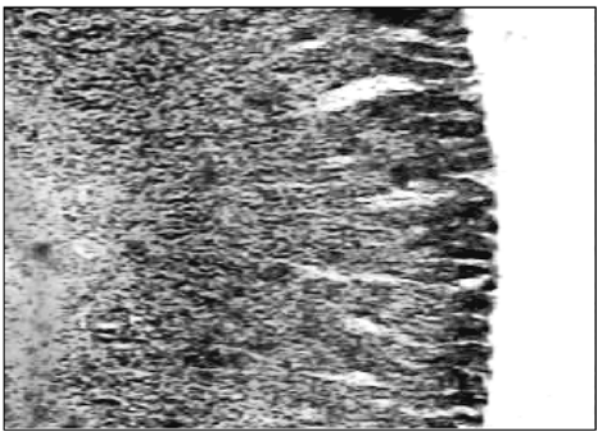

Рис. 5. Лікування фламіном (7-й день). Збільшена кількість шийкових клітин, зменшена кількість обкладинкових клітин. Дрібновогнищевий набряк строми слизової оболонки. (Гематоксилін-еозин, х35)

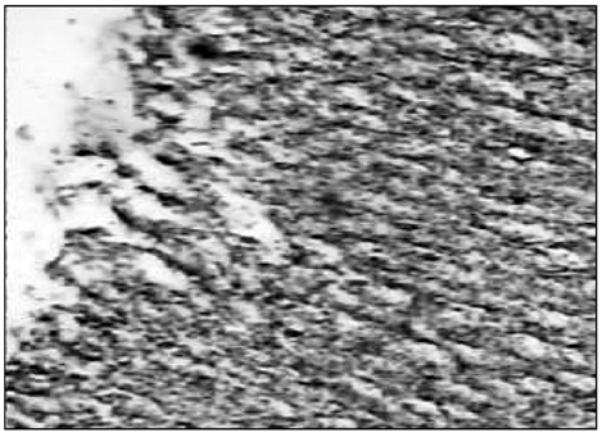

Рис. 6. Лікування настоянкою перстачу прямостоячого (7-й день). Місце ерозії. (Гематоксилін-еозин, х56)

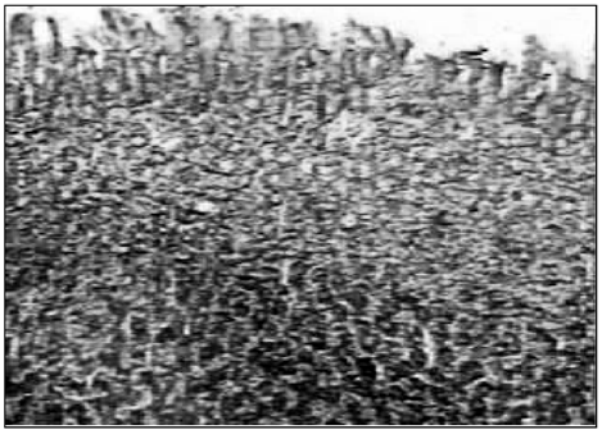

Рис. 7. Лікування фламіном (14-й день). Розсіяне дрібновогнищеве посилення десквамації покривного епітелію. (Гематоксилін-еозин, х56)

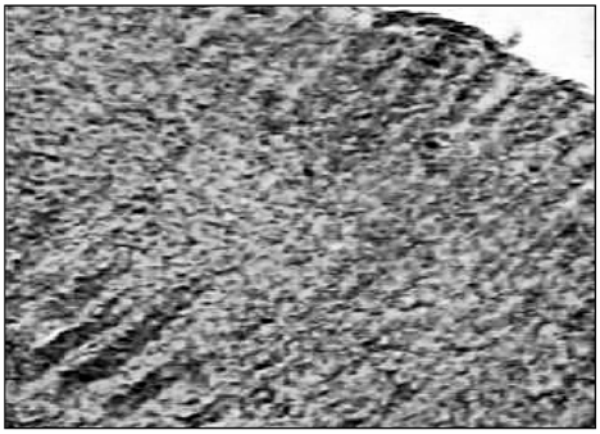

Рис. 8. Лікування настоянкою перстачу прямостоячого (14-й день). Мікроскопічна картина відповідає нормі. (Гематоксилін-еозин, х56)

гічна картина: при відсутності виразкових дефектів та наявності поодиноких ерозивних уражень, майже впродовж усієї слизової відмічалася посилена десквамація покривного епітелію. Разом із цим мали місце великі вогнища посиленої проліферації шийкових клітин. В областях посиленої проліферації відмічалася більш значна присутність лімфоцитів та дрібновогнищевий набряк строми. Масив обкладкових клітин був зменшений (рис. 5).

Аналіз гістоморфологічної картини тварин основної групи на 7-й день лікування настоянкою перстачу дозволив виявити позитивні зміни (рис. 6).

Виразкових дефектів не відмічалось. Мали місце незначні вогнищеві посилення десквамації покривного епітелію та поодинокі неглибокі ерозії. Кількість шийкових та обкладкових клітин була звичайна. Набряк строми відсутній. Спостерігалося суттєве зменшення інтенсивності поліморфноклітинної інфільтрації.

На 14-й день у групі нелікованих щурів виразкових дефектів не спостерігалось. Траплялися неглибокі ерозії або місця посиленої десквамації покривного епітелію. В інших місцях мала місце посилена проліферація шийкових клітин. У групі тварин, де застосовувався алмагель на 14-й день лікування констатувалась відсутність ерозивних або виразкових дефектів, не спостерігалось посиленої десквамації покривного епітелію. Ознак посиленої проліферації шийкових клітин не відмічалось. У той же час, місцями мало місце збільшення масиву обкладкових клітин.

На 14-й день лікування фламіном мало місце дрібновогнищеве розсіяне посилення десквамації покривного епітелію (рис. 7).

Кількість шийкових клітин приблизно відповідала нормі. Відмічалися місця посиленої концентрації лімфоцитів. Масив обкладкових клітин був звичайний.

У групі, де застосовувалася настоянка перстачу прямостоячого на 14-й день лікування були відсутні ерозивні або виразкові дефекти, не спостерігалося посиленої десквамації покривного епітелію. Ознак посиленої проліферації шийкових клітин не відмічалось. Кількість обкладкових клітин була звичайною. Гістоморфологічна картина слизової оболонки не відрізнялася від норми (рис. 8).

Висновки

1. В основній групі та групах порівняння застосовані терапевтичні заходи дали виражений в тій чи іншій мірі позитивний ефект, на відміну від групи нелікованих тварин, коли навіть на 14-й день не наступило повного відновлення слизової оболонки гастродуоденального комплексу.

2. Найкращий ефект на місцевому рівні дало застосування алмагелю. Це виражалось в тому, що вже на 7-й день відмічалося повне відновлення слизової оболонки. Однак, окремої уваги заслуговує факт збільшення масиву обкладкових клітин, які продукують хлориди для утворення соляної кислоти. Ймовірно, це слід розцінювати як компенсаторне явище у відповідь на застосування антацидного препарату.

3. Настоянка перстачу прямостоячого діяла краще у порівнянні з фламіном. Це виражалося у відсутності явищ запалення (набряку строми та посиленої концентрації нейтрофільних лейкоцитів, лімфоцитів) як на 7-й, так і на 14-й день лікування і проявлялося у кращому відновленні покривного епітелію. Настойка ПП зумовила виражений протизапальний ефект, сприяла покращанню репарантних властивостей, що призвело до епітелізації ерозивних пошкоджень слизової оболонки гастродуоденальної зони щурів. Слід також відзначити нормалізацію обкладкових клітин при курсовому використанні настоянки перстачу, що вигідно відрізняється від змін слизової оболонки шлунка при застосуванні алмагелю.

Перспективи подальших досліджень

Результати вказують на доцільність вивчення нових сторін механізму лікувального впливу перстачу прямостоячого з метою більш широкого використання цієї рослини в комплексному лікуванні хворих на гастродуоденальну патологію.

Література. 1.*Бубенчикова В. Н.* Полисахаридный и минеральный состав корневищ лапчатки прямостоячей / Бубенчикова В. Н., Сухомлинов Ю. А. // Сорбц. и хроматогр. процессы. - 2006. – Т.6, № 1. - С. 165-167. 2.*Корсун В.Ф.* Лекарственные растения в гастроэнтерологии. Руководство по клинической фитотерапии / В.Ф.Корсун. – Москва: Практическая медицина, 2008. – 464 с. 3.*Антибактериальная* активность полифенольных соединений, выделенных из растений семейств Geraniaceae и Rosaceae /[Никитина В.С., Кузьмина Л.Ю., Мелентьев А.И., Шендель Г.В] // Прикладная биохимия и микробиология. - 2007. - Т. 43, № 6. - С. 705-712. 4.*Актуальні* питання використання лабораторних тварин в медико-біологічних дослідженнях: матеріали наук.-практ. конф.– Чернівці, 1992, Т.2. – С.148-149. 5.*Bisset N.G.* Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals. A Handbook for Practice on a Scientific Basis / Bisset N.G. - 2nd Edition. New York, NY: CRC Press., 2001. - 566 p. 6.*Chevallier A.* Encyclopedia of Medicinal plants / Chevallier A. – London, St Leonards, N.S.W.: Dorling Kindersley, 2001. - 336 p. 7.*Geszprych A.* Phenolic acids in rhizomes and herb of tormentil (Potentilla erecta L.). /Geszprych A., Roslon W., Weglarz Z. // Herba Pol. - 2003. - Vol.49. – P.315-317. 8.*Klaus Peter* Latte Potentilla erecta: Das Aufrechte Fingerkraut (Potentilla erecta: The erect tormentil) /Klaus Peter Latte // Z. Phytother. – 2006. – Vol.27, N4. - P.198-206. 9.*Tomczyk M.* Potentilla — A review of its phytochemical and pharmacological profile / Michal Tomczyk, Klaus Peter Latte // Journal of Ethnopharmacology. - 2009. – Vol. 122, N 2. – P. 184-204.

ОСОБЕННОСТИ ГИСТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПРИ КУРСОВОМ ЛЕЧЕНИИ НАСТОЙКОЙ ПЕРСТАЧА ПРЯМОСТОЯЧЕГО В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННОГО ПОРАЖЕНИЯ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ КРЫС

О. В. Глубоченко

Резюме. Изучено влияние настойки лапчатки прямостоячей (ЛП) на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки в условиях экспериментального эрозивно-язвенного поражения гастродуоденальной зоны крыс. Доказано, что настойка ЛП на протяжении 14 дней нормализует патологические изменения слизистой желудка и ДПК.

Ключевые слова: эрозивно-язвенное поражение гастродуоденальной слизистой оболочки, настойка лапчатки прямостоячей, лечение.

THE FEATURES OF HISTOMORPHOLOGICAL CHANGES OF GASTRODUODENAL MUCOUS MEMBRANE DURING THE COURSE TREATMENT BY THE POTENTILLA ERECTA TINCTURE IN THE CONDITIONS OF THE EXPERIMENTAL EROSIVE-ULCEROUS LESION OF THE RATS' GASTRODUODENAL ZONE

O. V. Glubochenko

Abstract. The influence of Potentilla erecta tincture on the mucous membrane of stomach and duodenum in the conditions of the experimental erosive-ulcerous lesion of the rats' gastroduodenal zone has been studied. Potentilla erecta tincture normalizes pathologic changes in the gastric and duodenum mucosa for a period of 14 days.

Kew words: erosive-ulcerous lesion of gastroduodenal zone, Potentilla erecta tincture, treatment.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2010.- Vol.9, №1 (31).-P.5-8.

Надійшла до редакції 25.02.2010
Рецензент – проф. О. І. Федів
© О. В. Глубоченко, 2010

УДК 618.33/.36 – 008.64 – 079: 618.3 – 06: 616.24 – 002.5

А. В. Гошовська

Буковинський державний медичний університет, м.Чернівці

ЗМІНИ ГОРМОНАЛЬНОЇ СИСТЕМИ В ДІАГНОСТИЦІ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ВАГІТНИХ, ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ

Ключові слова: *туберкульоз, вагітність, гормони, дисфункція плаценти.*

Резюме. *У статті наведені результати імуноферментного аналізу гормональних змін у плаценті у 70 вагітних, хворих на туберкульоз і 40 здорових. Проаналізовано зміни показників у вагітних на тлі туберкульозного ураження залежно від застосованої терапії та профілактики плацентарної дисфункції.*

Вступ

Вагома роль у забезпеченні нормального перебігу вагітності відведена гормональній та синтетичній функціям фетоплацентарного комплексу (ФПК). Останній сприяє синтезу плацентарних гормонів, які регулюють важливі процеси необхідні для фізіологічної гестації. Зміни гормональної функції плаценти у жінок, хворих на туберкульоз, оцінювали за зміною рівня гормонів та білків у сироватці крові за даними імуноферментного аналізу та порушення структури плаценти за імуногістохімічними даними, що є основою патогенезу дисфункції плаценти, яка має місце за умов туберкульозу.

Для оцінки функціонального стану ФПК більш інформативним, ніж визначення окремих гормонів, є одночасне визначення гормонів, у сироватці крові вагітної та у плаценті з комплексною оцінкою отриманих результатів [1, 2].

Зміни гормональної функції плацентарної системи переважно визначають за вмістом гормонів естрадіолу, прогестерону, кортизолу, плацентарного лактогену у сироватці крові та гормону плацентарного лактогену у різних структурах плаценти. З метою поглибленого вивчення функції фетоплацентарного комплексу, нами досліджено в сироватці крові у вагітних жінок концентрацію білків [3, 4, 5]. За даними літератури, відмічена висока діагностична цінність специфічних протеїнів: трофобластичний β1-глікопротеїн (ТБГ) – специфічний маркер функції синцитіотрофобласта, який синтезується плодовою частиною плаценти та плацентарний α1-мікроглобулін (ПАМГ) – білок, який синтезується в материнській частині плаценти і є індикатором функції децидуальної тканини [6,7].

Мета дослідження

Підвищити ефективність діагностики гормональної дисфункції плаценти у вагітних, хворих на туберкульоз.

© А. В. Гошовська, 2010

Матеріал і методи

Досліджено рівень гормонів: естрадіолу, прогестерону, плацентарного лактогену, кортизолу у сироватці крові вагітних. Ендокринну функцію вивчали методом твердофазового імуноферментного аналізу з використанням тест-систем, що основані на дії моноклональних антитіл (ДИАМЕБ, Україна).

Проаналізовано 70 випадків змін у гормональній та білок продукуючій системі у вагітних, хворих на туберкульоз (основна група). Основну групу розподілено на ІА, ІБ, ІІА, ІІБ підгрупи. ІА – вагітні, хворі на активний туберкульоз без специфічної профілактики плацентарної дисфункції, ІБ – вагітні, хворі на активний туберкульоз з специфічною профілактикою плацентарної дисфункції, ІІА – вагітні з перенесеним туберкульозом без специфічної профілактики плацентарної дисфункції, ІІБ – вагітні з перенесеним туберкульозом з специфічною профілактикою плацентарної дисфункції. Клінічно-лабораторне дослідження проводили відповідно до наказу МОЗ України № 233 від 29.07.96.

Обговорення результатів дослідження

Результати досліджень показали меншу концентрацію плацентарних гормонів у сироватці крові у жінок основної групи в порівнянні з вагітними контрольної групи за винятком гормону кортизолу, концентрація якого була вищою (таблиця).

Середні значення концентрації рівня естрадіолу в сироватці крові у вагітних основної групи (в усіх головних та додаткових підгрупах) були нижчими за показники контрольної групи. Рівень естрадіолу у жінок ІА підгрупи в середньому в 3,5 раза нижчий порівняно із контрольною групою, а в ІБ підгрупі – у 3,3 раза.

Отримані результати засвідчили вірогідне зниження вмісту естрадіолу у вагітних хворих на активний туберкульоз, з проявами плацентарної

Таблиця

Рівні гормонів у сироватці крові вагітних, хворих на туберкульоз з проявами дисфункції плаценти, нмоль/л (x±Sx)

Показник	Контрольна група n=40	Основна група			
		IA підгрупа n=17	IБ підгрупа n=17	IIA підгрупа n=18	IIБ підгрупа n=18
Естрадіол (нмоль/л)	58,3±1,22	16,6±0,82 Рк<0,001	17,6±0,93 Рк<0,001 Рп>0,05	41,4±1,12 Рк<0,001	44,7±1,14 Рк<0,001 Рп=0,046
Прогестерон (нмоль/л)	685,9±5,16	334,2±4,34 Рк<0,001	362,0±3,89 Рк<0,001 Рп=0,003	538,6±4,14 Рк<0,001	579,1±4,86 Рк<0,001 Рп=0,001
Плацентарний лактоген (нмоль/л)	285,3±4,23	134,1±3,06 Рк<0,001	145,2±3,14 Рк<0,001 Рп=0,016	258,4±4,02 Рк<0,001	277,0±4,11 Рк<0,001 Рп=0,011
Кортизол (нмоль/л)	841,0±4,50	859,0±5,10 Рк=0,012	856,0±5,30 Рк=0,038 Рп>0,05	857,0±5,70 Рк=0,034	858,0±6,00 Рк=0,030 Рп>0,05

Примітка. Рк – вірогідність розбіжності в середніх тенденціях з контрольною групою, Рп – вірогідність розбіжності в середніх тенденціях з іншим методом профілактики згідно методу Стьюдента.

дисфункції в порівнянні з контрольною групою (Р<0,001). Зниження рівня естрадіолу відмічений в II підгрупі, а саме: в IIA концентрація даного гормону була нижчою в порівнянні з групою контролю у середньому на 28,9%, а в IIБ підгрупі – у середньому на 23,2%. Після проведеної специфічної профілактики дисфункції плаценти показник рівня естрадіолу в сироватці крові тільки дещо наблизився до показників норми.

Така динаміка змін гормону свідчить про недостатність власних резервних можливостей ФПК та зменшення компенсаторних можливостей самої плаценти. Прогресування проявів плацентарної дисфункції та збільшення ризику внутрішньоутробного страждання плода (гіпоксії плода, затримці внутрішньоутробного розвитку) були особливо виражені.

Дані про концентрацію прогестерону в жінок основної та контрольної груп відображені у таблиці. Встановлено, що у вагітних, хворих на активний туберкульоз з проявами плацентарної дисфункції, середні значення концентрації даного гормону були суттєво нижчими в порівнянні із здоровими вагітними. Так, рівень прогестерону в підгрупах відповідно IA та IБ знижувався у 2,05 і 1,89 раза порівняно з контролем (р<0,001).

Зберігалася закономірність щодо зниження прогестерону в групі IIA (у середньому на 21,5%). Рівень Пр зазнавав істотних змін також у групі IIБ і в середньому знижувався на 15,6% в порівнянні із показниками норми.

Дослідження рівня плацентарного лактогену (ПЛ) наведені у таблиці. Низький рівень концентрації ПЛ свідчить про порушення функції плаценти, гіпоксії та гіпотрофії плода. Середні значення концентрації ПЛ суттєво нижчі у вагітних, хворих на туберкульоз, у порівнянні зі здоровими вагітними. Так, найбільш виражені відхилення показників ПЛ від показників норми були в I підгрупі, а саме: в IA підгрупі у середньому у 2,1 раза нижче порівняно із контрольною групою, а у IБ підгрупі – у середньому в 1,7 раза, ніж у групі контролю (р<0,001). Зниження рівня ПЛ спостерігалося і в II підгрупі. Так, в II А групі у середньому на 9,4%, а в IIБ групі – в середньому на 3% концентрація ПЛ була меншою, ніж у групі контролю.

Рівень кортизолу (КР) не зазнавав істотних змін від показників норми. В обстежених групах зберігалася тенденція до підвищення рівня даного гормону. Так, рівень кортизолу у вагітних, хворих на активну форму туберкульозу в середньому на 2% і 1,8% перевищував показники контрольної групи. Значно менше підвищувався рівень КР у вагітних, що хворіли на туберкульоз легень в порівнянні з групою контролю, зокрема, в IIA підгрупі показник гормону КР підвищувався у середньому на 1,9%, а в IIБ підгрупі – у середньому на 2%.

Висновки

1. Зниження рівня естрадіолу засвідчило про недостатність власних резервних можливостей ФПК та зменшення компенсаторних можливостей самої плаценти, прогресування проявів плацентарної дисфункції та збільшення ризику внутрішньоутробного страждання плода (гіпоксії плода, затримці внутрішньоутробного розвитку).

2. Рівень пролактину вказує на високу частку внутрішньоутробної гіпоксії плода та декомпен-

сацію функції плаценти за наявності плацентарної дисфункції у вагітних, хворих на туберкульоз.

3. Гормональні дослідження у вагітних, хворих на туберкульоз, слід використовувати не тільки для діагностики, але і для прогнозу розвитку плацентарної дисфункції.

Перспективи подальших досліджень

В умовах епідемії туберкульозу доцільно поглиблено вивчати клініко-лабораторні, гормональні, морфологічні ознаки та зміни гормон продукуючої системи з метою профілактики ускладнень фетоплацентарного комплексу у вагітних, хворих на туберкульоз.

Література. 1.*Базелюк О. М.* Стан перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи захисту в організмі вагітної, хворої на активний туберкульоз легень / О. М. Базелюк // Вісн. наук. дослідж. – 2006. – № 2. – С. 111-113. 2.*Беседін В. М.* Стан гормональної функції плаценти у немолодих першородячих, можливості комплексної терапії фетоплацентарної недостатності / В. М. Беседін, М. В. Дорошенко-Кравчик // Вісн. наук. дослідж. – 2004. – № 2 (35). – С. 227-229. 3.*Гошовська А.В.* Прогнозування дисфункції фето-плацентарного комплексу у вагітних, хворих на туберкульоз / А. В. Гошовська, Л. М. Рак : Науковий потенціал України 2009 : п'ята всеукр. наук.-практ. конф., 25-27 бер. 2009 р. : тези допов. – К., 2009. – С. 17-18. 4.*Каліновська І. В.* Дослідження гормонального статусу вагітних при різних формах фетоплацентарної недостатності в ранньому ембріональному періоді / І. В. Каліновська // Вісн. наук. дослідж. – 2006. – № 2. – С. 5-6. 5.*Каліновська І. В.* Стан показників гормонального та імунологічного статусу у вагітних із плодово-плацентарною формою фетоплацентарної недостатності у III триместрі вагітності / І. В. Каліновська // Медичні перспективи. – 2006. – Т. XI, № 2. – С. 60-62. 6.*Польова С. П.* Особливості гормональної функції плаценти у вагітних, хворих на туберкульоз / С. П. Польова, А. М. Бербець, А. В. Гошовська // Інтегративна антропологія. – 2008. – № 2 (12). – С. 19-20. 7.*Рец Ю. В.* Гормонально-гистометрические корреляции при хронической плацентарной недостаточности / Ю. В. Рец // Вопр. гинекол., акушерства и перинатол. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 12-15.

ИЗМЕНЕНИЯ ГОРМОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ В ДИАГНОСТИКЕ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ, БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

А. В. Гошовская

Резюме. В статье приведены результаты иммуноферментного анализа гормональной системы у 70 беременных, больных туберкулезом, и 40 здоровых беременных. Проанализированы изменения показателей у беременных на фоне туберкулезного поражения в зависимости от примененной профилактики плацентарной дисфункции.

Ключевые слова: туберкулез, беременность, гормоны, дисфункция плаценты.

THE CHANGES OF HORMONAL SYSTEM IN DIAGNOSTICS OF FETOPLACENTAL DYSFUNCTION IN PREGNANT WOMEN WITH TUBERCULOSIS

A. V. Goshovska

Abstract. The paper presents the results of the immune-enzyme analysis of the hormonal system in 70 pregnant women afflicted with tuberculosis and 40 healthy pregnants. The changes of hormonal levels in pregnants against a background of tuberculosis have been analysed, depending upon the prophylaxis of placental dysfunction applied.

Keywords: tuberculosis, pregnancy, hormones, dysfunction of placenta.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2010.- Vol.9, №1 (31).-P.9-11.

Надійшла до редакції 25.02.2010
Рецензент – проф. І. С. Давиденко
© А. В. Гошовська, 2010

УДК 617.57/58-005.4-092.4:57.083:612.397:616-089.843

Д. Б. Домбровський
Т. Д. Задорожня
М. Ф. Дрюк

Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О. О. Шалімова АМН України, м. Київ

ІМУНОГІСТОХІМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОЦЕСІВ ПІСЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ СТРОМАЛЬНИХ КЛІТИН ЖИРОВОЇ ТКАНИНИ ПРИ ІШЕМІЇ КІНЦІВОК В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Ключові слова: *ішемія, ангіогенез, аутоліпотрансплантація.*

Резюме. *Жирова тканина останнім часом розглядається дослідниками, як доступне джерело аутологічних стовбурових клітин. Все більше з'являється повідомлень про застосування цих клітин у різних клінічних ситуаціях. Нами проведені експериментальні дослідження на щурах із моделюванням ішемії кінцівки. Дослідним тваринам в ішемізовану кінцівку вводили стромально-васкулярну фракцію жирової тканини. Проведені імуногістохімічні дослідження (визначення експресії антитіл до фактору Віллебранда, колагену IV типу та віментину) процесів, які відбуваються в ішемізованому органі після виконання трансплантації стромально-васкулярної фракції жирової тканини, що містить мультипотентні стромальні клітини. Дані результати дозволяють визначити перспективність подальшої розробки даного напрямку досліджень.*

Вступ

Клітинна і генно-клітинна терапія є одним із найбільш пріоритетних і багатообіцяючих напрямів у сучасній медицині. Вона проводиться з використанням як аутологічних (власних), так і гетерологічних (отриманих від донора) клітин [1–3]. Трансплантація аутологічних клітин все ширше застосовується для відновлення тканин після видалення ракових утворень, заміщення кісткових і хрящових дефектів, відновлення шкірного покриву після опіків, функціонального відновлення пошкоджень тканин серця і мозку, викликаних інфарктами, інсультами та дегенеративними захворюваннями, а також для лікування критичної ішемії нижніх кінцівок, відновлення функцій печінки і стимуляції кровотворення [4–6].

Хоча і був продемонстрований терапевтичний ефект для скелетних міобластів і мезенхімальних клітин, складність їх отримання в достатній кількості, неможливість рутинного використання з етичних причин, наявність серйозних побічних ефектів, а також болючість процедури отримання клітин кісткового мозку, призводять до необхідності пошуку інших джерел мультипотентних/стовбурових клітин.

Кілька років тому було виявлено, що в жировій тканині людини сконцентрована популяція клітин, що несуть антиген CD34-115 – мембранний глікофосфопротеїн, який вперше був ідентифікований на гематопоетичних клітинах і мультипотентних клітинах, що відносяться до них [7–10]. Перевагами стромальних клітин жирової тканини для використання в терапевтичних цілях є відносна легкість їх виділення з тканини і можливість отримання в достатньо великій кількості [11, 12].

© Д. Б. Домбровський, Т. Д. Задорожня, М. Ф. Дрюк, 2010

Мета дослідження

На експериментальній моделі ішемії кінцівки за допомогою імуногістохімічних методів дослідити процеси, що відбуваються після трансплантації стромальних клітин жирової тканини.

Матеріал і методи

Для дослідження використовували 50 щурів віком 6±1,2 місяці, із середньою масою 374,23±7,56 г. Тварини знаходились при кімнатній температурі, на звичайному харчовому раціоні. Тварини були поділені на дві групи I група – тварини, у яких була модельована ішемія кінцівки, II група – тварини, яким на фоні ішемії кінцівки була введена васкулярно-стромальна фракція жирової тканини. Всі оперативні втручання проводились на базі експериментального відділу Національного інституту хірургії та трансплантології АМН України із дотриманням усіх умов асептики та антисептики. Тварин оперували під кетаміновим наркозом. Моделювання ішемії тканини кінцівки у щура проводилось за методом Т.А.Князевої [14].

Для отримання стромально-васкулярної фракції збагаченої мультипотентними стромальними клітинами, жирову тканину щура, яка була отримана з передньої черевної стінки – передочеревенний жир, після значного подрібнення обробляли коллагеназою (фрагменти жирової тканини інкубували у 0,075% розчині коллагенази тип I протягом 30 хвилин), потім отриману суміш розводили втричі фосфатним буфером Дульбеко та інтенсивно струшували протягом 2–3 хв. Після центрифугування (10 хв. при 2500 об/хв) жирове

кільце та супернатант видаляли, а осад, який містив мультипотентні клітини строми, судин, лейкоцити, еритроцити ресуспендивували в фізіологічний розчин, після чого дану суміш уводили в ішемізовані кінцівки. Стромально-васкулярну фракцію жирової тканини вводили в ішемізовані кінцівки на 3 добу після моделювання ішемії підфасціально тонкою смужкою на медіальній поверхні стегна. У всіх дослідних та контрольних груп тварин по закінченню терміну дослідження була взята м'язова тканина медіальної та латеральної поверхонь стегна на стороні проведення експерименту на 3, 5, 7, 14, 21 та 25 доби після моделювання ішемії на кінцівці, після чого були застосовані імуногістохімічні (визначення експресії віментіну, колагену IV типу та фактору Віллєбранда) методи дослідження м'язової тканини.

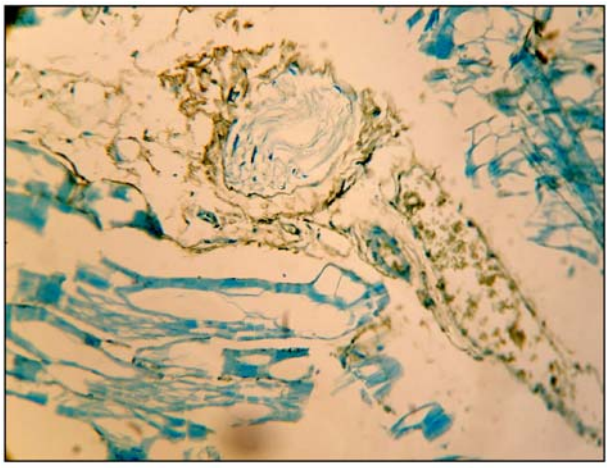

Рис. 1. Група I. Сьома доба ішемії. Експресія віментину в перимізії довкола судин. Непрямий стрептовідин-пероксидазний метод виявлення експресії віментину з дофарбовуванням метиленовим зеленим. Мікрофотографія. Ок. 10, Об. 20.

Обговорення результатів дослідження

Іммуногістохімічні параметри віментину, колагену IV типу і фактору Віллєбранда у I групи тварин були виражені нерівномірно і змінювалися в динаміці розвитку ішемії.

Так, експресія віментину була найбільшою на 7–14 добу від моменту моделювання ішемії, в міжм'язових волокнах, що оточують судинні пучки, а також у мембранах стінки венозних і артеріальних судин (рис. 1).

В результаті досліджеггя виявлені вогнища фрагментації мезенхімальних структур на тлі дистрофії та деструкції міопласту, які зменшувалися та зникали до 20–25 доби після моделювання ішемії (рис. 2).

При цьому експресія колагену IV типу найбільш виражена в стінці артеріальних судин при їх повнокров'ї на 7–14 добу ішемії та вогнища в розволокненній стінці венул (рис. 3).

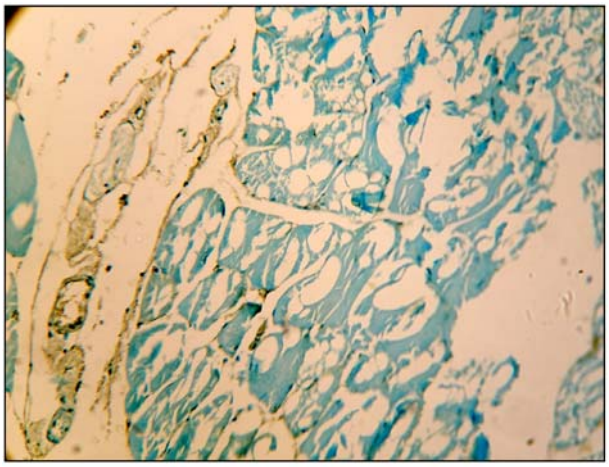

Рис. 2. Група I. Двадцять п'ята доба експерименту. Експресія віментину в перимізії довкола судин. Непрямий стрептовідин-пероксидазний метод виявлення експресії віментину з дофарбовуванням метиленовим зеленим. Мікрофотографія. Ок. 10, Об. 20.

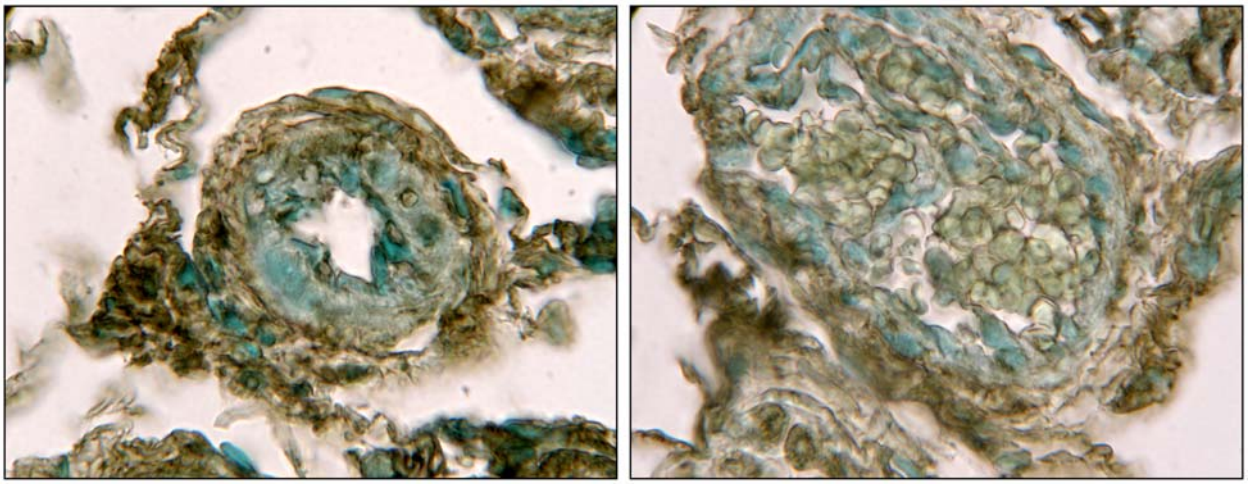

Рис. 3. Група I. Десята доба ішемії. Експресія колагену IV типу в стінці артеріальної і венозної судини, в якій спостерігається повнокров'я та стаз еритроцитів. Непрямий стрептовідин-пероксидазний метод виявлення експресії колагену IV типу з дофарбовуванням метиленовим зеленим. Мікрофотографія. Ок. 10, Об. 40.

Рис. 4. Група 1. Друга доби ішемії. Експресія фактору Віллебранда на 2 добу ішемії на тлі повнокров'я капілярів і судин венозного типа, стази еритроцитів. Непрямий стрептовідин-пероксидазний метод виявлення експресії фактору Віллєбранда з дофарбовуванням метиленовим зеленим. Мікрофотографія. Ок. 10, Об. 40.

Фактор Віллєбранда експресувався в ендотеліальних структурах судин (рис. 4). Особливо виражена реакція в повнокровних судинах, в ендомізії перимізії на 2 і 7 добу ішемії.

Отже, внаслідок моделювання ішемії спостерігались виражені зміни на 2–10 добу, які характеризуються розладом кровообігу в судинах, особливо венозного типу, деструкцією та дистрофією м'язових волокон, особливо на 20–25 добу, проте з'являється фіброзування та склероз стінки судин в перимізії, як показник регенерації.

При дослідженні м'язів ішемізованої кінцівки тварин II групи вже на 14 добу у ділянках перимізію в мезенхімальних структурах спостерігається наявність новоутворених капілярів і судинних тяжів, при цьому, іммуногістохімічно спостерігається виражена експресія фактору Віллебранда в ендотеліальних клітинах (рис. 5), що вказує на активний ангіогенез на 14 добу і подальший термін.

На 14–21 добу виявлені вогнища ангіогенезу та регенерації з розташованими в сполучнотканинних і фіброзних вогнищах множинними дрібними судинами, які зустрічаються постійно у всіх спостереженнях.

При проведенні іммуногістохімічної реакції слабо позитивна експресія віментину (рис. 6) визначалася в мезенхімальних структурах.

Виражена іммуногістохімічна реакція на колаген IV типу з 14, особливо з 21 доби спостерігалась в потовщеній базальній мембрані судин, що розташовані в перемізії, особливо артеріального

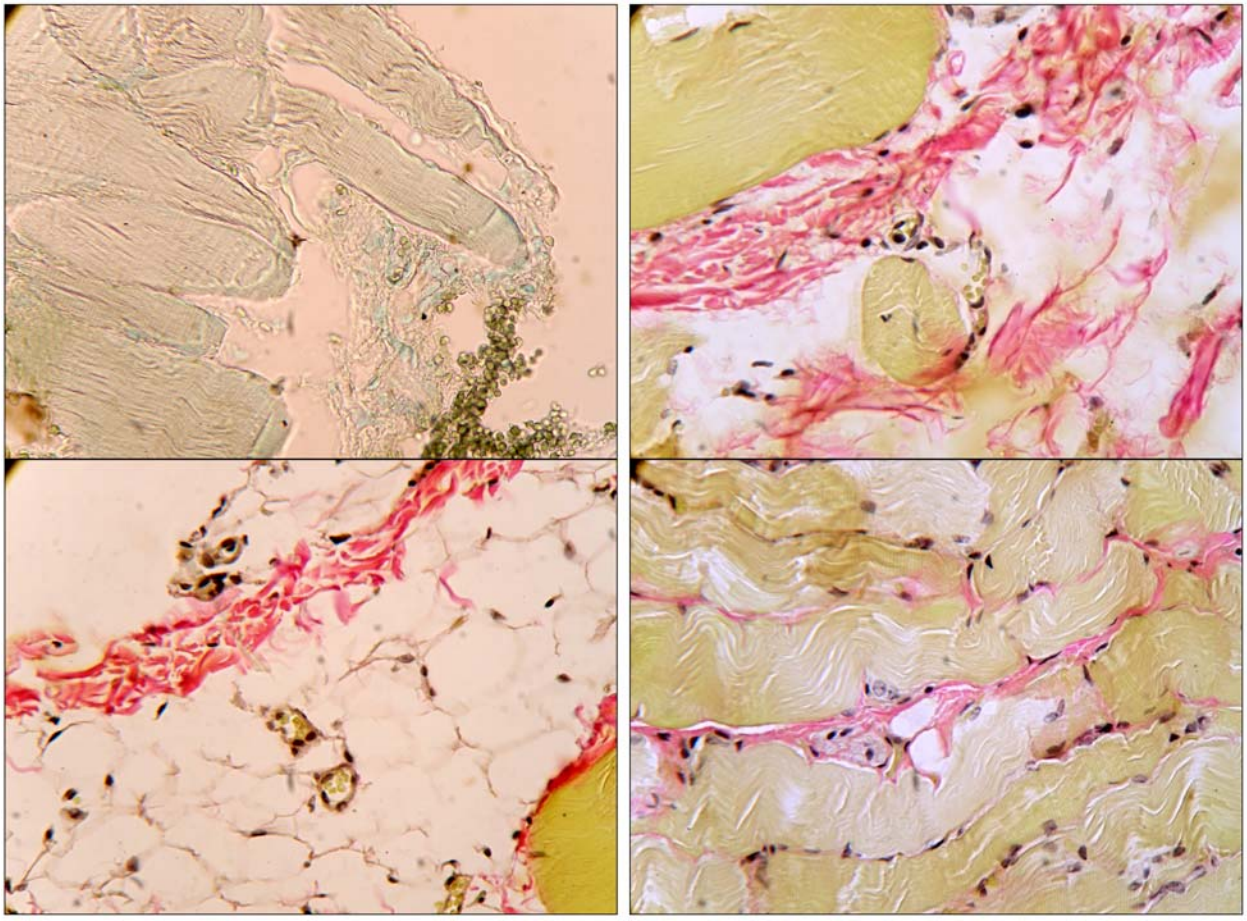

Рис. 5. Чотирнадцята доба експерименту. Експресія фактору Віллєбранда в ендотелії новоутворенних капілярів і судинних тяжів. Непрямий стрептовідин-пероксидазний метод виявлення експресії фактору Віллєбранда з дофарбовуванням метиленовим зеленим. Мікрофотографія. Ок. 10, Об. 40.

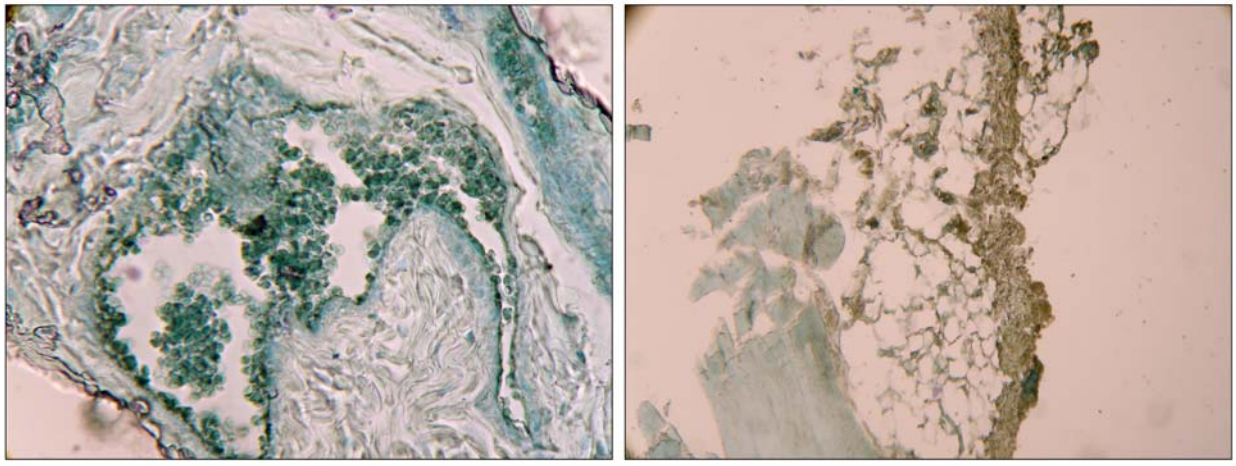

Рис. 6. Чотирнадцята доба. Слабо виражена експресія віментину в мезенхімальних структурах (а), довкола судин (б) в перимізії. Непрямий стрептовідин-пероксидазний метод виявлення експресії віментину з дофарбовуванням метиленовим зеленим. Мікрофотографія. а) Ок. 10, Об. 40; б) Ок. 10, Об. 10.

типа. У вогнищах перимізія ніжно-волокнисті структури базальних мембран (рис. 7).

Новоутворені капілярні структури були виявлені зрідка на 7 добу, систематично на 14 добу в ендоперемізіальних структурах, судини повнокровні, або з одиничними еритроцитами, тобто, в них здійснюється кровотік.

Отже, введення васкулярно-стромальної фракції ліпідної тканини, що містить мультипотентні клітини на тлі ішемії, виявила постійну структурну стимуляцію регенераторних процесів і ангіогенезу на 7–14 добу експерименту з наявністю кровотоку в "молодих" судинах, що підтверджувалося дослідженням експресії фактору Віллебранда. Разом з цим відмічені позитивні дані про зменшення і відсутність процесу фіброзу, який характерний для розвитку ішемії, що підтверджується дослідженнями колагену IV типу і мезенхімального фактору віментину.

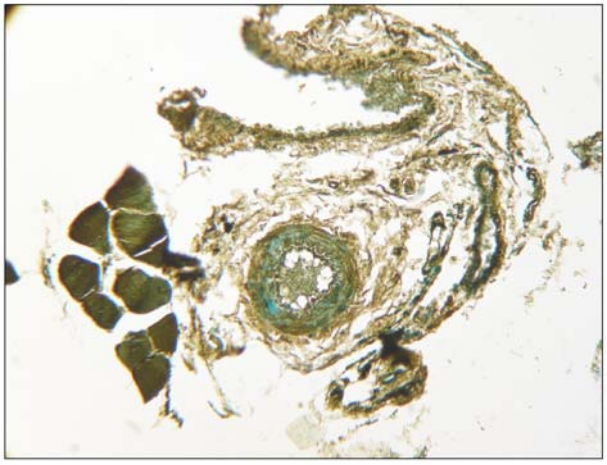

Рис. 7. Експресія колагену IV типу в базальній мембрані судини. Непрямий стрептовідин-пероксидазний метод виявлення експресії колагену IV типу з дофарбовуванням метиленовим зеленим. Мікрофотографія. Ок. 10, Об. 40.

Висновки

Таким чином, трансплантація стромальної фракції жирової тканини, що містить велику кількість мультипотентних клітин на фоні ішемії кінцівки призводить до того, що на 3 добу після трансплантації починаються активні процеси компенсування ішемічного ураження. На 7–14 добу з'являються молоді ендотеліоцити, утворюються "бруньки росту" нових капілярів. Також в цей термін мають місце характерні ознаки макроструктурних змін, зокрема збільшення експресії віментину та фактору Віллебранда. В цей же термін утворюються трубочки ендотеліоцитів, які в подальшому вже на 22 добу після трансплантації утворюють розгалужену, активно функціонуючу мережу новоутворених капілярів.

Перспективи подальших досліджень

Проведені експериментальні дослідження доводять суттєву активацію процесів новоутворення судин на тлі ішемії, що доцільно розглядати, як доклінічний етап даного дослідження з подальшим продовженням вивчення цих процесів у клінічній практиці.

Література. 1.*Pena Duque M.A.* Angiogenesis / M.A.Pena Duque // Arch. Cardiol. Mex. – 2003. – vol. 73. – P. 109-111. 2.*Baumgartner I.* Lessons learned from human gene therapy in patients with chronic critical limb ischemia / / J. Invasive Cardiol. – 2001. – vol. 13, №4. – P. 330-332. 3.*Kinnaird T.* Current perspectives in therapeutic myocardial angiogenesis / T.Kinnaird, E.Stabile, S.E.Epstein, S.Fuchs // J. Interv. Cardiol. – 2003. – vol. 16, №4. – P. 289-297. 4.*Rosell-Novel A.* Angiogenesis in human cerebral ischemia / A.Rosell-Novel, J.Montaner, J.Alvarez-Sabin // Rev. Neurol. – 2004. – vol. 38, №11. – P. 1076-1082. 5.*Rajnoch J.* Angiogenesis and organ transplantation / J.Rajnoch, O.Viklicky // Folia. Microbiol. – 2004. – vol. 49, №5. – P. 499-505. 6.*Uzan G.* Therapeutic use of stem cells. II. Adult stem

cells / G. Uzan // Rev. Prat. – 2004. – vol. 54, №14. – P. 1515-1527. 7.*Stashower M.* Stromal progenitor cells present within liposuction and reduction abdominoplasty fat for autologous transfer to aged skin / M.Stashower, K.Smith, J.Williams [et al.] // Dermatol. Surg. – 1999. - №25. – P. 945-952. 8.*Стромальные клетки* предшественники жировой ткани: выделение, фенотипические и дифференцировочные свойства при монослойном культивировании / А.Ю. Петренко, Ю.А. Петренко, Н. Г. Скоробогатова и др. // Журн. АМН України. - 2008. - Т. 14, №2. - С. 354–365. 9.*Katz A.J.* Cell surface and transcriptional characterization of human adipose-derived adherent stromal cells / A.J.Katz, A.Tholpady, S.S.Tholpady / / Stem cells. - 2005. - vol. 23. - P. 412-423. 10.*Andrews R.G.* Monoclonal antibody 12-8 recognizes a 115-kd molecule present on both unipotent and multipotent hematopoietic colony-forming cells and their precursors / R.G.Andrews, J.W.Singer, I.D.Bernstein // Blood. – 1986. – vol. 67. – P. 842-849. 11.*Hirose M.* Treatment of osteo-articular diseases using cultured autologous mesenchymal cells / M.Hirose, H.Ogushi // Nippon Naika Gakkai Zasshi. – 2003. – vol. 92, №9. – P. 1781 - 1786. 12.*Mizuno H.* Mesengenic potential and future clinical perspective of human processed lipoaspirate cells / H.Mizuno, H.Hyakusoku // J. Nippon Med. Sen. – 2003. - vol. 70, №4. – P. 300 - 306. 13.*Князева Т.А.* Первичный механизм повреждения клеток в ишемизированной ткани // Вестн. Акад. Мед. наук СССР. – 1974. - №12. – С.3-8.

ИМУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОЦЕССОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ЖИРОВОЙ ТКАНИ ПРИ ИШЕМИИ КОНЕЧНОСТЕЙ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Д. Б. Домбровский, Т. Д. Задорожняя, М. Ф. Дрюк

Резюме. Жировая ткань в последнее время рассматривается исследователями, как доступный источник аутологических стволовых клеток. Все более появляется сообщений про использование этих клеток в при разных клинических ситуациях. Проведены экспериментальные исследования на крысах с моделированием ишемии конечности. Исследуемым животным в ишемизированную конечность вводили стромально-сосудистая фракция жировой ткани. Проведены иммуногистохимические исследования (определение экспрессии антител к фактору Виллебранда, коллагена IV типа и виментина) процессов, которые происходят в ишемизированом органе после выполнения клеточной трансплантации. Данные результаты позволяют определить перспективность последующей разработки данного направления исследований.

Ключевые слова: ишемия, ангиогенез, аутолипотрансплантация.

IMMUNOHISTOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF THE PROCESS FOLLOWING TRANSPLANTATION OF STEM CELLS OF ADIPOSE TISSUE IN CASE OF EXTREMITY ISCHEMIA IN EXPERIMENT

D. B. Dombrovsky, T. D. Zadorozhnia, M. F. Driuk

Abstract. Adipose tissue is lately considered by researchers, as an accessible source of autological stem cells. More reports appear concerning the use of these cells in different clinical situations. Experimental researches are conducted on rats with the model of extremity ischemia. In ischemic extremity stromal-vascular fraction of adipose tissue was introduced into ischemic extremity of experimental animals. Imunohistohemical researches of the process (determination of expression of antibodies to the factor of Villebranda, collagen IV type and vimentin) which take place in an ischemic organ after implementation of cellular transplantation have been carried out. These results allow to determine perspectiveness of the subsequent development of this direction of the researches.

Key words: ischemia, angiogenesis, autolipotrans-plantation.

O. O. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology (Kyiv)

Clin. and experim. pathol.- 2010.- Vol.9, №1 (31).-P.12-16.

Надійшла до редакції 25.02.2010
Рецензент – проф. В. П. Польовий
© Д. Б. Домбровський, Т. Д. Задорожня, М. Ф. Дрюк, 2010

УДК 616-018.54-616.12

О. Ю. Жураківська

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

НОВІ ПРОГНОСТИЧНІ МОЖЛИВОСТІ N-ТЕРМІНАЛЬНОГО МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПРОПЕПТИДУ

Ключові слова: *натрійуретичний пептид, фібриляція передсердь, гіпертонічна хвороба, серцева недостатність,прогноз.*

Резюме. *Запропоновано використовувати рівень мозкового натрійуретичного пептиду у плазмі крові у співставленні з деякими показниками ехокардіографії для прогнозування фібриляції передсердь у хворих на гіпертонічну хворобу I-II ст. без ознак серцевої недостатності.*

Вступ

Фібриляція передсердь (ФП) є одним з найбільш небезпечних і поширених типів порушень ритму серцевої діяльності. ФП - незалежний предиктор смертності від серцево-судинної патології і важливий чинник ризику ішемічного інсульту внаслідок емболії (у 20-54% випадків), що свідчить про істотне медичне й соціальне значення збільшення поширеності цієї патології. У зв'язку з цим зазначене порушення ритму серця віднесене світовими співтовариствами до числа трьох серцево-судиних «епідемій» XXI ст. У 2001 році ESC була організована робоча група (Euro-Heart Failure Survey Program) з визначення ролі N-термінального мозкового натрійуретичного пропептиду (NT-proBNP) і мозкового натрійуретичного петиду (BNP) в клінічній практиці.

Відомо, що натрійуретичні пептиди відіграють важливу роль у підтриманні гомеостазу. Їх рівні зазвичай збільшуються в умовах об'ємної експансії і спричиняють вазодилатацію і натрійурез [3,4]. BNP синтезується в міоцитах шлуночків серця у вигляді N-термінального фрагмента, який складається з 76 амінокислот (NT-proBNP) і активного гормону, який містить 32 амінокислоти (BNP) [6]. BNP у невеликій кількості вивільняється також з тканин передсердь і зберігається в накопичувальних гранулах [6]. Стимулом для вивільнення гормону є підвищення кінцево-діастолічного тиску в камерах серця, а також їх перевантаження об'ємом. Крім того, синтез пептиду може збільшуватися у відповідь на ішемію, аритмію, тахікардію, введення глюкокортикостероїдів, гормонів щитовидної залози і вазоактивних пептидів, зокрема ендотеліну-1 та ангіотензину-II, незалежно від гемодинамічного навантаження камер серця. [6,7].

Чисельні дослідження показали, що саме BNP є найбільш інформативним для діагностики та прогнозування перебігу серцево-судинної патології.

Мета дослідження

Вивчити роль мозкового натрійуретичного пептиду для прогнозування нападів ФП у хворих на гіпертонічну хворобу I-II ст. без ознак серцевої недостатності.

Матеріал і методи

Робота здійснювалась шляхом проведення відкритого порівняльного проспективного дослідження з обстеженням 102 хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ), ускладнену пароксизмальною і персистуючою формами фібриляції передсердь без клінічних ознак серцевої недостатності (СН) і систолічної дисфункції міокарда. Вік обстежених коливався від 25 до 63 і в середньому склав 49,7±0,9 років. Термін динамічного спостереження за хворими становив 12 місяців. Усі хворі знаходилися на стаціонарному лікуванні в кардіологічному відділенні №2 (відділення аритмій) міської клінічної лікарні №1 м. Вінниці впродовж 2006-2008 років.

Групу контролю склали 50 хворих на ГХ без клінічних ознак СН і систолічної дисфункції міокарда та будь-яких порушень серцевого ритму, віком від 27 до 61 (в середньому 48,2±1,2) років.

Верифікацію діагнозу ГХ I ст. проводили за допомогою добового моніторування АТ.

Визначення рівня NT-proBNP проводили на тлі нападу ФП до проведення заходів з конверсії синусового ритму та на 3-5-у добу після його відновлення. Для визначення концентрації BNP у плазмі крові пацієнтів використовували метод імуноферментного аналізу з використанням набору реактивів «Biomedica» (Австрія).

Стандартну електрокардіограму (ЕКГ) проводили з метою визначення характеру серцевого ритму та провідності, а також для виключення гострих форм ішемічної хвороби серця (ІХС). ЕКГ реєстрували на 3-канальному електрокардіографі "Mingografe-34" ("Siemens-Elema", Швейцарія).

Для оцінки параметрів системної та внутрішньосерцевої гемодинаміки застосовували ехокардографію, яку виконували в M-, B- і D-режимах на апараті "Logic 700" згідно з рекомендаціями по ультразвуковому дослідженню серця [1]. Для оцінки структурного ремоделювання сонних артерій (наявність атеросклеротичних бляшок в правій та

© О. Ю. Жураківська, 2010

лівій сонних артеріях і товщина "інтима-медіа" в мм) та верифікації стадії ГХ, проводилась соноехографія в кольоровому допплеровскому режимі.

Оцінку судинорухливої функції плечової артерії проводили шляхом визначення ендотелійзалежної та ендотелійнезалежної вазодилатації плечової артерії. До проведення оцінки вазорухливої функції плечової артерії всім обстеженим відміняли вазоактивні препарати. Дослідження проводили натще, вранці, у положенні хворого на спині після 10-15 хв відпочинку.

Характер ендотелійзалежної вазодилатації плечової артерії визначали шляхом проведення проби з декомпресією (проба з реактивною гіперемією - тест Целемайера-Соренсена), ендотелійнезалежної вазодилатації плечової артерії - шляхом проведення проби з нітрогліцерином (сублінгвально 0,5 мг нітрогліцерину).

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою методів варіаційної статистики з використанням програм MicroSoft Excel 2007 і StatSoft „Statistica" v. 6.0 згідно з рекомендаціями [2]. Враховуючи, що переважна більшість показників у групах носила ненормальний розподіл, нами використані методи непараметричної статистики.

Обговорення результатів дослідження

Середньостатистичний рівень NT-proBNP у хворих на ГХ I-II стадій без клінічних ознак СН і систолічної дисфункції міокарда (ФВ > 45%) з ФП та без неї і супутньої ІХС (n=154) склав 402 пг/мл (медіана), інтерквартильний розмах – 285 і 494 пг/мл, середнє значення – 417±13 пг/мл, мінімальне – 199 пг/мл і максимальне – 812 пг/мл. У 75,7% обстежених рівень NT-proBNP знаходився в межах від 199 до 500 пг/мл і у 24,3% – був вищим за 500 пг/мл.

Доведено, що рівень NT-proBNP у обстежених хворих залежить від як від тяжкості перебігу основного захворювання, так і різноманітних асоційованих станів. Наявність ФП у хворих на ГХ асоціюється (r=0,52) з суттєво вищим рівнем NT-proBNP в плазмі крові. Рівень NT-proBNP, який перевищує 500 пг/мл, може розглядатись як маркер розвитку ФП у хворих на ГХ (табл.).

Визначена залежність рівня NT-proBNP від стадії ГХ (r=0,43), ступеня АГ (r=0,38) і контрольованості її перебігу (r=-0,37), віку хворих (r=0,34), постійного прийому інгібіторів ангіотензинперетворювального фермента – іАПФ (r=-0,29) і бета-адреноблокаторів (r=-0,11), тривалості гіпертензивного анамнезу (r=0,26) та останнього нападу ФП (r=0,10).

Динаміка рівня NT-proBNP при рецидивуючій ФП у хворих на ГХ після відновлення синусового ритму свідчить про його достовірне зниження від вихідної величини в цілому на 7,4% (від +6,0% до -20,4%) по групі. У 60,8% випадків зареєстровано зменшення рівня NT-proBNP від 1 до 10% і лише в 9,8% пацієнтів - зміни рівня показника були відсутні або визначалось зростання його рівня після відновлення синусового ритму.

Визначений зворотній кореляційний зв'язок між динамікою рівня NT-proBNP після відновлення синусового ритму і тривалістю останнього нападу ФП (r=-0,26), контрольованим перебігом АГ (r=-0,10), постійним прийомом іАПФ (r=-0,17) і застосуванням електричної кардіоверсії як методу відновлення синусового ритму (r=-0,15).

Під час ЕхоКГ-дослідження з'ясовано, що в пацієнтів із ГХ без ФП принциповими відмінностями між I і II стадіями хвороби є ознаки структурно-геометричного ремоделювання лівого шлуночка з тенденцією до формування концентричної моделі, дилатація лівого і правого передсердь. На противагу цьому, в пацієнтів з ГХ і нападами ФП структурно-геометричне ремоделювання лівого шлуночка супроводжується тенденцією до формування ексцентричної моделі без суттєвих змін з боку передсердь.

Отже, структурними чинниками ФП у хворих на ГХ I-II стадій без клінічних ознак СН можуть бути збільшення абсолютного та відносного розмірів лівого і правого передсердя, правого шлуночка і діаметра аорти, диспропорційна гіпертрофія лівого шлуночка з відносним збільшенням товщини міжшлуночкової перегородки, фіброз/кальциноз аортального клапана. Гемодинамічними чинниками ФП можна вважати ознаки порушення релаксації міокарда, мітральна та трикуспідальна регургітація.

Таблиця

Динаміка рівня NT-proBNP у хворих з фібриляцією передсердь залежно від стадії артеріальної гіпертензії

Рівень NT-proBNP (пг/мл)	ГХ 1 стадії (n=32)	ГХ 2 стадії (n=70)	P
Вихідний	369 (288; 415)	502 (434; 659)	
Після відновлення СР	336 (278; 378)	471 (403; 589)	
P	<0,0001	<0,0001	
Динаміка рівня NT-proBNP, %	-5,2 (-5,1; -12,3)	-7,4 (-2,0; -12,3)	0,93

Вихідний рівень NT-proBNP > 300 пг/мл, в порівнянні з рівнем до 300 пг/мл, супроводжується збільшенням величини кінцево-систолічного розміру і об'єму лівого шлуночка, розміру передсердь і діаметра аорти, наявністю більш тяжкого структурно-геометричного ремоделювання міокарда та зростанням частоти реєстрації концентричної та ексцентричної гіпертрофії лівого шлуночка, більш низькою фракцією викиду та зростанням частоти реєстрації порушень релаксації міокарда, фіброзу/кальцинозу аортального клапана.

Підвищення вихідного рівня NT-proBNP > 500 пг/мл, в порівнянні з рівнем до 500 пг/мл, супроводжувалося ще більш суттєвим збільшенням товщини міокарда лівого шлуночка та його маси, зростанням частоти реєстрації ексцентричної гіпертрофії та порушень релаксації міокарда, ознак регургітації на мітральному, трикуспідальному клапанах та клапані легеневої артерії.

Вихідний рівень NT-proBNP у хворих із ГХ з ФП та без нападів ФП та клінічних ознак СН асоціюється зі змінами багатьох показників ЕхоКГ, які характеризують структурно-функціональний стан міокарда лівого шлуночка і серцево-судинної системи в цілому (ЛП, r=0,27; ММЛШ, r=0,27; ексцентрична гіпертрофія, r=0,27; $ТМШП_д$, r=0,26; $ТМ_д$, r=0,25; КСР, r=0,18; КДР, r=0,14; концентрична гіпертрофія, r=0,16; ПП, r=0,13; мітральна регургітація, r=0,13; фіброз/кальциноз аортального клапана, r=0,12; порушення релаксації, r=0,11).

Таким чином, незалежними предикторами нападів ФП у хворих на ГХ I-II стадій без ознак СН є співвідношення розміру ЛП до КДР ≥ 0,96 (М-ЕхоКГ), циркадний індекс ≤ 1,14 ум. од. (ХМ ЕКГ) і наявність мітральної регургітації (Д-ЕхоКГ). Урахування зазначених предикторів надає можливість інформативного прогнозу в 72% обстежених пацієнтів. Найбільший вплив на розвиток нападів ФП чинить симпатична гіперактивація (характеризується зменшенням циркадного індексу), яка може розглядатись як провідний тригер розвитку ФП у даної категорії хворих.

Комбінацію NT-proBNP > 420 пг/мл + ЛП/КДР > 0,96 + ЦІ < 1,14 ум. од. слід розглядати як найбільш прийнятну (R^2=0,71) комбінацію чинників для прогнозування нападів ФП.

Аналіз отриманих даних дає можливість запропонувати формулу для непрямого підрахунку NT-proBNP = 176 + 176хСтадія ГХ – 8хПриріст $d_{ПА}$ ПН + 2,2хЧССніч (R^2=0,78, p<0,00001, St. Error=62,3). Підвищення рівня зазначеного гормону в плазмі слід очікувати в пацієнтів із II стадією ГХ за збільшення величини нічної ЧСС і зменшення приросту діаметра плечової артерії при пробі з нітрогліцерином.

Висновки

1. Рівень NT-proBNP в плазмі крові більше 420 пг/мл у поєднанні із збільшенням співвідношення розміру лівого передсердя до кінцевого діастолічного розміру вище 0,96 та зменшенням циркадіанного індексу нижче 1,14 ум. од. слід розглядати як найбільш прийнятну (R^2=0,71) комбінацію чинників для прогнозування нападів ФП.

2. Урахування зазначених предикторів надає можливість інформативного прогнозу в 72% обстежених пацієнтів.

Перспективи подальших досліджень

У перспективі рівень натрійуретичного пептиду може використовуватись як маркер розвитку фібриляції передсердь.

Література. 1.*Дзяк Г.В.* Суточное мониторирование артериального давления // Г.В. Дзяк, Т.В. Колесник, Ю.Н.Погорецкий – Днепропетровск. - 2005. – 200 с. 2.*Реброва О.Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю.Реброва - М.: МедиаСфера. - 2006.- 312 с. 3.*Cardiac* endocrine function is an essential component of the homeostatic regulation network: physiological and clinical implications / [A. Clerico, F.A. Recchia, C. Passino, M. Emdin] // Am. J. Physiol.Heart.Circ.Physiol.-2006.Vol.№290.- P.17-29. 4.*How obesity* affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. / [L.B. Daniels, P. Clopton, V. Bhalla, et al.] //Am. Heart. J.-2006-Vol.№ 151.- P.999 –1005. 5.*Daniels L.B.* Natriuretic Peptides / L.B. Daniels, A.S. Maisel // J. Am. Coll. Cardiol. December 18.-2007.- Vol.№ 50(25). P.2357 - 2368. 6.*Hildebrandt P.* N-terminal pro-brain natriuretic peptide in arterial hypertension – a marker for left ventricular dimensions and prognosis / [P.Hildebrandt., M.Boesen, M.Olsen et al.]. // Eur. J. Heart Fall. – 2004. – Vol.№ 15. - P.313-317. 7.*Richards M.* Natriuretic Peptides: Update on Peptide Release, Bioactivity, and Clinical Use / M.Richards // Hypertension. - 2007. - Vol.№ 50(1). - P.25 - 30.

НОВЫЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ N-ТЕРМИНАЛЬНОЙ ЧАСТИ МОЗКОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА

О. Ю. Жураковская

Резюме. Предложено использовать уровень мозгового натрийуретического пептида в плазме крови в сопоставлении с некоторыми показателями эхокардиографии для прогнозирования фибрилляции предсердий у больных гипертонической болезнью I-IIст. без признаков сердечной недостаточности.

Ключевые слова: натрийуретический пептид, фибрилляция предсердий, гипертоническая болезнь, сердечная недостаточность, прогноз.

NEW PROGNOSTIC ABILITIES OF THE N-TERMINAL PORTION OF THE CEREBRAL NATRIURETIC PEPTIDE

O. Yu. Zhurakivs'ka

Abstract. The level of the cerebral natriuretic peptide in the blood plasma has been proposed to be used in comparison with some indices of echocardiography for the sake of prognosticating atrial fibrillation in patients with hypertensive disease of stages I-II without the signs of cardiac insufficiency.

Key words: natriuretic peptide, atrial fibrillation, hypertensive disease, prognosis.

National Medical University (Vinnytsia)

Clin. and experim. pathol.- 2010.- Vol.9, №1 (31).-P.17-19.

Надійшла до редакції 25.02.2010

Рецензент – проф. О. І. Федів

© О. Ю. Жураківська, 2010

УДК 57.086.3:616.127-002:547.455.623'233.1

И. А. Зупанец
А. Н. Семенов

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ D-(+)-ГЛЮКОЗАМИНА НА СОДЕРЖАНИЕ И РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ИОНОВ КАЛЬЦИЯ В СУБКЛЕТОЧНЫХ СТРУКТУРАХ КАРДИОМИОЦИТОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ КАРДИОПАТИИ

Ключевые слова: *электронная микроскопия, фуразолидоново-алкогольная кардиопатия, D-(+)-глюкозамин, кардиопротекторное действие.*

Резюме. *Проведено электронно-гистохимическое исследование влияния глюкозамина гидрохлорида и глюкозиламмониевой соли этилового эфира 4-карбэтоксиоксанилоилгидразида щавелевой кислоты на баланс ионов кальция в миокарде белых крыс при фуразолидоново-алкогольной кардиомиопатии. Показано, что глюкозамина гидрохлорид превосходит глюкозиламмониевую соль этилового эфира 4-карбэтоксиоксанилоилгидразида щавелевой кислоты по степени ограничения поступления ионов кальция в миоциты сердца и перераспределения кальция в субклеточных структурах кардиомиоцитов. Кардиопротекторное действие глюкозамина гидрохлорида связано с нормализацией кальциевого гомеостаза кардиомиоцитов, опосредующего защиту миокарда от повреждения.*

Вступление

Одним из наиболее достоверных критериев кардиопротекторной активности средств фармакологической коррекции при патологии сердечной мышцы является структурная целостность миокарда, подтвержденная данными электронно-микроскопических и гистохимических исследований [3,5,7]. Наибольшая эффективность кардиопротекторов ассоциируется с направленностью их действия на патогенетические механизмы повреждения сердца [11].

Одним из основных звеньев патогенеза кардиопатий является альтерация кардиомиоцитов, сопряженная с нарушением клеточного транспорта и метаболизма кальция [10].

Известно, что дисбаланс ионов кальция (Ca^{2+}), участвующего в регуляции важнейших физиологических процессов в миокарде, приводит к многообразным нарушениям структуры и функции кардиомиоцитов [3,8,10].

Цель исследования

Изучить влияние производных D-(+)-глюкозамина (D–(+)–ГА) - глюкозамина гидрохлорида (ГА·HCl) и глюкозиламмониевой соли этилового эфира 4-карбэтоксиоксанилоилгидразида щавелевой кислоты (оксаглюкамина, ОГА) на баланс кальция в кардиомиоцитах при экспериментальном диффузном дистрофическом поражении сердца, как одного из возможных механизмов их кардиопротекторного действия.

Материал и методы

Электронно-гистохимическое изучение кардиопротекторного действия ГА·HCl и ОГА проводили на модели фуразолидоново-алкогольной кардиомиопатии (ФАКМП) у половозрелых белых крыс-самцов массой 170-200 г [2]. ФАКМП воспроизводили внутрижелудочным введением 30% этанола из расчета 0,8 мл/кг массы тела животного в сутки. За 1 час до введения этилового алкоголя сенсибилизировали миокард крыс фуразолидоном в дозе 200 мг/кг массы тела животного. Животные, таким образом, были разделены на 4 группы: I группа – интактный контроль (животные без патологии); II группа – контрольная патология (ФАКМП); III и IV группы – животные с ФАКМП, которые за 1 час до введения фуразолидона и на протяжении последующих 4 суток получали соответственно ГА·HCl в дозе 50 мг/кг и ОГА в дозе 16,4 мг/кг. На 4 сутки животных выводили из эксперимента. Объектом исследований служил миокард свободной стенки левого желудочка сердца крыс [4,5].

Для электронно-гистохимической идентификации Ca^{2+} в субклеточных структурах миокарда материал фиксировали в 1% растворе четырехокиси осмия и 2% растворе пироантимоната ка-

© И. А. Зупанец, А. Н. Семенов, 2010

лия. Далее образцы ткани обезвоживали и пропитывали эпоксидными смолами по общепринятым методам. После заливки в эпон-аралдит образцы миокарда резали на ультрамикротоме УМТП – 5. Полученные ультратонкие срезы, смонтированные на предметных сеточках, контрастировали в растворе уранилацетата и цитрата свинца и изучали в электронном микроскопе ЭМВ—100 ЛМ.

В серии электронно-микроскопических снимков миокарда животных I–IV групп определяли цитотопографию и характер распределения зерен осадка пироантимоната кальция. Концентрация зерен осадка над срезами миофибрилл, митохондрий, цистерн саркоплазматического ретикулума и плазмалеммы оценивалась нами по количеству их пересечений с кривыми тест-сетки и выражалась в баллах.

Обсуждение результатов исследования

У крыс интактного контроля небольшое количество осадка пироантимоната кальция обнаруживается только в митохондриях, мелкие гранулы осадка расположены в основном под их внешней мембраной. Концентрация Ca^{2+} на миофибриллах и в цитоплазме кардиомиоцитов невысока и примененным методом не выявляется. Кардиомиоциты животных I группы имеют типичное строение (рис., а).

У животных II группы (контрольная патология) количество гранул пироантимоната кальция в клетках сердца существенно увеличено. Осадок пироантимоната кальция в большом количестве хаотически разбросан во всех клеточных структурах с наибольшей концентрацией в митохондриях и миофибриллах. Крупные гранулы пироантимоната кальция бессистемно распределены по всему матриксу митохондрий. Некоторые митохондрии перегружены кальцием (рис., б). Ввиду повышенного содержания Ca^{2+} в цитоплазме миофибриллы находятся в подсокращенном состоянии.

Влияние ОГА на состояние кальциевого гомеостаза в миоцитах сердца животных III группы

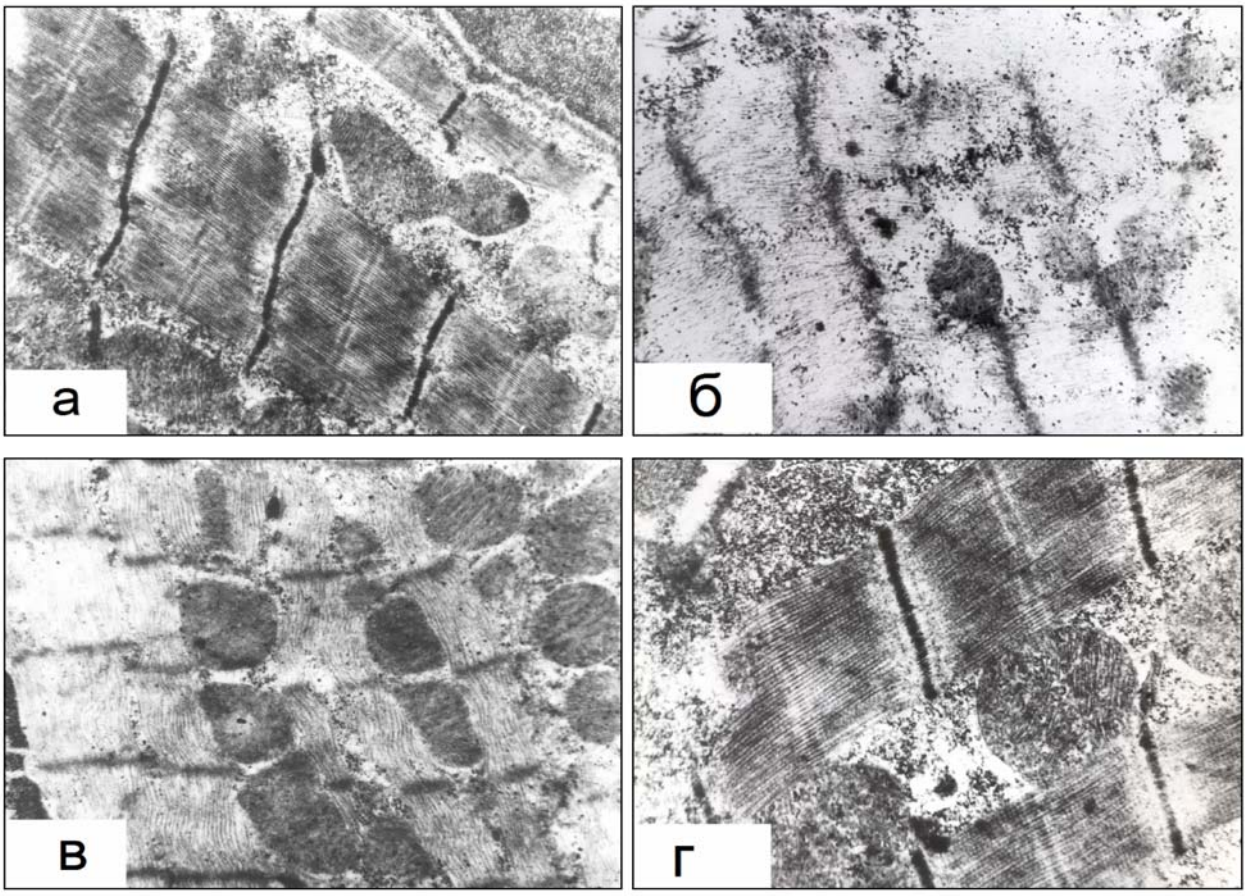

Рис. Ультраструктура кардиомиоцитов и локализация кальция в субклеточных структурах миоцитов сердца:
а — ультраструктура кардиомиоцита крыс в норме. I группа. Ув. ×14000;
б — ультраструктура участка кардиомиоцита крыс при ФАКМП; аккумуляция крупных гранул кальция в митохондриях и миофибриллах. II группа. Ув. ×25000;
г — ультраструктура кардиомиоцита с ФАКМП при применении ОГА; локализация кальциевых депозитов преимущественно в области I-дисков миофибрилл; снижение количества кальция по сравнению с контрольной патологией. III группа. Ув. ×15000.

Таблица

Число пересечений кривых тест-сетки с гранулами осадка на мкм^2 (n=8-9)

Исследуемые группы животных	Содержание кальция, усл. ед.	
	Митохондрии	Миофибриллы
Интактные (без патологии) животные	7±2	0
Контрольная патология (животные с ФАКМП)	37±8 p<0,001	7±1 p<0,001
Животные с ФАКМП + оксаглюкамин	18±4 p<0,001; p_1<0,05	6±2 p<0,001; p_1>0,05
Животные с ФАКМП + глюкозамина гидрохлорид	9±2 p_1<0,001	3±1 p_1<0,05

Примечание. p – достоверность различий к интактному контролю, p_1 – достоверность различий к контрольной патологии

выражалось в умеренном снижении количества гранул осадка пироантимоната кальция по сравнению с животными группы контрольной патологии (рис., в).

Применение ГА·HCl на фоне экспериментальной ФАКМП у крыс (IV группа) наиболее выражено снижало количество гранул осадка пироантимоната кальция в кардиомиоцитах. В миоцитах сердца животных данной группы происходит практически полная нормализация содержания кальция. В митохондриях отмечались лишь отдельные мелкие гранулы осадка пироантимоната кальция (рис., г). Мышечные волокна при этом имели классический вид, без пересокращений и других признаков дезорганизации клеточных и субклеточных структур.

Количество осадка пироантимоната кальция определялось нами по числу пересечений кривых тест-сетки с гранулами осадка на мкм^2. Метрируемые данные по концентрации зерен осадка пироантимоната кальция представлены в таблице.

В норме кальций в клетках сердца практически не определяется. Незначительное количество мелких гранул пироантимоната кальция отмечается только в митохондриях. Обусловлено это способностью митохондрий аккумулировать Ca^{2+}, так как они являются буферной системой, регулирующей концентрацию свободного иона в клетках [9]. Однако при ФАКМП наблюдается перегрузка митохондрий Ca^{2+}, при этом количество гранул пироантимоната кальция увеличивается в 5 раз по сравнению с нормой (таблица). Таким образом, достижение митохондриями предела аккумулирования ионов кальция может служить причиной возникновения Ca^{2+}-индуцированной патологии кардиомиоцитов и миокарда в целом. Одной из причин нарушения митохондриального транспорта кальция является дефицит макроэргов [9,12]. Значительное увеличение количества Ca^{2+} в миофибриллах приводит к их сокращению и возможному развитию контрактур, что отрицательно сказывается на функциональной активности миокарда. Под влиянием избытка кальция активизируется фосфолипазный механизм деструкции мембран, приводящий к нарушению их барьерной функции и повышению проницаемости [10]. Это способствует поступлению в клетки гидрофильных катионов — натрия и кальция, с последующим развитием внутриклеточного отека.

Под влиянием ОГА происходило статистически значимое (p_1<0,05) снижение количества кальция в митохондриях (почти в 2 раза), но количество гранул осадка солей кальция оставалось, тем не менее, на довольно высоком уровне. Умеренное снижение содержания гранул пироантимоната кальция в митохондриях у крыс с ФАКМП, получавших ОГА, по сравнению с группой контрольной патологии (p_1>0,05) обусловлено, вероятно, наличием у оксаглюкамина мембраностабилизирующего действия.

Использование ГАЧНCl оказалось эффективным средством снижения концентрации Ca^{2+} в кардиомиоцитах, так как при его применении в условиях АФКМП содержание кальция в клетке соответствует норме.

Распределение Ca^{2+} в кардиомиоцитах крыс IV группы отличалось от наблюдаемого у животных с ФАКМП. Количество кальция в канальцах саркоплазматического ретикулума и в подсарколеммальной области приближалось к исходному уровню. В миофибриллах кальций распределялся не диффузно, а преимущественно в области изотропных дисков, что соответствовало контролю (рис., г). Накопление Ca^{2+} митохондриями не было статистически значимым, что косвенно указывало на сохранение энергообразующей функции органелл. Обусловлено это тем, что процесс поглощения и удержания Ca^{2+} сопровождается расходованием энергии переноса электронов, что приводит к угнетению окислительного фосфорилирования,

снижению синтеза АТФ [8]. Отсутствие признаков кальциевой перегрузки кардиомиоцитов при использовании ГАЧНСl можно объяснить его мембраностабилизирующей активностью. Вероятно, таким образом, реализуется пластическая и транспортная функция D-(+)-ГА [1,6].

Выводы

1. Развитие кардиопатии, индуцированной сочетанным введением фуразолидона и этилового алкоголя, сопровождается нарушением поступления ионов кальция в кардиомиоциты и процессов распределения кальция в них.

2. Оксаглюкамин неоднозначно влияет на процесс распределения ионов кальция в кардиомиоцитах при ФАКМП, что требует дальнейшего изучения механизмов его кардиопротекции.

3. Глюкозамина гидрохлорид нормализует процессы поступления и распределения кальция в субклеточных структурах кардиомиоцитов при ФАКМП, что является составляющей его кардиопротекторного действия.

Перспективы дальнейших исследований

Перспективным представляется изучение морфологических признаков кардиопротекторного действия глюкозамина гидрохлорида и глюкозиламмониевой соли этилового эфира 4-карбэтоксиоксанилоилгидразида щавелевой кислоты на модели фуразолидоново-алкогольного поражения миокарда с целью уточнения механизмов их кардиопротекции.

Литература. 1. *Зупанец И.А.* Экспериментальное обоснование применения корректоров метаболизма соединительной ткани в патогенетической терапии кардиопатий/И.А. Зупанец, А.Н. Семенов // Клінічна фармація. -2000. –Т.4, №4. –С. 73. 2. *Ивахненко А.К.* Хроническая фуразолидоново-алкогольная кардиомиопатия у крыс в эксперименте / А.К. Ивахненко, Н.Д. Бунятян, Л.В. Яковлева //Сб. трудов межд. науч.-практич. семинара по созданию и апробации новых лекарственных средств «Оптимизация создания лекарственных препаратов», 19-20 мая 1999 г. – Белгород, 1999. – С. 98-105. 3. *Непомнящих Л.М.* Альтеративная недостаточность мышечных клеток сердца при метаболических и ишемических повреждениях / Л.М. Непомнящих. — М., 1998. — 111 с. 4. *Пальцев М.А.* Патологическая анатомия / М.А.Пальцев, Н.М.Аничков – М.: Медицина, 2001. – 944 с. 5. *Розенберг В.Д.* Морфологические методы исследования кардиомиопатий: Метод. реком. / В.Д. Розенберг, Л.М. Непомнящих. — Новосибирск, 1998. — 51 с. 6. *Глюкозамин.* Распространение в природе, метаболизирование, физико-химические свойства и биологическая активность / В.Д. Яременко, С.Г. Исаев, А.И. Павлий [и др.]. – Х., 1996. – 34 с. – Рус. – Деп. в ГНТБ Украины 22.01.96, № 349-Ук 96. 7. *Bonow R.O.* The hibernating myocardium identification of viable myocardium in patients with coronary artery disease and chronic left ventricular dysfunction. In: «New Paradigms of Coronary Artery Disease». Eds. G. Heusch, R. Schulz. Springer 1996.-P.50-52. 8. *Fallavollita J.A.* Myocyte apoptosis and reduced SR gene expression precede the transition from chronically stunned to hibernating myocardium / J.A.Fallavollita, H.Lim, J.M.Canty// J. Mol. Cell Cardiol. 2001;33:1937-1944. 9. *Heart disease*: a textbook of cardiovascular medicine / Ed. E. Braunwald. – 6-th Ed. – Philadelphia: Sounders, 2001. - 876 p. 10.*Heusch G.* Features of short-term myocardial hibernation / G.Heusch, R.Schulz // Mol. Cell Biochem.-1998. Vol.186:1-2.-P.185-193. 11.*Ihara M.* High cardiac angiotensin-11-forming activity in infracted and non-infarcted human myocardium / M.Ihara, H.Urata, K.Shirai [et al.] //. Cardiology 2000.Vol.94.-P.247-261. 12.*Josephson M.E.* Clinical cardiac electrophysiology: techniques and interpretations / M.E.Josephson // Philadelphia, 2002. – 679 p.

ВПЛИВ ПОХІДНИХ D-(+)-ГЛЮКОЗАМІНУ НА ВМІСТ І РОЗПОДІЛ ІОНІВ КАЛЬЦІЮ В СУБКЛІТИННИХ СТРУКТУРАХ КАРДІОМІОЦИТІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ КАРДІОПАТІЇ

І. А. Зупанець, А. М. Семенов

Резюме. Проведено електронно-гістохімічне дослідження впливу глюкозаміну гідрохлориду та глюкозиламонієвої солі етилового ефіру 4- карбетоксиоксанілоілгідразиду щавлевої кислоти на баланс іонів кальцію в міокарді білих щурів при фуразолідоново-алкогольній кардіоміопатії. Показано, що глюкозаміну гідрохлорид перевершує глюкозиламонієву сіль етилового ефіру 4- карбетоксиоксанілоілгідразиду щавлевої кислоти за ступенем обмеження надходження іонів кальцію в міоцити серця та перерозподіл кальцію в субклітинних структурах кардіоміоцитів. Кардіопротекторна дія глюкозаміну гідрохлориду пов'язана з нормалізацією кальцієвого гомеостазу кардіоміоцитів, що опосередковує захист міокарда від ушкодження.

Ключові слова: електронна мікроскопія, фуразолідоново-алкогольна кардіопатія, D-(+)-глюкозамін, кардіопротекторна дія.

INFLUENCE OF D-(+)-GLUCOSAMINE DERIVATIVES ON THE CONTENTS AND DISTRIBUTION OF CALCIUM IONS IN SUBCELLULAR STRUCTURES OF CARDIAC HYSTIOCYTES AT EXPERIMENTAL CARDIOMYOPATHY

I. A. Zupanets, A. M. Semenov

Abstract. It has been carried out the electronic-histochemical research of the effect of glucosamine hydrochloride and glucosylammonic salt of ethyl ether of the 4-carbetoxyoxamoilhydrazid of the oxalic acid on the balance of calcium ions in the myocardium of albino rats in case of furazolidon-alcoholic cardiomyopathy. It has been shown, that glucosamine hydrochloride surpasses the glucosylammonic salt of ethyl ether of the 4-carbetoxyoxamoilhydrazid of the oxalic acid as far as degree of restring the ingress of calcium ions into the cardiac myocytes and the redistribution of calcium in the subcellular structures of cardiac hystiocytes is concerned. The cardioprotective action of glucosamine hydrochloride is connected with the normalization of calcium homeostasis of cardiac hystiocytes, mediating the protection of the myocardium from damage.

Key words: electron-microscopy, furazolidon-alcoholic cardiomyopathy, D-(+)-glucosamine, cardioprotective action.

National University of Pharmacy (Kharkiv)

Clin. and experim. pathol.- 2010.- Vol.9, №1 (31).-P.20-23.

Надійшла до редакції 25.02.2010
Рецензент – проф. І. С. Давиденко
© И. А. Зупанец, А. Н. Семенов, 2010

УДК 612.017.1:616.34-008.87

Л. В. Івасюк
В. П. Пішак

Буковинський державний медичний університет, м.Чернівці

ХАРАКТЕРИСТИКА ВПЛИВУ ЕНДОТОКСИНІВ ГРАМНЕГАТИВНОЇ ТА ГРАМПОЗИТИВНОЇ МІКРОФЛОРИ НА ВМІСТ ЦИТОКІНІВ У СКЛИСТОМУ ТІЛІ ОКА КРОЛИКІВ ІЗ ПРОНИКНИМ ПОРАНЕННЯМ СКЛЕРИ

***Ключові слова**: ока, травма, ендотоксини, цитокіни.*

***Резюме.** У кроликів за внутрішньочного уведення ендотоксину грам-негативної мікрофлори у склистому тілі різко зростає вміст прозапальних IL-1β та TNF-α, що за відсутністю змін з боку γ-INF супроводжується майже триразовим збільшенням кількості TGF-β1. Водночас інтравітреальне уведення ендотоксину грам-позитивної мікро-флори призводить до помірного підвищення вмісту в склистому тілі IL-1β і TNF-α та значно збільшує рівень γ-INF на тлі сталого вмісту TGF-β1.*

Вступ

Дослідження біології ендотоксинів і патофізіології ендотоксинемії ознаменувалися відкриттям ролі цитокінів у реалізації ефектів ліпополісахаридів. Встановлено, що ендотоксин у здорових волонтерів збільшує вміст у крові інтерлейкіну (IL)-1β, фактора некрозу пухлин (TNF) α та IL-6 [4]. Відмічено, що активація протеолізу при сепсисі опосередкована IL-6 [6]. Ліпід А впливає на сироватковий рівень розчинних рецепторів IL-2 [5], діє на ЦНС через індукцію синтезу IL-1β, підвищує концентрацію в плазмі крові IL-1β, ФНПα, IL-6, IL-8, IL-10 та IL-12 за септичних станів [3], дозозалежно стимулює синтез та секрецію IL-2 та IL-4 клітинами селезінки, брижових лімфовузлів і пеєрових бляшок [1]. Відомо, що під впливом ендотоксинів розвивається клітинна інфільтрація тканин ока, що призводить до увеїту на тлі підвищення інтраокулярного вмісту інтерлейкіну-1β, простагландину E_2 та лейкотрієну B_4. Простагландин E_2 стимулює продукцію ендотеліального фактора росту і фактора росту фібробластів, що викликає інтраокулярний фіброз та може призвести до утворення шварт у склоподібному тілі з тракційним відшаруванням сітківки [2].

Водночас наведені вище результати досліджень стосуються внутрішньоочних ефектів ліпополісахариду грамнегативної мікрофлори, тоді як вплив ендотоксинів грампозитивної мікрофлори, зокрема на локальний вміст цитокінів у травмованому оці практично не вивчений.

Мета дослідження

З'ясувати особливості генерації про- і протизапальних цитокінів у тканинах ока при локальному інтраокулярному уведенні ендотоксинів грамнегативної і грампозитивної мікрофлори.

Матеріал і методи

У роботі використаний 31 кролик породи Шиншила з масою тіла від 2,5 до 3,0 кг. Моделювання травми ока проводили під місцевою анестезією (ретробульбарне уведення 1,5 мл 2% розчину новокаїну з дворазовою інстиляцією в кон'юнктивальну порожнину 0,25% розчину дикаїну). Проникну травму склери виконували за асептичних умов скороленим лезом бритви фіксоване лезотримачем. Формували лінійний розріз довжиною 4 мм. У склисте тіло уводили 10 нг ендотоксину Salmonella typhimurium або 10 нг ендотоксину грампозитивної мікрофлори-глюкозоамінілмурамілдипептиду. Через 24 години виконували енуклеацію травмованого ока. Перед початком операції виконували ретробульбарну анестезію 2% розчином новокаїну (2 мл) та інстилювали в кон'юктивальну порожнину 0,25% розчин дикаїну. Енуклейовані очі негайно заморожували в рідкому азоті.

Визначення вмісту цитокінів проводили в склистому тілі. Екстракцію цитокінів проводили на мікроколонках C_2 Amprep™ (Велика Британія) з реєстрацією показників світлопоглинання на рідері "Уніплан-М" (Росія) за допомогою наборів

© *Л. В. Івасюк, В. П. Пішак, 2010*

реагентів "ProCon IL-1β" для визначення інтерлейкіну-1β (Росія) та "ProCon TNFα" (ООО "Протеиновый контур", Росія) для визначення фактора некрозу пухлин α, а також "Human IFNγ ELISA kit" (DiaClone, Франція) для визначення інтерферону- γ. Рівень в плазмі крові трансформувального фактора росту β_1 визначали методом імуноферментного аналізу реактивами фірми "R&D Systems. Quantikine ™ - TGFβ_1" (США).

Результати досліджень опрацьовували методами варіаційного статистичного аналізу з визначенням критерію Стьюдента за програмою "Biostat" на PC PENTIUM II.

Експерименти проведені з дотриманням Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986).

Обговорення результатів дослідження

При проникній травмі склери вміст інтерлейкіну-1β (у контролі - 41,3±5,8, при травмі - 55,7±8,3 пг/1 г тканини; p>0,1; n=17), фактора некрозу пухлин α (відповідно 39,2±4,9 та 47,6±6,4 пг/1 г тканини; p>0,3; n=17), γ-інтерферону (відповідно 112,9±7,6 та 123,9±10,7 пг/1 г тканини; p>0,4; n=17) і трансформувального фактора росту β1 (відповідно 204,5±12,1 та 196,2±6,4 нг/1 г тканини; p>0,6; n=17) достовірних змін не зазнавав.

За умов інтравітреального уведення ендотоксину грамнегативної мікрофлори проникна травма склери характеризувалася різким підвищенням рівня у склистому тілі IL-1β (392,2±41,5 пг/1 г тканини; p<0,001; n=17) і вмісту TNF-α (280,6±30,8 пг/1 г тканини; p<0,001; n=17), які перевищували контрольні показники відповідно у 9 і 7 разів та були більшими ніж при неускладненій проникній травмі склери відповідно у 7 і 6 разів. Водночас кількість γ-INF у склистому тілі травмованого ока не змінювалася (106,4±12,0 пг/1 г тканини; p>0,2; n=17), тоді як вміст TGF-β1 суттєво зростав й переважав контроль (n=17) і показники у тварин з не ускладненою травмою ока (n=14) відповідно у 2,7 і 2,8 раза (549,8±53,2 пг/1 г тканини; p<0,001).

При проникній травмі склери з уведенням ендотоксину грампозитивної мікрофлори в склисте тіло вміст в останньому IL-1β збільшувався відносно контролю на 80% (74,2±8,0 пг/1 г тканини; p<0,01; n=17), не відрізнявся від такого у тварин з не ускладненою травмою ока (p>0,1; n=14) і був у 5 разів меншим, ніж у кроликів, яким за умов поранення склери в склисте тіло уводили ендотоксин грамнегативної мікрофлори (p<0,001; n=14).

Рівень TNF-α під впливом ендотоксину грампозитивної мікрофлори підвищувався на 45% (56,9±6,3 пг/1 г тканини; p<0,05; n=17), не відрізнявся від показників у тварин з не ускладненною травмою склери (p>0,3; n=14) і був майже в 5 разів нижчим за такий у кроликів, яким у склисте тіло уводили ендотоксин грамнегативної мікрофлори (p<0,001; n=14).

Після інтравітреального уведення ендотоксину грампозитивної мікрофлори в склистому тілі травмованого ока значно збільшувалася кількість γ-INF (419,1±30,8 пг/1 г тканини): його рівень перевищував контроль у 3,7 раза (p<0,001; n=17) та був відповідно в 3,4 і 3,9 раза більшим, ніж у тварин з неускладненною травмою склери (p<0,001; n=14) й у кроликів, яким уводили ендотоксин грамнегативної мікрофлори (p<0,001; n=14).

TGF-β1, навпаки, відносно контролю не змінювався (236,1±25,6 пг/1 г тканини; p>0,2; n=17), не відрізнявся від показників у кроликів з не ускладненою травмою склери (p>0,1; n=14) і був на 57,1% меншим, ніж у тварин, що отримували інтравітреальну ін'єкцію ендотоксину грамнегативної мікрофлори (p<0,001; n=14).

Таким чином, зміни вмісту цитокінів у склистому тілі травмованого ока суттєво відрізняються (рис.): під впливом ендотоксину грамнегативної мікрофлори різко зростає вміст прозапальних IL-1β та TNF-α, що за відсутністю змін γ-INF супроводжується майже триразовим збільшенням імуносупресивного TGF-β1, тоді як інтравітреальне уведення ендотоксину грампозитивної мікрофлори призводить лише до помірного підвищення вмісту в склистому тілі IL-1β та TNF-α проте значно збільшує рівень γ-INF на тлі сталого вмісту TGF-β1.

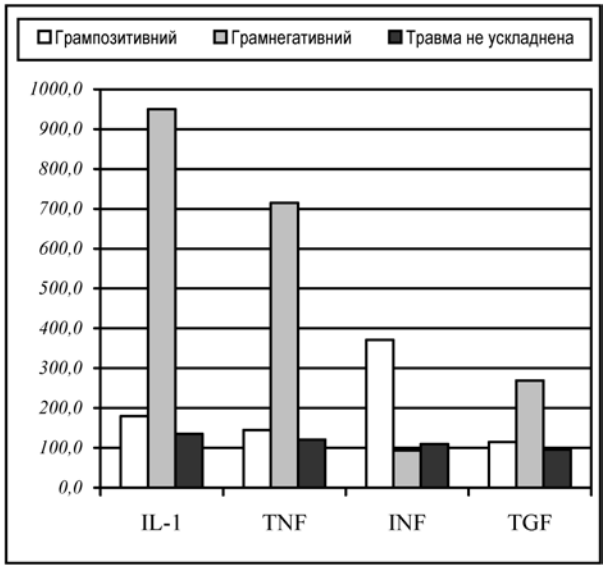

Рис. Вплив ендотоксинів грамнегативної і грампозитивної мікрофлори на вміст цитокінів у склистому тілі при проникній травмі склери (у % від контролю).

Отримані дані узгоджуються з даними літератури про результати системного уведення ендотоксину грамнегативної мікрофлори, коли спостерігається підвищення тканинної експресію мРНК TNF-α, збільшення накопичення TNF-α у печінці й селезінці та його рівня у сироватці крові. Концентрація IL-1β залишається низькою у плазмі крові людей з множинними тяжкими травмами, тоді як вивільнення TNF-α мононуклеарами крові, стимульованими ліпополісахаридом, значно збільшується [1].

Отже, в разі інтравітреального уведення ендотоксину грамнегативної мікрофлори формується потужний прозапальний цитокіновий потенціал, тоді як за локальної дії ендотоксину грампозитивної мікрофлори в склистому тілі переважає генерація інтерферону-γ.

Висновки

1. У кроликів за внутрішньочного уведення ендотоксину грамнегативної мікрофлори у склистому тілі різко зростає вміст прозапальних IL-1β та TNF-α , що за відсутністю змін γ-INF супроводжується майже триразовим збільшенням кількості TGF-β1.

2. Інтравітреальне уведення ендотоксину грампозитивної мікрофлори призводить до помірного підвищення вмісту в склистому тілі IL-1β і TNF-α та значно збільшує рівень γ-INF на тлі сталого вмісту TGF-β1.

Перспективи подальших досліджень

Перспективним вважаємо вивчення та розробку патогенетично обгрунтованих способів корекції інтраокулярного запалення різного генезу за наявності проникного поранення склери.

Література. 1.*Васильева Г.И.* Цитокины – общая система гомеостатической регуляции клеточных функций / Г.И Васильева., А.И. Иванова, С.Ю. Тюкавкина // Цитология - 2001.- Т.43, №12 С 101. 2.*Пенішкевич Я.І.* Зміни фібринолізу у кроликів з проникаючою травмою рогівки, ускладненою гіфемою: вплив простогландинів та інгібіторів їх синтезу/ Я.І.Пенішкевич //Офтальмол. ж. – 2002.-№3.- С.44-48. 3.*Boelen A*. Induced illness in interleukin-6 (IL-6) knock-out mice: A causal role of IL-6 in the development of the low 3,5,3'-triiodothyronine syndrome/ A. Boelen, M.A.Maas, C.W. Lowik // Endocrinology. - 2004. - V.137, № 12. - P.5250-5254. 4.*De Rijk R.*, Exercise and circadian rhythm-induced variations in plasma cortisol differentially regulate interleukin-1b (IL-1b), IL-6, and tumor necrosis factor-a (TNFa) production in humans: High sensitivity of TNFa and resistance of IL-6./ R. De Rijk, D. Michelson, B. Karp // J. Clin. Endocrinol. and Metab. - 2005. - V.82, № 7. - P.2182-2191. 5.*Quantitative* assessmet of the solu-ble Interleukin-2 receptor in haemodialysed and kidney translplant patients/ [J. Hokl, J. Cemy, P. Nemec [et al]. // Scr. Med. - 2004. - V.69, № 3-4. - P.125-128. 6.*Sepsis* in mice stimulates muscle proteolysis in the absence of IL-6/ [A.Williams, J.J. Wang, L.S. Wang [et al.] // Amer. J. Physiol. - 2003. - V.275, № 6, Pt. 2. - P.1983-1991.

ХАРАКТЕРИСТИКА ВЛИЯНИЯ ЭНДОТОКСИНОВ ГРАММОТРИЦАТЕЛЬНОЙ И ГРАММПОЛОЖИТЕЛЬНОЙ МИКРОФЛОРЫ НА СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ В СТЕКЛОВИДНОМ ТЕЛЕ ГЛАЗА КРОЛИКОВ С ПРОНИКАЮЩИМ РАНЕНИЕМ СКЛЕРЫ

Л. В. Ивасюк, В. П. Пишак

Резюме. У кроликов при внутриглазном введении эндотоксина граммотрицательной микрофлоры в стекловидном теле резко возрастает содержание провоспалительных IL-1β и TNF-α, что на фоне отсутствия изменений со стороны γ-INF сопровождается почти трехкратным увеличением количества TGF-β1. В то же время, интравитреальное введение эндотоксина граммположительной микрофлоры приводит к умеренному повышению содержания в стекловидном теле IL-1β и TNF-α, а также значительному увеличению уровня γ-INF на фоне стабильного содержания TGF-β1.

Ключевые слова: глаз, травма, эндотоксины, цитокины.

A CHARACTERERISTIC OF THE EFFECT OF ENDOTOXINS OF GRAMNEGATIVE AND GRAMPOSITIVE MICROFLORA ON THE CONTENT OF CYTOKINES IN THE VITREOUS BODY OF THE EYE OF RABBITS WITH A PENETRATING WOUND OF THE SCLERA

L.V. Ivasiuk, V. P. Pishak

Abstract. The content of anti-inflammatory IL-1β and TNF–α sharply elevates in the rabbit vitreous body after an intraocular introduction of the endotoxin of gramnegative microflora that is amount of TGF–β1 againt a background of the absence of changes on the part of γ-INF. At the same time, an intravitreous administration of the endotoxins of gramnegative microflora results in a moderate elevation of the content in the vitreous body of IL-1β and TNF–α and increases considerably the level of γ–INF with an underlying permanent content of TGF–β1

Key words: eye, injury, endotoxin, cytokines

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2010.- Vol.9, №1 (31).-P.24-26.

Надійшла до редакції 25.02.2010
Рецензент – проф. Ю. Є. Роговий
© Л. В. Івасюк, В. П. Пішак, 2010

УДК 616.8:612.017.2

І. Г. Кушнір

Чернівецький національний університет ім. Ю. Федьковича

ВПЛИВ СЕРОТОНІНУ НА ЕКСКРЕТОРНУ ФУНКЦІЮ НИРОК ЗА УМОВ ЗМІНЕНОЇ ФОТОПЕРІОДИЧНОСТІ

Ключові слова: *циркадіанний ритм, постійна темрява і постійне освітлення, серотонін*

Резюме. *В експериментах на щурах показано, що утримання тварин за умов постійного освітлення викликає депресію показників екскреторної функції нирок і згладжування циркадіанного ритму. Утримання тварин за умов постійної темряви мало впливало на функцію нирок, а циркадіанний ритм зберігався. Екзогенний серотонін за умов постійного освітлення чітко активує екскреторну функцію нирок, за умов постійної темряви в денні години даний біоамін пригнічував, а в нічні години активував екскреторні процеси в нирці.*

Вступ

Серотонін (5-пдрокситриптамін) відноситься до біогенних амінів із широким спектром біологічної дії. В останні роки серотоніну відводиться особлива роль у регуляції біологічних функцій, зокрема циркадіанного ритму [8, 12, 14]. Показано, що пік концентрації серотоніну в супрахіазматичних ядрах (СХЯ) переднього гіпоталамуса сягав у середині світлової фази, а його мінімальна концентрація констатована в середині темнової фази добового циклу [8]. Утримання тварин за умов постійного освітлення супроводжувалося транзиторним підвищенням рівня серотоніну в гіпоталамусі. У той же час показано, що серотонін проявляв свій вплив на активність нейронів в СХЯ не безпосередньо, а через дорзальне ядро шва [12]. Зважаючи на дані літератури про те, що екскреторна функція нирок має чітку ритмічну впродовж доби періодичність [13], і що її можна розглядати як біологічну тест-систему, яка віддзеркалює характер циркадіанного ритму [6], а також беручи до уваги дані літератури про нефротропні ефекти серотоніну [3], нами сформульована робоча гіпотеза про регуляцію серотоніном функціонального стану нейронів СХЯ і пов'язаною з цим зміною циркадіанного ритму екскреторної функції нирок.

Мета дослідження

Вивчити характер циркадіанного ритму екскреторної функції нирок за умов зміненої фотоперіодичності та уведенні на цьому фоні екзогенного серотоніну.

Матеріал і методи

Дослідження виконані на 79 білих щурах-самцях лінії Wistar масою 150-180 г. За 10 днів до та впродовж терміну проведення експериментів тварин утримували на стабільному харчовому режимі з вільним доступом до 1% розчину натрію хлориду на водопровідній воді для компенсації низьконатрієвого раціону [2]. Експерименти на щурах проводили відповідно до «Загальних принципів експериментів на тваринах», схвалених на Національному конгресі з біоетики (Київ, Україна, 2001) та узгоджених з положенням Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей [9].

Утримання тварин за умов постійної темряви або постійного освітлення (500 лк*)* здійснювали в спеціальних боксах. Серотонін-креатинін-сульфат вводили внутршньочеревно в дозі 5 мг/кг маси о 9^{00} та 21^{00}. Для дослідження екскреторної функції нирок тварин відсаджували в спеціальні обмінні клітки для збору спонтанного діурезу впродовж 3 годин в середині «суб'єктивного» дня (11^{00}-14^{00}) та в середині «суб'єктивної» ночі (23^{00}-2^{00}). У сечі визначали екскрецію ендогенного креатиніну, як міру швидкості клубочкової фільтрації по Фоліну з пікриновою кислотою в модифікації З. Віктора [1]. Концентрацію іонів натрію в сечі визначали потенціометричним іономіром «1-160-М» іонселективним електродом порівняння ЕВМ-1-М-3. Екскрецію титрованих кислот і амонію досліджували за методикою С.І. Рябова [7]. Цифровий матеріал підданий статистичній обробці з визначенням t-критерію Стьюдента.

Обговорення результатів дослідження

Результати експериментальних досліджень наведені в табл. 1 і 2. Порівнюючи показники екскреторної функції нирок в денні і нічні години у інтактних тварин, яких утримували при по-

© І. Г. Кушнір, 2010

Таблиця 1

Вплив екзогенного серотоніну на показники екскреторної функції нирок білих щурів в середині «суб'єктивних» дня або ночі за умов постійного освітлення (M±m)

Характер експерименту / Досліджувані показники		Години дослідження 11^{00}-14^{00}		Години дослідження 23^{00}-2^{00}	
		Інтактні тварини n - 10	Уведення серотоніну n - 5	Інтактні тварини n - 10	Уведення серотоніну n - 15
Діурез мл/год		0,12±0,01	0,40±0,04*	0,17±0,01	1,04±0,24*
Екскреція	Ендогенного креатиніну (мкМоль/год)	0,83±0,04	1,66±0,14*	0,93±0,08	3,68±0,36*
	Іонів натрію (мкМоль/год)	5,2±0,43	13,5±1,99*	5,3±0,59	24,6±1,79*
	Титрованих кислот (мкМоль/год)	16,6±1,16	22,8±1,40*	14,8±1,25	28,0±1,60*
	Амонію (мкМоль/год)	18,2±1,61	32,6±1,80*	19,2±2,09	45,8±4,30*

Примітка. * - ступінь вірогідної різниці ($p<0,05$) у порівнянні з інтактними тваринами.

Таблиця 2

Вплив екзогенного серотоніну на показники екскреторної функції нирок білих щурів в середині «суб'єктивних» дня або ночі за умов постійної темряви (M±m)

Характер експерименту / Досліджувані показники		Години дослідження 11^{00}-14^{00}		Години дослідження 23^{00}-2^{00}	
		Інтактні тварини n - 10	Уведення серотоніну n - 15	Інтактні тварини n - 10	Уведення серотоніну n - 15
Діурез мл/год		0,20±0,02	0,26±0,04	0,26±0,02	0,77±0,10*
Екскреція	Ендогенного креатиніну (мкМоль/год)	2,54±0,17	1,43±0,13*	2,75±0,24	2,91±0,15
	Іонів натрію (мкМоль/год)	7,9±0,74	7,5±2,1	10,7±0,81	20,7±1,85*
	Титрованих кислот (мкМоль/год)	19,2±1,92	14,9±1,3*	23,7±2,00	30,4±2,93*
	Амонію (мкМоль/год)	20,5±2,06	21,4±2,1	25,1±2,35	41,0±3,44*

Примітка. * - ступінь вірогідної різниці ($p<0,05$) у порівнянні з інтактними тваринами.

стійному освітленні або постійній темряві чітко констатовано, що тривале освітлення проявляє депресивну дію на функціональний стан нефрону, згладжуючи різницю між показниками функції нирок в середині «суб'єктивного» дня і «суб'єктивної» ночі. У тварин, що утримувались при постійній темряві екскреторна функція порушувалася меншою мірою, а характерна циркадіанна відмінність зберігалася, що нами констатовано раніше [4, 5]. Уведення екзогенного серотоніну в середині «суб'єктивного» дня як у тварин, що утримувалися при постійному освітленні, так і у тварин за умов тривалої темряви супроводжувалися неоднозначними ефектами: за умов постійної темряви в середині «суб'єктивного» дня серотонін проявляв депресивну дію на функцію нирок: знижувалась екскреція ендогенного креатиніну та кислих фосфатів, а в середині «суб'єктивної» ночі при постійній темряві екскреторна функція нирок підвищувалась. Нефротропна дія серотону в середині «суб'єктивного» дня і «суб'єктивної» ночі була чітка і однонаправлена: діурез, екскреція ендогенного креатиніну і показники ацидогенезу в нефроні були статистично вищими.

Наявність циркадіанних відмінностей в ефектах серотоніну на функціональну активність нефрону може знайти своє логічне пояснення, виходячи із даних літератури, про те, що в нирці присутні 5-HT_1 і 5-HT_2 рецептори. Активація 5-HT_1 серотонінових рецепторів приводить до зниження ниркового кровотоку, падіння швидкості гломерулярної фільтрації, аж до анурії. Якщо в нирці активуються 5-HT_2 серотонінові рецептори, то нейтралізується вазоконстрикторна дія серотоніну, а покращення гемодинамічних параметрів суттєво стимулює функціональну активність не-

фрону. Крім того, нефротропна дія серотоніну може супроводжуватися здатністю даного біоаміну підвищувати рівень кортикостероїдів [11] і стимулювати амоніогенез в нирці [10].

Висновки

1. Утримання тварин за умов постійного освітлення викликає значну депресію показників екскреторної функції нирок як в денні, так і в нічні години, на тлі згладжування циркадіанного ритму.

2. За умов тривалої темряви екскреторна функція нирок порушується мало, циркадіанний ритм зберігається.

3. Екзогенний серотонін при постійній темряві викликає у тварин у денні години, депресію, а в нічні – активацію екскреторної функції нирок, а при постійному освітленні даний біоамін як в денні, так і в нічні години стимулював функціональний стан нефрону.

Перспективи подальших досліджень

Чітка нефротропна дія серотоніну на функціональний стан нирок свідчить про його можливу роль як регулятора циркадіанного ритму. Зважаючи на те, що екзогенний серотонін не проникає через гематоенцефалічний бар'єр, інтерес представляє дослідження ефектів селективного підвищення рівня данного біоаміна в структурах мозку на характер циркадіанного ритму функції нирок.

Література. 1. *Виктор З.* Клиническая нефрология / З. Виктор - Варшава: ПГМИ. - 1968. - 344 с. 2. *Кушнір І. Г.* Вплив натрієвого раціону на параметри хроноритмів екскреторної діяльності нирок / Ірина Георгіївна Кушнір // Бук. мед. вісник. - 2003. - Т. 7. , № 3. - С. 118-119. 3. *Кушнір І. Г.* Вплив екзогенного серотоніна на циркадіанний ритм екскреторної діяльності нирки за умов звичайного освітлення / І. Г. Кушнір, Г. І. Кокощук // Вісник наукових досліджень Чернівецького національного університету. - Вип. 373. - Біологія. - 2008. - С. 82-86. 4. *Кокощук І.Г.* Вплив постійного освітлення на циркадіанний ритм екскреторної діяльності нирки білих щурів / І. Г. Кушнір, Г. І. Кокощук // Доповіді НАНУ. - 2005. - № 3. - С. 186-188. 5. *Кушнір І.Г.* Вплив постійної темряви на показники циркадіанного ритму екскреторної функції нирок білих щурів / І.Г. Кушнір, Г. І. Кокощук // Фізіологічний журнал НАНУ. - 2005. - Т. 51, № 1. - с. 84-87. 6. *Кушнір І. Г.* Спосіб діагностики біологічних ритмів функціональної діяльності нирки в експерименті / І. Г. Кушнір, Г. 1. Кокощук // Патент на корисну модель України UA № 670716 A61B17/00 від 15.06.2004. Бюлл. № 6. 7. *Рябов С.И.* Диагностика болезней почек / С.И. Рябов, Ю.В. Наточин, Б.Б. Бондаренко - Л.: Медицина, 1979. - 255 с. 8. *Cagampang F. R.* Diurnal and circadian changes of serotonin in the suprachiasmatic nuclei: regulation by light and an endogenous pacemaker / F. R. Cagampang, S. T. Inouye // Brain Res. – 1994. - Vol. 639. - N 1. - P. 175-179. 9. *European convention* for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes/ Counsil. of Europe. Strassburg. - 1986. - N 123.-52 p. 10. *Fleck C.* Regulation of renal aminoacid (AA) transport by hormones, drugs and xenobiotics - a rewiev / C. Fleck, M. Schwertfeger, P.M. Taylor // Amino Acids. - 2003. - V. 24. - N 4. - P. 347-374. 11. *Fuller R. W.* Serotonin receptors involved in regulation of pituitary-adrenocortical function in rats / R. W. Fuller // Behav. Brain. Res. -1995. - V. 73. - N 1-2. - P. 215-219. 12. *Mintz E. M.* Serotonergic regulation of circadian rhythms in Syrian hamsters / E. M. Mintz, C F. Gillespie, C L. Marvel [et al.] // Neuroscience. -1997. -Vol. 79. -Issue 2. - P. 563-569. 13. Circadian rhythms of renal hemodynamics in unanesthetized, unrestrained rats / [M. Pons, J. Tranchot, B. L'Azou, J. Cambar]// Chronobiol. Int. - 1994. - Vol. 11. – N 5. - P. 301-318. 14. Circadian 5-HT production regulated by adrenergic signaling / [X. Sun, J.Deng, T. Liu, J. Borjigin] // PNAS. - 2002. - Vol. 99 - N 7. - P. 4686-4691.

ВЛИЯНИЕ СЕРОТОНИНА НА ЭКСКРЕТОРНУЮ ФУНКЦИЮ ПОЧЕК В УСЛОВИЯХ ИЗМЕНЕННОЙ ФОТОПЕРИОДИЧНОСТИ

И. Г. Кушнир

Резюме. В экспериментах на крысах показано, что содержание животных в условиях постоянного освещения вызывает депрессию показателей экскреторной функции почек и сглаживание циркадианного ритма. Содержание животных в условиях постоянной темноты мало влияло на функцию почек, а циркадианный ритм сохранялся. Экзогенный серотонин в условиях постоянного освещения четко активизировал экскреторную функцию почек. В условиях постоянной темноты в дневные часы данный биоамин угнетал, а в ночные часы активировал экскреторные процессы в почке.

Ключевые слова: циркадианный ритм, постоянная темнота и постоянное освещение, серотонин.

INFLUENCE OF SEROTONIN ON THE RENAL EXCRETORY FUNCTION UNDER CONDITIONS OF PHOTO-PERIODICITY

I. G. Kushnir

Abstract. In the experiment on rats it has been established that keeping animals under conditions of steady lighting during 10 days results in decrease of diuresis, natriuresis and excreation of acidic valence which is associated by the depression of the characteristic circadian rhythm of the excretory activity of kidney. During steady-state darkness the excretory function and circadian rhythm of the kidney retained. The exogenous serotonin under conditions of steady lighting causes the activation of excretory function of the kidney both in the day and night. At steady darkness exogenous serotonin led to depression of the excretory function of the kidney in the day time and activated it in the night time.

Key words: circadian rhythm, steady lighting and darkness, serotonin.

Yu. Fed'kovych National University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2010.- Vol.9, №1 (31).-P.27-29.

Надійшла до редакції 25.02.2010
Рецензент – проф. Ю. Є. Роговий
© І. Г. Кушнір, 2010

УДК 616-053.2:575 (477.85)

І. В. Ластівка
Н. І. Підвисоцька
С. М. Антофійчук

Буковинський державний медичний університет, м.Чернівці

ДОСВІД РОБОТИ ВИЇЗНИХ БРИГАД ЛІКАРІВ-ГЕНЕТИКІВ ЧЕРНІВЕЦЬКОГО ОБЛАСНОГО МЕДИКО-ДІАГНОСТИЧНОГО ЦЕНТРУ ТА БУКОВИНСЬКОГО ДЕРЖАВНОГО МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ

Ключові слова: *медико-генетичне консультування, організаційно-методична допомога, сільське населення, діти.*

Резюме. *Вивчено організацію та результати планових виїздів у районні установи охорони здоров'я Чернівецької області та результати наданої організаційно-методичної допомоги сільському населенню.*

Вступ

До особливостей надання медичної допомоги сільському населенню відносяться більш низька, порівняно з містом, щільність населення; проблеми транспортних комунікацій на фоні значної віддаленості лікарської, і особливо, спеціалізованої допомоги від місця проживання хворих; слабкі технічні можливості забезпечення засобами зв'язку; специфіка сільськогосподарської праці (сезонність, метеозалежність); в тому числі зайнятість власним сільським господарством; особливості умов, способу життя, звичаїв, традицій та культурного рівня населення; низьке забезпечення спеціалістами лікувально-профілактичних установ (ЛПУ); обмеження сільського населення щодо можливості повної реалізації права вибору ЛПУ [1,2]. Особливістю генетичної групи хворих дітей є великий відсоток інвалідів дитинства та накопичення хронічної патології [3].

Найбільш ефективною в якості форми та методу організації надання спеціалізованої медико-генетичної допомоги сільському населенню є виїзна робота, побудована за принципом каскадності: рівень дільничних лікарень та амбулаторій, рівень центральних районних лікарень (ЦРЛ), рівень обласних установ охорони здоров'я, спеціалізовані центри для надання медико-генетичної допомоги [4,5,6].

Мета дослідження

Проаналізувати стан та визначити тенденції розвитку деяких напрямків виїзної роботи обласного медико-діагностичного центру (ОМДЦ) впродовж 2004-2008 рр. з метою пошуку шляхів наближення медичної допомоги до місця проживання населення, підвищення її доступності та якості.

Матеріал і методи

В роботі використані матеріали офіційної державної та галузевої статистики за 2004-2008 рр.

Обговорення результатів дослідження

Чернівецька область – найменша за площею область України, розташована на заході країни. Одним з основних видів діяльності є сільське господарство. Демографічні особливості Чернівецької області визначаються високою щільністю проживання.

У 2004 р. співробітниками кафедри педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету (БДМУ) та лікарями-генетиками медико-генетичного відділу ОМДЦ виділені основні напрямки діяльності планової консультативної медичної допомоги: 1) створення та підтримання реєстру дітей Чернівецької області зі спадковою патологією; 2) надання консультативної допомоги; 3) проведення цитогенетичного дослідження; 4) надання методичної допомоги (організація підвищення кваліфікації лікарів-педіатрів, лікарів сімейної медицини та акушерів-гінекологів з питань медичної генетики; розробка практичних посібників, інформаційних листів, методичних рекомендацій з медичної генетики; організація та проведення семінарів з питань медичної генетики; аналіз летальних випадків дітей, які померли з причин уродженої патології в установах охорони здоров'я в районах області) [7].

Усі вище наведені напрямки діяльності тісно взаємопов'язані між собою і є однаково важливими. Виїзна бригада складається з лікаря-цитогенетика, лікаря-генетика та позаштатного дитячого лікаря-генетика. Усі лікарі мають високий рівень кваліфікації.

Щорічно складається план виїзної роботи, про який повідомляються заступники головних лікарів з материнства та дитинства (районні педіатри) ЦРЛ.

З метою покращання роботи виїзних бригад заздалегідь педіатрами районів складаються списки дітей із спадковою патологією та уродженими вадами розвитку, які потім уточнюються обласним позаштатним генетиком-педіатром і передаються в ЦРЛ. У переліку вказується хто, де і коли з дітей із уродженими аномаліями вже проконсультований лікарями-генетиками, що дозволяє різко зменшити кількість повторних викликів таких дітей на консультацію. Так, кількість дітей, які оглядалися повторно лікарями-генетиками, склала за звітній період 1,4%.

З метою покращання консультативного прийому та ведення реєстру, лікарі-генетики користу-

© І. В. Ластівка, Н. І. Підвисоцька, С. М. Антофійчук, 2010

ються комп'ютерною реєстраційною базою даних дітей із уродженими вадами розвитку та спадковою патологією, яка оновлюється кожні півроку, що дозволяє економити час та спостерігати за динамікою захворюваності кожної дитини зокрема. Також при консультуванні є змога користуватися генетичними словниками та комп'ютерними діагностичними програмами, що також підвищує ефективність діагностики.

Фахівці зазвичай працюють на базі ЦРЛ. Їх програма перебування, як правило, розпочинається і закінчується сумісними засіданнями з районними фахівцями при безпосередній участі головного лікаря та їх заступників. Учасники засідань уточнюють порядок роботи лікарів-консультантів, обговорюють результати виїзду, розглядають перспективи подальшої співпраці. Прийняті рішення в подальшому лягають в основу формування комплексу заходів, спрямованих на удосконалення взаємодії з установами охорони здоров'я в районах області. Важливою задачею є формування в керівників та лікарів місцевих установ охорони здоров'я правильної уяви про мету та можливості виїзних бригад. Часто питання координації, взаємодії про роботу стають предметом обговорення і на засіданнях обласних асоціацій педіатрів. Інформація також надається кураторам районів.

Виїзди бригад лікарів-генетиків здійснюються щорічно в кожний район. Всього впродовж року здійснюється 11 виїздів, спеціалісти консультують у середньому 230 дітей, з них кількість дітей 1-го року життя складає 30%. При цьому особливе практичне значення має відбір хворих на дообстеження та лікування у Львівський інститут спадкової патології, обласну дитячу лікарню №1 та обласну дитячу лікарню №2 м.Чернівці. Результати роботи виїзної бригади лікарів наведено в табл. 1.

Кількість дітей, оглянутих під час виїздів за 2004-2008 рр. зменшилась, що може бути зумовлено збільшенням кількості дітей, оглянутих в ЛПУ м.Чернівці, куди діти з вадами розвитку переводяться після народження з ЦРЛ.

Під час виїздів дітям сільської місцевості вперше діагностовано наступні синдроми та патологічні стани: синдром Беквіта-Відемана, синдром Елерса, синдром Гольденхара, синдром Франческетті, ектодермальна дисплазія, черепно-лицевий дизостоз Крузона, фронто-назальна дисплазія, мозко-око-лице-скелетний синдром, синдром Нунан, синдром П'єра-Робена, дисплазія сполучної тканини недиференційована, множинні уроджені вади розвитку, мукополісахаридоз. Виявлена структура уроджених аномалій у дітей, які оглянуті під час виїздів лікарями-генетиками представлена в табл. 2.

Найбільшу групу складають діти з вадами опорно-рухової системи та уродженими вадами серця, що віддзеркалює поширеність цих аномалій в структурі усіх вад та терміни встановлення діагнозу в дитячій популяції. Варто зауважити, що 15% усіх вад складають множинні уроджені вади розвитку. Така структура уроджених аномалій серед дітей, які оглядаються під час виїздів у ЦРЛ, зумовлює необхідність формування комплексних бригад лікарів із залученням дитячих кардіологів, ортопедів, неврологів та інших фахівців.

Таблиця 1

Аналіз структури контингенту, які пройшли медико-генетичне консультування під час виїздів у центральні районні лікарні

Райони	Роки				
	2004	2005	2006	2007	2008
Вижницький	14	15	7	22	16
Герцаївський	18	18	12	26	15
Глибоцький	23	13	22	19	18
Заставнянський	16	19	10	11	12
Кельменецький	22	22	14	10	14
Кіцманський	35	36	37	31	12
Новоселицький	20	15	20	18	14
Путильський	20	12	14	13	7
Сокирянський	24	11	13	12	21
Сторожинецький	25	22	16	21	17
Хотинський	27	18	64	25	24
Всього	**244**	**201**	**229**	**208**	**170**

За звітній період під час виїздів проведено близько 200 каріотипувань дітям із підозрою на хромосомну патологію.

Враховуючи необхідність надання організаційно-методичної допомоги установам охорони здоров'я в районах області, виконання контролюючих функцій, до складу бригади включено обласного позаштатного генетика-педіатра, який аналізує хід виконання рішень колегії та наказів Комітету з охорони здоров'я Чернівецької області щодо питань генетики, тактики і якості надання медико-генетичної допомоги населенню району, а також вироблення рекомендацій щодо удосконалення лікувально-профілактичної допомоги, впровадження сучасних технологій та передового досвіду.

Щорічно, після проведення відповідних епідеміологічних досліджень та складання річного звіту, планується тематика бесід, конференцій та лікарських семінарів, які у вигляді презентацій пропонуються обласним генетиком-педіатром лікарям ЦРЛ під час виїздів у райони.

Слід особливо відмітити, що планова виїзна робота, особливо на клінічному рівні, вимагає багато затрат. Тому, її подальший розвиток повинен спиратися не на нарощування обсягів, а на чітку спрямованість та обгрунтованість. Надання допомоги стає все більш утрудненим у зв'язку із високим навантаженням лікарів як консультативної поліклініки, так і стаціонару, проблем матеріально-технічного та фінансового забезпечення виїзної роботи. В якості одного з можливих шляхів комплексного підходу підвищення якості роботи про-

Таблиця 2

Структура уроджених вад розвитку та спадкової патології, виявлена під час виїздів в центральні районні лікарні Чернівецької області

Система органів	Шифр за МКХ X перегляду	Вижницький	Герцаївський	Глибоцький	Заставнянський	Кіцманський	Кельменецький	Новоселицький	Путильський	Хотинський	Сокирянський	Сторожинецький	Всього	
Нервова системи, органи чуття	02-05	11	4	8	3	12	4	2	4	7	2	8	65	7,9%
Система кровообігу	21,24,27	11	20	16	11	22	6	7	2	14	13	15	137	16,6%
Вади легеневої системи	30-34					3		2		1	2	3	11	1,3%
Щілина губи та/або піднебіння	35-37	1	-	1	4	4	1	1	2	3	1	5	23	2,8%
Органи травлення	38-45			-		3	1		2		1	2	9	1,1%
Статеві органи	50-56	8	6	6	3	11	8	1	6	4	6	4	63	7,6%
Органи сечовидільної системи	60-64	3	6	3	4	21	2	17	3	4	3	3	69	8,4%
Кістково-м'язова система	65-79	17	26	26	12	19	11	5	11	15	14	20	176	21,3%
Інші	80-89	9	9	16	5	23	19	8	5	21	11	21	147	17,8%
- з них МВВР	89.7	8	8	12	5	19	14	7	5	20	8	18	124	15,0%
Синдром Дауна, Едвардса, Патау	90-91	5	2	6	3	6	5	6	4	1	3	7	48	5,8%
Спадкові захворювання		2	8	3	**11**	**21**	**3**	**3**	**5**	**12**	**4**	**5**	**77**	**9,3%**
Всього		**67**	**81**	**85**	**56**	**145**	**60**	**52**	**44**	**82**	**60**	**93**	**825**	**100%**

понується варіант комплексної бригади, до складу якої з урахуванням структури ізольованих та множинних уроджених вад розвитку, що переважають в області, слід залучити також лікаря-ортопеда, невролога, психіатра, кардіолога, яка буде оснащена пересувною медичною апаратурою. Це без сумніву наблизило б висококваліфіковану консультативно-діагностичну та лікувальну допомогу до дітей, які проживають у віддалених населених пунктах Чернівецької області, підвищило б її доступність, зняло гостроту кадрових проблем, тим самим принесло б значний соціальний ефект.

Висновок

Виїзна робота в ЦРЛ області реалізована як ефективний спосіб наближення медичної допомоги до місця проживання сільського населення, перш за все сільського, підвищення її доступності та якості. Активність такої роботи забезпечує етапність та безперервність надання якісної медичної допомоги дітям та підліткам.

Перспективи подальших досліджень

Перспективним э вивчення ефективності виїздів лікарів генетиків у складі бригад Обласних дитячих лікарень, а також дообстеження дітей в умовах обласних та республіканських медико-генетичних центрів.

Література. 1. *Використання* досягнень популяційної генетики в профілактичній медицині/ А.М.Сердюк, О.І.Тимченко, В.В.Єлагін [и др.]// Довкілля та здоров'я. – 2001. - №2. – С.15-16. *2. Голод М.С.* Мониторинг ВПР у детей в Нижегородской области/ М.С.Голод, О.В.Удалова// Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – *2005. - №1. – С.30.* 3. *Верзилина И.Н.* Эпидемиология врожденных аномалий развития новорожденных в Белгороде/ И.Н.Верзилина, Н.М.Агарков, М.И.Чурносов/ / Российский педиатрический журнал. – 2006. - №4. – С.45-46. 4. *Профилактика* наследственных и врожденных болезней/Л.П.Андреева, Н.П.Кулешов, Г.Р.Мутовин [и др.]//Рос. мед. журнал. – 2008. - №1. – С.3-7. 5. *Мониторинг* врожденных пороков развития в Томской области/Л.И.Минайчева// Здравоохранение Российской Федерации/ Л.И.Минайчева, Л.П.назаренко, И.Г.Заева [и др.]. – 2007. - №1. – С.41. 6. *Антонов О.В.* Проблеми и перспективы мониторинга врожденных пороков развития у детей/ О.В.Антонов// Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и медицина. – 2007. - №1. – С.6. 7. *Клінічна* генетика / [Сорокман Т.В. та ін.]; под. ред. Сорокман Т.В. – Чернівці, 2006. – 450 с.

ОПЫТ РАБОТЫ ВЫЕЗНЫХ БРИГАД ВРАЧЕЙ-ГЕНЕТИКОВ ЧЕРНОВИЦКОГО ОБЛАСНОГО МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО ЦЕНТРА И БУКОВИНСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

И. В. Ластивка, Н. И. Подвысоцкая, С. Н. Антофийчук

Резюме. Изучены организация и результаты плановых выездов в районные учреждения охраны здоровья Черновицкой области и результаты оказанной организационно-методической помощи сельскому населению.

Ключевые слова: организационно-методическая помощь, сельское население, дети.

WORK EXPERIENCE OF THE MOBILE MEDICAL TEAMS OF GENETICISTS OF THE CHERNIVTSI REGIONAL MEDICO-GENETIC CENTRE AND BUKOVINIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

I. V. Lastivka, N. I. Pidvysotska, S. M. Antofiichuk

Abstract. The results and the organization of the scheduled visits to the district health-care institutions of the Chernivtsi region as well as the results of the organizational and methodical help to the rural population have been studied.

Key words: medical-genetic consultation, organizational and methodical help, rural population, children.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2010.- Vol.9, №1 (31).-P.30-32.

Надійшла до редакції 25.02.2010
Рецензент – доц. В. Е. Кардаш
© І. В. Ластівка, Н. І. Підвисоцька, С. М. Антофійчук, 2010

УДК 616.211.1-616-008.87]:616-097

С. А. Левицька

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

ЧИННИКИ І МЕХАНІЗМИ НЕСПЕЦИФІЧНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ГНІЙНИЙ СИНУЇТ

Ключові слова: *гнійний синуїт, діти, механізми і чинники неспецифічної резистентності.*

Резюме. *У 126 дітей, хворих на гнійний синуїт, проведене дослідження механізмів і чинників неспецифічної резистентності організму. Зниження титру природних антитіл, фагоцитарної активності та фагоцитарного числа, зростання кількості О-лімфоцитів було виявлене в групі дітей, у яких протягом перших 6 місяців спостереження зареєстровано рецидив гнійного синуїту. Встановлено, що найбільший ризик формування хронічного вогнища запалення в навколоносових пазухах мають діти із зменшенням фагоцитарного числа.*

Вступ

Велике значення у виникненні і розвитку хронічного запалення навколоносових пазух (ННП) відіграє стан неспецифічної резистентності організму [6]. Неспецифічна резистентність включає як уроджені компоненти імунної системи, так і компоненти, які безпосередньо не відносяться до імунітету, їх завданням є протистояння різним негативним чинникам, що впливають на організм. Неспецифічний захист слизових оболонок здійснюється, головним чином, фагоцитуючими макрофагами [7].

Визнаним показником бактерицидної функції фагоцитів, що відображає здатність клітин до фагоцитозу, є метод НСТ [9]. Він характеризує біохімічні основи фагоцитарної функції лейкоцитів, а активність - активацію кисневозалежних механізмів бактерицидності, які відображають розвиток окисно-відновлювального вибуху в клітині в процесі фагоцитозу [1].

Окрім НСТ-тесту для визначення стану неспецифічної резистентності організму використовують показники фагоцитарної активності та фагоцитарного числа [2].

Мета дослідження

Визначити чинники і механізми неспецифічної резистентності у дітей, хворих на гнійний синуїт (ГС), виявити маркери ризику розвитку ХС у дітей.

Матеріал і методи

Для вирішення поставленої мети проведене прогностичне когортне обстеження 126 дітей. Критерієм включення в дослідження були: поступлення на стаціонарне лікування з приводу дебюту гострого гнійного запального процесу ННП. За результатами спостереження за вихідною когортою всі діти були розподілені на дві групи: перша група (73 дитини), у яких протягом перших 6 місяців спостереження рецидиву запального процесу ННП не виявлено, а також друга група (53 дітей), у яких зафіксовано рецидив ГС протягом періоду спостереження. За віковим та статевим критеріями групи порівняння були зіставимі (χ^2=0,767; n=3; p=1,000).

Серед обстежуваних дітей проведено дослідження факторів та механізмів неспецифічної резистентності організму. Дослідження проводилося через 2 тижні після закінчення лікування з приводу ГС при відсутності ознак запального процесу БНП.

Статистична обробка отриманих результатів проводилася за допомогою програми «Statistica 6». Критерієм оцінки справедливості нульової гіпотези обрано непараметричний χ^2 [3]. Для визначення сили та направленості зв'язку між показниками, що вивчалися, проведений регресійний аналіз. За коефіцієнт кореляції обраний коефіцієнт Спірмена [4]. Ідентифікація досліджуваного показника як маркера ризику оцінювалася методами клінічної епідеміології за результатами обчислення відношення шансів [5].

Обговорення результатів дослідження

Аналізуючи показники чинників та механізмів неспецифічної резистентності організму в досліджуваних групах (табл. 1), встановлено статистично вищий рівень відсоткового вмісту О-лімфоцитів, які є представниками кілінгової системи, у дітей другої групи. Вірогідно нижчими також були показники фагоцитарної активності та фагоцитарного індексу. Зниження фагоцитарної активності свідчить про недостатню здатність нейтрофілів до фагоцитозу.

Здатність до самостійного відновлення НСТ-тесту зазвичай свідчить про «метаболічний вибух», який виникає в нейтрофілі у зв'язку з фагоцитозом. У дітей другої групи адекватної активації не спостерігалося. Зниження НСТ-тесту свідчить

© *С. А. Левицька, 2010*

Таблиця 1

Показники факторів і механізмів неспецифічної резистентності організму

Показник	Перша група (n=292)	Друга група (n=212)	Статистична обробка
О-лімфоцити (%)	19,09±0,12	29,64±0,23	p<0,001
Титр природних антитіл (с.г.)	4,48±0,01	2,90±0,04	p<0,001
Титр комплементу (с.г.)	0,050±0,001	0,049±0,001	p>0,001
Фагоцитарна активність (%)	83,77±0,29	65,43±0,26	p<0,001
Фагоцитарне число (у.о.)	6,45±0,05	2,77±0,03	p<0,001
НСТ-тест (%)	12,61±0,09	10,00±0,03	p<0,001

Таблиця 2

Матриця кореляційних зв'язків

Пари в регресійному аналізі	Коефіцієнт Спірмена	p
Збільшення О-лімфоцитів і ХС	0,851***	<0,001
Зменшення титру природних антитіл і ХС	-0,857***	<0,001
Зменшення фагоцитарної активності і ХС	-0,828***	<0,001
Зменшення фагоцитарного числа і ХС	-0,856***	<0,001
Зменшення спонтанного НСТ-тесту і ХС	0,711**	<0,001

Примітка. ** – кореляційний зв'язок середньої сили, *** – сильний кореляційний зв'язок.

Таблиця 3

Фактори і механізми неспецифічної резистентності як прогностичні фактори розвитку ХС у дітей

№	Маркер ризику	CER	EER	IOR
1	Збільшення О-лімфоцитів	0,39	0,55	1,91
2	Зменшення титру природних антитіл	0,32	0,69	4,73
3	Зменшення фагоцитарної активності	0,37	0,56	2,17
4	Зменшення фагоцитарного числа	0,28	0,73	6,95
5	Зменшення НСТ-тесту	0,39	0,50	1,56

Примітка. EER – частота ХС серед дітей, на яких діяв фактор; CER – частота ХС серед дітей, в яких дії фактора не було; IOR – відношення шансів

про недостатні резерви бактерицидної функції нейтрофілів серед дітей, в яких протягом періоду спостереження зафіксовано рецидив ГС (табл. 1).

Титр природних антитіл в крові у дітей другої групи вірогідно нижчий за показник у першій групі, в той час як титр комплементу не відрізнявся від даних у дітей, де рецидив ГС не зафіксований. Відсутність статистично значимого зростання рівня титру комплементу при збільшенні концентрації циркулюючих імунних комплексів в сироватці периферійної венозної крові в пацієнтів другої групи може свідчити про активну продукцію компонентів комплемента [8] та їх підвищене використання з утворенням циркулюючих імунних комплексів у дітей, в яких протягом періоду спостереження зафіксований рецидив ГС. Це може свідчити про формування вогнища хронічного запалення із активацією механізмів неспецифічної резистентності.

Регресійний аналіз виявив кореляцію між показниками, що досліджувалися, та розвитком ХС у дітей (табл. 2). Результатами дослідження було виявлення позитивних і негативних кореляційних зв'язків між імунологічними показниками і розвитком ХС у дітей.

Існує статистично значима позитивна помірна кореляція між розвитком ХС у дитини і значенням НСТ-тесту. В той же час кореляція між розвитком ХС і рештою показників неспецифічної резистентності організму була негативною і сильною (табл. 2).

Виявлені відмінності в розподілі показників неспецифічної резистентності серед груп спостереження дозволило припустити, що дефіцит або підвищений рівень певних факторів і механізмів неспецифічної резистентності організму може бути прогностичним фактором розвитку ХС у дитини. Проведення аналізу показників з використанням методів клінічної епідеміології (табл. 3) дозволило стверджувати, що найбільший ризик формування хронічного вогнища інфекції в ННП мають діти із зменшенням фагоцитарного числа (IOR=6,95).

Зменшення титру природних антитіл (IOR=4,73) мало дещо менше значення як фактор прогнозу розвитку ХС у дітей (табл. 3).

Висновки

1. У групі дітей, у яких протягом перших 6 місяців спостереження зареєстровано рецидив гнійного синуїту, при дослідженні показників чинників і механізмів неспецифічної резистентності організму виявлене зниження титру природних антитіл, фагоцитарної активності та фагоцитарного числа, зростання кількості О-лімфоцитів. Значення НСТ-тесту, який оцінює резервну метаболічну активність нейтрофілів, виявилося зменшеним.

2. Найбільший ризик формування хронічного вогнища інфекції в навколоносових пазухах мають діти із зменшенням фагоцитарного числа.

Перспективи подальших досліджень

Врахування результатів дослідження чинників і механізмів неспецифічної резистентності організму при лікуванні дітей, хворих на ХС, дозволить покращити ефективність терапії і зменшити кількість рецидивів.

Література. 1. *Глазкова Л.К.* Состояние факторов неспецифической защиты организма женщин при хламидиозе / Л.К.Глазкова, Н.М.Герасимова // Вест. дерматол. и венерол. – 1998. - № 1, С. 7-10. 2. *Жиленко И. А.* Сравнительная характеристика показателей неспецифической защиты при аллергическом рините у детей // И.А.Жиленко, Л.Н.Боярская, С.Н.Недельская //Укр. мед. часопис. – 2003. - №2(34). – С.44-48. 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. *Унифицированные* иммунологические методы обследования больных на стационарном и амбулаторном этапах лечения / Е.Ф.Чернушенко, В.Г.Бардонос, Е.В.Гюллинг [и др.] // Метод. рекоменд. - Киев, 1988. - 20 с. 7. *Fatti-Hi A.* A recent immunological concept of some nasal discase / A.Fatti-Hi, S.Achmavi // J. Laryngol. - 1980. - Vol. 94, №3. - P. 291-299. 8. *Complement* factor I deficiency in a family with recurrent infections / M.F.Leitao, M.M.S.Vilela, R.Rutz [et al.] // Immunopharmacology. – 1997. – Vol.38, Issues 1-2. – P. 207-213. 9. *Wood R.A.* The child with frequent infections / R.A.Wood, H.A.Sampson // Current Problems in Pediatrics. – 1989. – Vol.19, Issue 5. – P. 235-284.

ФАКТОРЫ И МЕХАНИЗМЫ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ У ДЕТЕЙ С ГНОЙНЫМ СИНУСИТОМ

С. А. Левицкая

Резюме. У 126 детей с гнойным синуситом проведено исследование механизмов и факторов неспецифической резистентности организма. Снижение титра естественных антител, фагоцитарной активности и фагоцитарного числа, увеличение количества О-лимфоцитов было выявлено в группе детей, у которых на протяжении первых 6 месяцев наблюдения зарегистрирован рецидив гнойного синусита. Установлено, что самый большой риск формирования хронического очага воспаления в околоносовых пазухах имеют дети со сниженным фагоцитарным числом.

Ключевые слова: гнойный синусит, дети, факторы и механизмы неспецифической резистентности.

FACTORS AND MECHANISMS OF NON-SPECIFIC RESISTANCE IN CHILDREN AFFLICTED WITH PURULENT SINUSITIS

S. A. Levytska

Abstract. The analysis of the factors and mechanisms of non-specific resistance has been studied in 126 children afflicted with purulent sinusitis. The decrease of the natural antibody titer, phagocytic activity and phagocytic number, the increase of the amount of O-lymphocytes were revealed in children with relapse of sinusitis during the first 6 month observation. It has been established, that the children with decreased phagocytic number have high risk of the development of nidus of chronic sinus infection.

Key words: purulent sinusitis, children, indices of immune system.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2010.- Vol.9, №1 (31).-P.33-35.

Надійшла до редакції 25.02.2010
Рецензент – проф. І. Й. Сидорчук
© С. А. Левицька, 2010

УДК 616.379-008.64:617.586-001.4-06

Є. А. Ліксутов

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

МОДЕЛЮВАННЯ ГНІЙНО-НЕКРОТИЧНОГО ПРОЦЕСУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ АЛОКСАН-ІНДУКОВАНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ

***Ключові слова**: модель синдрому стопи діабетика, алоксановий діабет*

***Резюме**. Проведене порівняльне дослідження експериментальних моделей синдрому стопи діабетика (методів С. С. Казакова, М. Д. Абдулаєва, скарифікаційного методу та скарифікаційно-сорбційного методу). На основі аналізу існуючих моделей і врахуванням їх недоліків, патогенетичних та етіологічних чинників еталонного процесу створено власні моделі патологічного стану. Досліджено патоморфологічну адекватність клінічному прототипу розробленої удосконаленої моделі, що полягає у відповідності ангіопатичних змін та процесів реваскуляризації у гнійно-некротичних вогнищах.*

Вступ

Для України, як і для інших країн світу, цукровий діабет є не тільки медичною, а й соціальною проблемою. Згідно з даними статистики, 50-70% усіх випадків ампутацій ніг нетравматичного характеру проводиться у хворих на цукровий діабет (ЦД), а ризик ампутацій нижніх кінцівок у таких пацієнтів при виникненні синдрому діабетичної стопи у 25 разів вищий, ніж у загальній популяції [8, 12]. За різними даними, у хворих на ЦД кожного року проводиться від 7 до 206 ампутацій на 100 тис населення [4]. Тривале спостереження за хворими, які перенесли ампутацію, показало, що післяопераційна смертність серед них сягає 6%, а протягом перших 5 років після ампутації – 39–68%. Після перенесеної ампутації однієї ноги у 42% осіб протягом перших 3 років доводиться здійснювати ампутацію другої ноги, а 56% пацієнтів потребують ампутації іншої кінцівки впродовж 3–5 років [8].

Експериментальне моделювання синдрому стопи діабетика націлене на відтворення патологічного процесу у тварин з наступними завдання: 1) змоделювати характерний клінічно-анатомічний комплекс симптомів, етіологічно відтворити хворобу (анаеробно-аеробна асоціація мікроорганізмів що містить від 2 до 10 видів з деякими варіаціями в різних популяціях [1, 9, 14], з переважанням *Staphylococcus aureus* (59%), *Staphylococcus epidermidis* (19%); *Bacteroides fragilis* (21%), *Peptococcus spp.* (19%) та *Fusobacterium spp.* (12%); 2) відтворити її патогенез (мікроциркуляторну недостатність як наслідок тривалої гіперглікемії та діабетичної нейропатії внаслідок пошкодження vasa nervorum [10, 13, 14]); 3) створити умови для дослідження ефективності подальшого лікування.

У переважній більшості випадків модель на експериментальних тваринах (щурах) відображає тільки окремі етіо-патогенетичні чинники, зокрема гіперглікемію та контамінацію мікроорганізмів [3], а також має низку суттєвих технічних недоліків (зокрема високу смертність, частий відсоток розвитку міжм'язових флегмон або, на противагу, самовільне загоєння рани).

Мета дослідження

Розробити ефективну та адекватну клінічному прототипу експериментальу модель синдрому стопи діабетика.

Матеріал і методи

Робота виконана на 156 статевозрілих білих щурах лінії *Wistar* масою тіла 150±20г. Дослідження проведене з дотриманням основних положень наказу МОЗ України № 66 від 13.02.2006 р., GLP (1981 р.), Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин (1977 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.

Перед початком моделювання гнійно-некротичного процесу у всіх тварин моделювали цукровий діабет шляхом підшкірного уведення 5% розчину алоксану в дозі 170 мг/кг маси тіла після 24-х годинного голодування. Перебіг розвитку

© *Є. А. Ліксутов, 2010*

діабету контролювали за допомогою визначення рівня глюкози в крові, виявлення глюкози в сечі, за збільшенням споживання води, зниженням маси тіла. У дослід брали щурів з рівнем глікемії понад 16 ммоль/л. Гнійно-запальне вогнище моделювали на 13-й добу.

Тварини, методом випадкової рандомізації (MS Excel 2007) поділені на 4 групи: 1-ша (n=19) моделювання гнійної рани за методом С.С. Казакова [2], 2-га (n=22) моделювання гнійної рани за розробленою методикою (скарифікаційний метод [6]), 3-тя (n=18) моделювання гнійної рани методом М.Д. Абдулаєва [5], 4-та (n=28) моделювання гнійної рани за розробленою методикою (скарифікаційно-сорбційний метод) [7].

Порівняння експериментальної моделі відповідно клінічному прототипу відбувалося шляхом візуальної оцінки трофічної виразки, патоморфологічних і гістологічних змін у ній. Візуально адекватними клінічному прототипу вважалися такі гнійно-некротичні зміни, при яких на 24-26 добу в експериментальних тварин відзначались ознаки в'ялої, неактивної грануляції (дно рани представлено сіруватими тканинами з невеликими ділянками скупчення червонуватих зерен, утворених судинами), гіпореактивність оточуючих тканин (незначний набряк та гіперемія) та відсутність крайової епітелізації, виділення густого сморідного гною, але в той самий час без ознак швидкого розповсюдження процесу по м'язово-фасціальних просторах з утворенням флегмон.

Із метою встановлення відповідності клінічному прототипу розробленої вдосконаленої методики забирали біоптати з ділянок гнійно-некротичного вогнища на 14 та 26 добу для подальшого гістологічного дослідження в порівнянні з двома групами контролю: 20 піддослідних тварин з гнійно-некротичними змінами шкіри на фоні нормоглікемії та 10 біоптатів з ампутованих нижніх кінцівок з приводу гангрени при синдромі стопи діабетика. Шматочки тканин фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну, заливали в парафін. Парафінові зрізи забарвлювали гематоксилін-еозином. Статистичне опрацювання матеріалу проводили за допомогою програмного забезпечення STATISTICA V.6.0 та MS Excel 2007 з використанням методів варіаційної статистики з обчисленням t-критерію Стьюдента.

Обговорення результатів дослідження

За результатами наших досліджень із застосування моделей синдрому стопи діабетика ми виявили статистично вірогідну більшу чутливість самців до алоксан-індукованого діабету ніж самок (табл. 1). Кількість експериментальних щурів, що загинули на етапі формування гіперглікемії, склала 33 тварин (24,3%), кількість тварин, в яких не розвинувся ЦД – 16 (11,7%). Гнійно-запальне вогнище на фоні гіперглікемії було сформоване у 87 тварин (64,0%).

Метод моделювання гнійної рани за методом С.С. Казакова – гнійно-запальне вогнище моделювали на попередньо поголеній міжлопатковій ділянці введенням підшкірно 0,5 мл скипидару та за 15-25 хвилин в окремому шприці *S. aureus* 0,1 мл (10^7-10^9 мікробних одиниць). Через 48-72 год. розвивались ознаки, притаманні некротичним змінам при ЦД. Проте в багатьох випадках (26%) ми спостерігали розвиток міжм'язової флегмони, або навпаки, відсутність некротичних змін (рис.1) (16,0%). Однією з модифікацій метода С.С.Казакова є уведення підшкірно 10% розчин калової суспензії у дозі 0,5 мл на 100 г маси тіла.

Суть моделювання гнійної рани за методом М.Д.Абдулаєва полягає у висіченні шкірно-фасціального клаптя в ділянці міжлопаткової зони у вигляді квадрата 2х1,5 $см^2$, з наступним роздушуванням м'язового дна затискачем Kocher та контамінацією розчином мікроорганізмів. При цій методиці відзначалася висока летальність та висока частота розвитку поширених флегмон (рис. 2) (50%).

Враховуючи вище перераховані недоліки та позитивні моменти попередніх моделей нами запропонована власна скарифікаційна модель діабетичної стопи [6]. Вона відрізняється тим, що власне гнійно-запальне вогнище моделювали не одним видом мікроорганізмів, а анаеробно-аеро-

Таблиця 1

Характеристика чутливості піддослідних тварин до алоксан-індукованої гіперглікемії (n=136)

Піддослідні тварини	Всього тварин в експерименті	Кількість тварин в яких сформовано стаціонарну гіперглікемію	Кількість тварин в яких гіперглікемія не індукована	Кількість тварин які загинули на етапі формування гіперглікемії
Самці	72 (52,9%)	49 (36,0%)	6 (4,4%)	21 (15,5%)
Самки	64 (47,1%)	38 (28,0)	10 (7,3%)	12 (8,8)
Всього	136 (100%)	87 (64,0%)	16 (11,7%)	33 (24,3)

Таблиця 2

Порівняльна характеристика способу моделювання «стопи діабетика» (n=86)

Прототип	Кількість тварин	Створення візуально адекватної клінічному прототипу моделі *	Загоєння змодельованої рани	Розвиток глибокої міжм'язової флегмони	Кількість тварин, які загинули на етапі формування гнійно-некротичного вогнища
Спосіб М.Д. Абдулаєва	18 (21%)	8 (44,5%)	0 (0%)	10 (55,5%)	6 (33,3%)
Спосіб С.С. Казакова	19 (22%)	11 (58%)	3 (16%)	5 (26%)	2 (10,5%)
Запропонований скарифікаційний спосіб	21 (24,5%)	13 (62%)	7 (33,3%)	1 (4,7%)	0
Запропонований скарифікаційно-сорбційний спосіб	28 (32,5%)	21 (75%)	3 (10,7%)	4 (14,3%)	3 (10,7%)
Всього	86 (100%)	53 (61,5%)	13 (15%)	20 (23,5%)	11 (12,5%)

Примітка. * – наявність в'ялої грануляції, гіпореактивності оточуючих тканин, відсутність крайової епітелізації, виділення густого смородинового гною

Рис. 1. Моделювання за методом С.С. Казакова, 6 доба експерименту, ознаки загоєння рани – відсутність гнійно-некротичного вогнища, епітелізація ділянки некрозу. Цифрове фото

Рис. 2. Поширена міжм'язова флегмона при моделюванні за методом М.Д. Абдулаєва, 4 доба експерименту розповсюдження процесу по міжреберних проміжках, наявність гнійних «кишень» в підапоневротичному просторі спини та грудної клітки. Цифрове фото

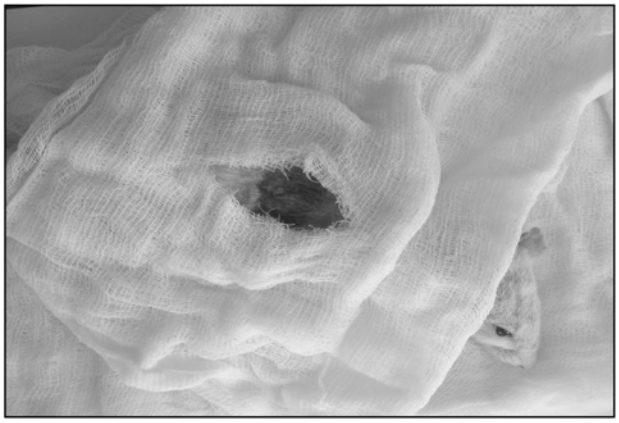

Рис. 3. Етап моделювання синдрому стопи діабетика скарифікаційним методом (зняття верхніх шарів дерми шляхом скарифікації). Цифрове фото

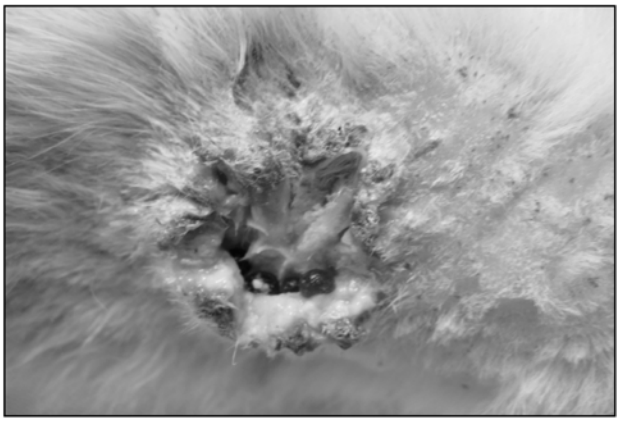

Рис. 4. Етап моделювання синдрому стопи діабетика скарифікаційно-сорбційним методом, 6 доба експерименту - силікогелеві контейнери з сумішшю мікроорганізмів у змодельованому гнійно-некротичному вогнищі – фаза ексудації. Цифрове фото

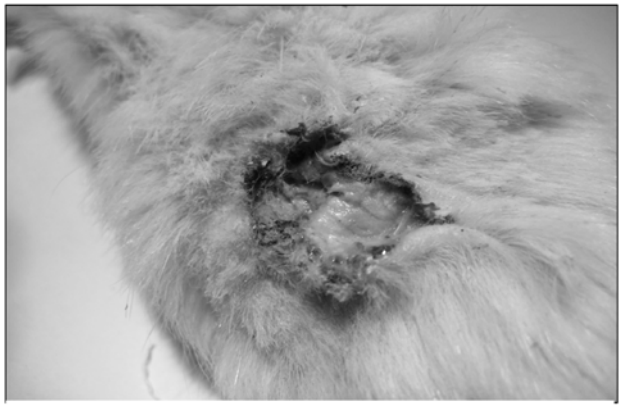

Рис. 5. Етап моделювання синдрому стопи діабетика скарифікаційно-сорбційним методом, 20 доба експерименту - в'яла грануляція та виділення незначного гною без ознак перифокального запалення або крайової епітелізації. Цифрове фото

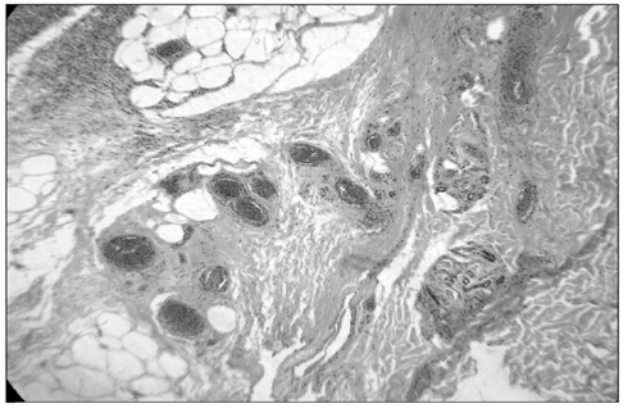

Рис. 6. Мікропрепарат з ділянки гнійно-некротичного вогнища у тварин із гіперглікемією, 26 доба експерименту - мікротромбози, фібриноїдний некроз та набряк тканин. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб.×60

бною сумішшю за допомогою скарифікаційного методу (рис. 3): у міжлопаткову поголену зону (розмір 1,5 см на 2,5 см), за допомогою інсулінового шприца методом скарифікації наносили суміш аеробних і анаеробних мікроорганізмів *S.aureus*, *S.epidermidis, B.fragilis, Peptococcus spp.* и *Fusobacterium spp.* у кількості 10^7-10^9 мікроорганізмів в 1 мл у верхні шари дерми (до появи «кров'янистої роси»). Проте ця методика мала також ряд суттєвих недоліків, а саме: відсутність ішемічного компоненту в патогенезі моделювання гнійного вогнища, високу інфекційну дозу агента, що створює передумови для розвитку глибокої флегмони і не відповідає клінічному розвитковi процесу (хронічне інфікування малими дозами сапрофітної і умовно патогенної мікрофлори), а також велика кількість випадків (33,3%) загоєння модульованої рани до початку розвитку змін, морфологічно схожих на клінічний прототип.

Для вирішення поставлених завдань та більш адекватного розкриття патогенезу досліджуваного синдрому нами розроблено удосконалений метод– скарифікаційно-сорбційний [7], при якому гнійно-запальне вогнище моделювали на 13-у добу алоксан-індукованої гіперглікемії у підготовленій методом скарифікації міжлопатковій зоні піддослідних тварин за допомогою імплантації силікогелевого контейнера з сумішшю аеробних та анаеробних мікроорганізмів за допомогою капшукового шва (рис. 4). При цій методиці відтворення моделі «стопи діабетика» із врахуванням стану мікроциркуляції та морфологічних змін (рис. 5) ми спостерігали у 21 тварини (75%)

При гістологічному дослідженні на ранніх етапах розвитку досліджуваного синдрому (14 доба) виявлено практично ідентичні зміни стану ранового процесу: у всіх мікропрепаратах спостерігалася картина гнійного запалення з дифузною ексудацією гіподерми, вогнищевою деструкцією жирової тканини, значною інфільтрацією поліморфоядерними лейкоцитами, рани були вкриті пластами фібрину і містили детрит.

Подальше дослідження (26 доба) підтвердили різницю в динаміці репараційних процесів у тварин з різними рівнями глікемії. Так, в основній групі, а також у препаратах клінічного прототипу, відзначалося значне пригнічення репаративного процесу (рис. 6): ознаки мікроциркуляторних порушень (стаз еритроцитів, мікротромбози, васкуліт, лімфостаз, фібриноїдний некроз, значний набряк тканин), недостатність макрофагальної реакції, пригнічення проліферації та дистрофія фібробластів, порушений синтез колагену, що значно відрізнялося від нормоглікемічного контролю, де визначалися зменшення зони попереднього некрозу на дозріваючу та зрілу грануляційну тканину (грануляційна тканина мала яскраво-рожевий колір, м'яку консистенцію, мілко-зернисту поверхню, утворену петлеподібно закрученими капілярами) (рис. 7). Вогнищеві інфільтрати

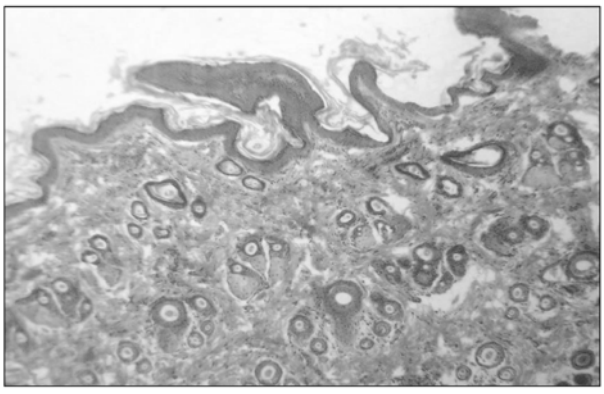

Рис. 7. Мікропрепарат із ділянки гнійно-некротичного вогнища у тварин із нормоглікемією, 26 доба експерименту - утворення зрілої грануляційної тканини. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб.×60

були розміщені здебільшого на поверхні рани, в гіподермі різко зменшилась ексудативні реакції, більше виражений, порівняно з основною групою і клінічним прототипом, розвиток судин як вертикальних, так і горизонтальних.

Висновки

1. Існуючі моделі синдрому стопи діабетика (М. Д. Абдулаєва, С. С. Казакова) мають ряд суттєвих технічних недоліків (зокрема високу смертність, частий відсоток розвитку міжм'язових флегмон або навпаки – самовільне загоєння рани) та не повністю розкривають патогенетичний розвиток змін в гнійній рані на фоні гіперглікемії.

2. Застосування розробленого скарифікаційно-сорбційного методу дозволяє сформувати адекватні патоморфологічні зміни у тварин, ідентичні клінічному прототипу, що дає змогу детально вивчити вплив місцевої терапії при синдромі стопи діабетика.

Перспективи подальших досліджень.

Використання розробленого скарифікаційно-сорбційний методу моделювання синдрому стопи діабетика дасть змогу в подальшому дослідити вплив місцевої терапії на перебіг репараційних процесів при лікуванні синдрому діабетичної стопи.

Література. 1.*Выбор* антибактериальной терапии у больных с осложненным синдромом стопы диабетика / [Б.С. Брискин, А.В. Прошин, В.В. Лебедев [та ін.] // Consilium Medicum. – 2004. – №1 (06). – С. 39-61. 2.*Морфология* инфицированной хронической раны при её лечении биологически активными препаратами наружного применения / [Л.С. Васильева, С.С. Казаков, Л.К. Куликов, А.А. Смирнов] // Сиб. мед. журнал. – 2009. – №4. – С. 41-43. 3.*Кузнєцов Ю.А.* Сахарный диабет мелких домашних животных / Ю.А. Кузнецов, М.А. Селюгин, И.К. Абдрахманов // Вет. патол. – 2005. – №4. – С. 82-94. 4.*Ларін О.С.* Організація подіатричної допомоги та профілактика розвитку синдрому діабетичної стопи / О.С. Ларін // Здоров'я України. – 2007. – №22 (1). – С. 69-71. 5.*Лігоненко О.В.* Вплив естрогенів та ліпосом на пребіг гнійної рани в експерименті / О.В. Лігоненко, І.І. Дігтяр // Клін. хірургія. – 2008. – №7. – С. 55-58. 6.*Пат. 25532 UA*, МПК G09B 23/28 (2007. 01) Спосіб моделювання синдрому діабетичної стопи в експерименті / Ліксутов Є.А., Сидорчук Р.І., Білик І.І., Полянський О.І., Бурега О.С., Михайловський О.В., Кнут Р.П.; заявник та патентовласник Ліксутов Є.А., Сидорчук Р.І., Білик І.І., Полянський О.І., Бурега О.С., Михайловський О.В., Кнут Р.П., – u 200703928; заявл. 10.04.07; опубл. 10.08.2007, Бюл. № 12, – 2007р. 7.*Пат. 42826 UA,* МПК G09B 23/28 (2009. 01) Спосіб експериментального моделювання синдрому «стопи діабетика» скарифікаційно-сорбційним методом / Ліксутов Є.А., Сидорчук Р.І., Кнут Р.П.; заявник та патентовласник Ліксутов Є.А., Сидорчук Р.І., Кнут Р.П. – u 200900937; заявл. 09.02.09; опубл. 27.07.2009, Бюл. № 14, – 2009р. 8.*Тронько М.Д.* Сучасний стан та перспективи розвитку фундаментальної та клінічної ендокринології в Україні / М.Д. Тронько // Здоров'я України. – 2007. – №10 (1). – С. 10-13. 9.*Propagation* of anaerobic bacteria within an aerobic multi-species chronic wound biofilm model / [Y. Sun, E. Smith, R. Wolcott, S. Dowd]// J. Wound Care. – 2009. – №18 (10). – P. 426-431. 10.*Dinh T.* Review of the mechanisms implicated in the pathogenesis of the diabetic foot / T. Dinh // Int. J. Low Extrem. Wounds. – 2005. – № 4. – P. 154-159. 11.*Lobmann R.* Molecular fundamentals of wound healing in diabetic foot syndrome / R. Lobmann, G. Schultz // Med. Klin. – 2003. – Vol. 98. – P. 292-301.

МОДЕЛИРОВАНИЕ ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АЛОКСАН-ИНДУЦИРОВАННОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Е. А. Ликсутов

Резюме. Проведено сравнительное исследование экспериментальных моделей синдрома стопы диабетика (методов С. С. Казакова, Н. Д. Абдулаева, скарификационного метода и скарификационно-сорбционного метода). На основе анализа существующих моделей с учетом их недостатков, патогенетических и этиологических факторов эталонного процесса созданы собственные модели патологического состояния. Исследована патоморфологическая адекватность клиническому прототипу разработанной усовершенствованной модели, заключающейся в соответствии ангиопатичных изменений и процессов реваскуляризации в гнойно-некротических очагах.

Ключевые слова: Модель синдрома стопы диабетика, алоксановий діабет

THE MODELING OF NECROTIC SUPPURATIVE PROCESS IN EXPERIMENTAL ALLOXAN-INDUCED DIABETES

I. A. Liksutov

Abstract. A comparative study of different experimental models of diabetic foot syndrome (methods by S. S. Kazakov, M. D. Abdulaiev, methods of scarification and scarification with sorption) has been performed. The creation of proposed original models was based on the analysis of presenting ones with regard to their shortcomings and etiological and pathogenetical factors of standard process. The pathomorphological coincidence with clinical prototype of proposed improved model has been studied. This was consisted in studying the correspondence of angiopathic changes with revascularization process in necrotic suppurative focus.

Key words: diabetic foot syndrome model, alloxan-induced diabetes.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2010.- Vol.9, №1 (31).-P.36-40.

Надійшла до редакції 25.02.2010
Рецензент – проф. І. Ю. Полянський
© Є. А. Ліксутов, 2010

УДК 614.254

А. Г. Маркарян

Ереванский государственный медицинский университет им. М.Гераци, Армения

СЕМЕЙНО-БРАЧНАЯ СТРУКТУРА ВРАЧЕЙ

***Ключевые слова**: здоровье, семейное положение, брачная структура, врачи.*

***Резюме.** Проведено социально-демографическое обследование семейно-брачной структуры среди врачей первичного и вторичного звеньев здравоохранения Республики Армения. Начиная с 1990 года, демографическая ситуация в Республике Армения претерпела существенные изменения, которые характеризуются процессом убыли населения; большинство врачей женаты или замужем, каждый седьмой не состоит в браке, каждый шестой имеет неполную семью.*

Введение

В настоящее время большое внимание исследователями уделяется вопросам по изучению различных клинических проявлений течения заболевания, их осложнений, методов диагностики и лечения болезней среди различных слоев населения. Недостаточно изученной является проблема состояния здоровья самих врачей, несущих ответственность за здоровье населения. Данные литературы свидетельствуют о том, что показатели состояния здоровья медицинских работников, продолжительность их жизни отличаются от среднестатистических показателей в худшую сторону. Среди них отмечаются высокие показатели распространенности стресса, депрессии и злоупотребления психоактивными веществами [2, 5-8].

Здоровье, как медико-демографическая и социальная категория, является один из важных показателей, характеризующих развитие общества. Любые нарушения, связанные со здоровьем следует решать на основе целостного подхода с позиции биопсихосоциальной модели патологии человека и рассматриваться в контексте человеческого существования, которое развертывается в семье. Семья является частью человеческой общины, а община – элементом человеческого общества. От демографических характеристик трудоспособного населения (половозрастной структуры, здоровья, уровня занятости, брачности) во многом зависит уровень трудовой активности населения.

Цель исследования

Проанализировать семейно-брачную структуру врачей разных специальностей, работающих в условиях амбулаторно-поликлинического и стационарного звеньев медицинской службы Республики Армения (РА).

© А. Г. Маркарян, 2010

Материал и методы

Семейно-брачную структуру врачей первичного и вторичного звеньев здравоохранения РА изучали с помощью социологического опроса за специально разработанной анкетой в течение осени 2009 года. Было опрошено 320 врачей, работающих в 24 разных медучреждениях страны (поликлиники – 12, сельские медицинские амбулатории – 8, больницы – 4). Анкета содержала вопросы, оценки социального статуса, стажа работы, семейного положения, условий проживания, а также семейного климата. Выборка исследования была случайной и нестратифицированной. Материалом исследования демографических показателей населения РА стали данные Национальной статистической службы РА [4]. Работа является фрагментом Проекта по изучению состояния здоровья врачей РА, одобренная этическим комитетом Ереванского государственного медицинского университета им. М. Гераци.

Статистическая обработка проводилась с помощью программы «Microsoft Excel XP» и электронных программных пакетов «Biostat» и «SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 12,0 for Windows».

Обсуждение результатов исследования

Из 320 розданных анкет 50 не были возвращены, в 34 анкетах были пропущенные ответы, и они были исключены из анализа. На этапе анализа и обработки полученного материала в исследовании приняли участие анкеты 236 врачей (процент участия 73,8%). Результаты социологического опроса показали, что более половины респондентов составили женщины (69,5%) и соответственно 30,5% – мужчины. Возраст опрошенных врачей варьировал от 24 до 83 лет (средний возраст 47,4±0,8 лет). Возрастной состав мужчин

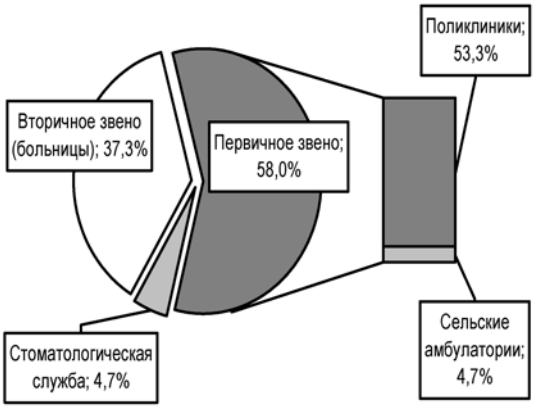

Рис. 1. Распределение врачей в зависимости от места работы (%)

характеризовался отчетливым преобладанием в возрасте 35-39 лет над старшими (27,8% против 13,4%; p<0,05), а женщин – в возрасте 60 лет и старше (17,7%). Врачей в возрасте 45–49 лет было 15,3%, 60 лет и старше – 18,6%, и наименьшую долю составили лица моложе 29 лет – 4,7%.

Результаты социологического опроса врачей показали (рис.1), что в данной выборке 58,0% врачей были специалистами первичного (амбулаторно-поликлинического) звена здравоохранения, 37,3% – вторичного звена (больницы), 4,7% – врачи стоматологи.

Большинство специалистов первичного звена здравоохранения работали в поликлиниках – 53,3%, только 4,7% – семейные врачи сельских медицинских амбулаторий. В то же время 1/3 опрошенных врачей работали в двух местах. Достоверных различий среднего возраста врачей в зависимости от места работы не выявили. Распределение врачей по специальностям показало, что 41,4% имели общеврачебную специализацию (терапевт, педиатр, семейный врач), а 58,6% – узкую специализацию. Причем соотношение узких специалистов, работающих в поликлиниках и стационарах, составило 1:1,3. Среди респондентов 20 врачей одновременно являлись и руководителями медицинских учреждений (сельские медицинские амбулатории, поликлиники и больницы). Примерно половина опрошенных врачей (48,7%) имела стаж работы 20 и более лет, а 10,6% – 1–4 лет. В среднем, в момент заполнения анкеты, врачи окончили университет 23,2±0,8 года назад.

Демографическая ситуация в РА, начиная с 1990 года, претерпела существенные изменения, которые характеризуются процессом убыли населения. Несмотря на наметившиеся в последние годы позитивные тенденции демографической ситуации, она остается неблагоприятной. Так, согласно данным Национальной статистической службы РА (табл. 1), общая численность населения РА на 1 января 2009 года составила 3 238 000 человек (48,4% – мужчины и 51,6% – женщины). По сравнению с переписью 1989 года, когда была зафиксирована максимальная численность населения республики, население уменьшилось на 6,1%. В 2008 г. из общего числа населения лица трудоспособного возраста (от 16 до 62 лет – для мужчин и 60 лет – для женщин) составили 2 198 600 человек. Городское население составляет 64,0% от общей численности населения, а 36,0%– сельское. Число браков за 2008 год составило 18 465, а число разводов – 3 031. Общий коэффициент брачности составил 5,7 (на 1000 населения), а коэффициент разводимости – 0,9 (на 1000 населения) [4].

Таблица 1

Некоторые демографические показатели Республики Армении (2004-2008гг)

Показатель	2004 год	2005 год	2006 год	2007 год	2008 год
Численность населения	3 215 800	3 219 200	3 222 900	3 230 100	3 238 000
Население трудоспособного возраста	2 036 900	2 079 900	2 119 100	2 169 900	2 198 600
Естественный прирост населения на 1000	3,7	3,5	3,2	4,1	4,2
Число браков	16 975	16 624	16 887	18 145	18 465
Число разводов	1 968	2 466	2 797	2 931	3 031
Общий показатель брачности на 1000 населения	5,3	5,2	5,2	5,6	5,7
Общий показатель разводимости на 1000 населения	0,8	0,8	0,9	0,9	0,9

Таблица 2

Распределение врачей по их брачному состоянию

Семейное положение	Мужчины		Женщины		Оба пола	
	n	%	n	%	n	%
Состоят в браке	60	83,3±0,04*	113	68,9±0,04	173	73,3±0,03
Разведенные	3	4,2±0,02	14	8,5±0,02	17	7,2±0,02
Овдовевшие	1	1,4±0,01	12	7,3±0,02	13	5,5±0,01
Не состоят в браке	8	11,1±0,04	25	15,2±0,03	33	14,0±0,02
ВСЕГО:	72	100	164	100	236	100

Примечание. * – различия между полами достоверны p<0,05; n – абсолютное количество

Таблица 3

Распределение врачей по их брачному состоянию и месту работы

Брачное состояние	Стоматологическая служба				Первичное звено				Вторичное звено			
	М (n=3)	Ж (n=8)	Оба пола (n=11)		М (n=15)	Ж (n=122)	Оба пола (n=137)		М (n=54)	Ж (n=34)	Оба пола (n=88)	
	n	n	n	%	n	n	n	%	n	n	n	%
Состоят в браке	3	6	9	81,8	13	88	101	73,7	44	19	63	71,6
Разведенные	-	1	1	9,1	1	9	10	7,3	2	4	6	6,8
Овдовевшие	-	-	-	-	-	10	10	7,3	1	2	3	3,4
Не состоят в браке	-	1	1	9,1	1	15	16	11,7	7	9	16	18,2
ВСЕГО:	11 (4,7%)				137 (58,0%)				88 (37,3%)			

Примечание. 1. М – мужчины; Ж – женщины; 2. n – абсолютное количество

Анализ демографической ситуации по брачной структуре приведен в табл. 2. Большинство анкетированных врачей (73,3±0,03%) ныне состоят в браке (как зарегистрированном, так и незарегистрированном). Причем доля мужчин, состоящих в браке, на 14,4% превышает долю женщин ($p<0,05$). Лица, никогда не состоявшие в браке, составили достаточно большую группу – 14,0±0,02% опрошенных врачей. Разведены 7,2±0,02% респондентов, 5,5±0,01% – вдовцы и вдовы.

Нами изучена также брачная структура в зависимости от места работы (стоматологическая служба, первичное и вторичное звено здравоохранения). Детальный анализ полученных данных показал (табл. 3), что достоверных различий в брачной структуре врачей в зависимости от места работы не выявлено.

Разработанная нами анкета также содержала вопросы, выясняющие состав семьи врача. Согласно принятой классификации [1, 3], семья может быть полной, если в ней присутствуют оба родителя и дети. Семья считается неполной, когда в ней отсутствует один из ее действующих лиц, а смешанной, когда в ее структуру включается отчим, мачеха либо приемные дети. Как правило, неполные и смешанные семьи – часто проблемные, которые важны как для отдельного человека, так и для общества в целом.

Результаты проведенного социологического исследования показали, что семьи 68,2% респондентов были полными, а 16,9% – неполными. 3,4% опрошенных врачей, в основном не состоявших в браке, живут одни, а 5,5% – живут только с ребенком. Из общего числа врачей, состоящих в браке, большинство живут отдельно (82,7%), а 13,9% – с родителями. Среди врачей, принявших участие в опросе, 80,5% имели детей, а одна пятая часть – не имела. Большую часть составляли двухдетные семьи: 54,0% и 52,3% семей среди врачей первичного и вторичного звеньев соответственно. Трехдетная семья преобладала среди врачей первичного звена (14,6% против

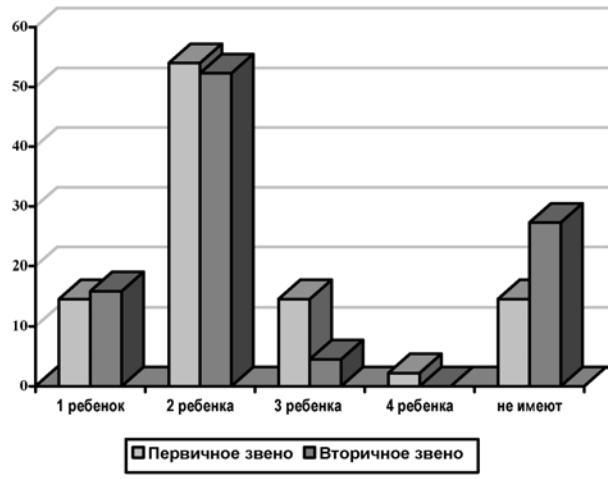

Рис. 2. Количество детей в семье.

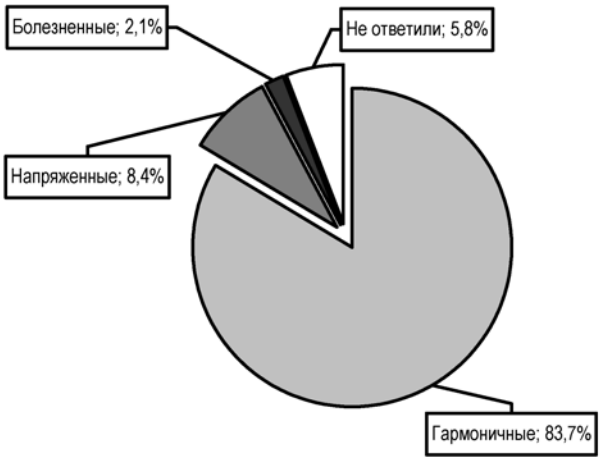

Рис. 3. Оценка врачами семейного климата.

4,5%; $p<0,05$), в то время как 27,3% врачей вовсе не имели детей (рис. 2). 3,4% респондентов живут по найму, 0,4% – в общежитии, а 19,9% – в отдельном доме. Бытовые условия проживания врачами оценены как удовлетворительные в 54,3% случаев, отличные – в 3,4% случаев, а плохие – в 4,7% случаев.

Следующим аспектом изучения была оценка семейного климата. Правильно организованная семья для многих является основой и труда, и

отдыха. Гармоничные отношения служат одним из оснований физиологического и психического здоровья членов семьи. И напротив, если возникают дисфункции, нарушения в жизнедеятельности семьи, то это может служить источником, фоном для возникновения отклонений в здоровье ее членов. Так, 83,7% респондентов оценили семейные взаимоотношения как гармоничные, 8,4% респондентов – напряженные, а 2,1% – болезненные (рис. 3). Причем среди врачей, состоящих в браке, напряженными считают 10,9%, а болезненными – 1,7%. Ссоры в семье по различным причинам (материальные, бытовые, организационные) бывают каждый день в 3,0% случаев.

Выводы

1. Семейно-брачная структура врачей республики Армения характеризуется тем, что 73,3% врачей женаты или замужем, каждый седьмой не состоит в браке, каждый восьмой респондент пережил серьезную психологическую травму (развод или смерть супруга), каждый шестой имеет неполную семью.

2. Дополнительные социальные и бытовые проблемы в семье могут стать причиной снижения работоспособности и нарушения психоэмоциональной устойчивости.

Перспективы дальнейших исследований

Данные, полученные в ходе проведенного исследования, могут послужить основой при разработке задач и мероприятий, направленных на управление демографическими процессами.

Литература. 1. *Губачев Ю. М.* Психосоциальные проблемы семейной медицины / Ю. М. Губачев, В. В. Макиенко. – С.-Петербург, 1997. – 48с. 2.*Профессиональная* заболеваемость медицинских работников Приморского края / М. Г. Овчинникова, А. А. Шепарев, Е. В. Ластова, О. Ю. Маевская // Гигиена и санитария. – 2005. – №3. – С. 29-31. 3. *Краснов А. Ф.* Семейная медицина. Руководство в 2 т. (том 1) / под ред. Краснова А. Ф. – Самара, 1994. – 384 с. 4. *Статистический* ежегодник Армении. – Ереван, 2008.– 589 с. 5. *Федина Н. В.* Проблема профессионального риска и качества жизни врачей / Н. В. Федина // Здравоохранение Российской Федерации. – 2008. –№5. – С. 27-30. 6.*Здоровье* врача – невролога, психиатра. Кто о нем позаботится? / О. С. Чабан, С. Г. Сова, Г. К. Юрьева [и др.] // Мед. вестник, 2007. – № 15-16. – С. 46. 7. *Gwen* Adshead. Healing ourselves: ethical issues in the care of sick doctors / Adshead Gwen // Advances in Psychiatric Treatment. – 2005.– Vol. 11. – P. 330-337. 8.*Jenny Firth*-Cozens. Improving the health of psychiatrics / Firth-Cozens Jenny // Advances in Psychiatric Treatment. – 2007. – Vol. 13. – P.161-168.

СІМЕЙНО-ШЛЮБНА СТРУКТУРА ЛІКАРІВ

А. Г. Маркарян

Резюме. Проведено соціально-демографічне обстеження сімейно-шлюбної структури серед лікарів первинної та вторинної ланок охорони здоров'я Республіки Вірменія. Починаючи з 1990 року, у демографічній ситуації Республіки Вірменія відбулися суттєві зміни, які характеризуються процесами втрати населення; більшість лікарів одружені, кожен сьомий – не перебуває в шлюбі, кожен шостий – має неповну сім'ю.

Ключові слова: здоров'я, сімейне становище, шлюбна структура, лікарі.

FAMILY-MARRIAGE STRUCTURE OF PHYSICIANS

A. G. Margarian

Abstract. The author has investigated the social-demographic survey of physicians' family-marriage structure among the doctors of primary and secondary health care services of Republic Armenia. Since 1990, the demographic situation in Republic of Armenia has undergone essential changes which are characterized by process of population decrease; the majority of doctors are married; every seventh is not married, every sixth has incomplete family.

Key words: health, the marital status, marriage structure, doctors.

M. Heratsi State Medical University (Yerevan, Armenia)

Clin. and experim. pathol.- 2010.- Vol.9, №1 (31).-P.41-44.

Надійшла до редакції 25.02.2010
Рецензент – доц. Л. П. Сидорчук
© А. Г. Маркарян, 2010

УДК 619-053.2:616.15-092

***В. Ф. Мислицький*[1]**
***Н. В. Гребенюк*[2]**

[1] Буковинський державний медичний університет, м.Чернівці
[2] Херсонський базовий медичний коледж

ОСОБЛИВОСТІ ПОРУШЕНЬ В ОРГАНІЗМІ ДІТЕЙ ЗАЛЕЖНО ВІД ТЕРМІНІВ ІНФІКУВАННЯ ВНУТРІШНЬОУТРОБНО, ІНТРАНАТАЛЬНО ЧИ ПОСТАНАТАЛЬНО

***Ключові слова**: діти, інфекції перинатальні, чинники ризику.*

***Резюме**. Наведені результати вивчення наслідків анте-, інтра- та постнатального інфікування дітей віком від 5 діб до трьох місяців.*

Вступ

Внутрішньоутробні інфекції (ВУІ) – одна з найскладніших проблем інфектології, акушерсько-гінекологічної та педіатричної практики [5, 6, 7].

Особливу проблему представляють віддалені наслідки ВУІ [3, 10], які в більшості новонароджених із ВУІ можуть набувати будь-яких клінічних ознак. У результаті інфікування в антенатальному періоді при персистенції інфекції або її реактивації [1, 2, 3] можуть виникати різноманітні форми патології, як неспецифічні (наприклад, затримка психомоторного розвитку), так і пов'язані з ураженнями певних органів і систем [4,8,9].

Мета дослідження

Установити наслідки анте-, інтра- та постнатального інфікування в дітей віком від 5 діб до трьох місяців.

Матеріал і методи

Обстежено 95 дітей, віком від 5 діб до трьох місяців, які знаходилися на лікуванні в Херсонській дитячій обласній клінічній лікарні.

Оцінювання факторів ризику виникнення ВУІ в дітей проводили шляхом соціометричного обстеження й аналізу медичної документації та акушерсько-соматичного анамнезу матерів хворих дітей. Для формування вибірки застосовували описовий тип дослідження з одномоментним зрізом. Репрезентативність вибірки досягали завдяки випадковому відбору дітей із вадами розвитку.

Обговорення результатів дослідження

Залежно від анамнезу й терміну строків появи симптомів інфекційно-запального процесу, ця група була поділена на три підгрупи: I підгрупа – 30 дітей, з верифікованою внутрішньоутробною інфекцією; II підгрупа – 34 дитини з інтранатальним інфікуванням (ІНІ); III підгрупа включала 31 дитину, інфіковані – постнатально (ПНІ).

Порівняльна характеристика цих трьох підгруп наведена в табл. 1, 2.

Як видно з наведених даних, діти з ВУІ народжувалися вагітними, в яких виношування перебігало більш несприятливо. У цій підгрупі найбільше число ускладненого перебігу вагітності та

Таблиця 1

Показники акушерського та соматичного анамнезу (у %) матерів новонароджених дітей I групи

підгрупи / показники	1 підгрупа внутрішньоутробна інфекція	2 підгрупа інтранатальна інфекція	3 підгрупа постнатальна інфекція
n=95	30	34	31
Вік матері до 30 років	73	85	84
Хронічні вогнища інфекції	50 **1-3	44 *2-3	26
Токсикоз першої половини вагітності	53 **1-3	38	20
Загроза переривання вагітності	40 **1-3	23	16
Гострі захворювання під час вагітності	50 *1-3	50 *2-3	32
Кесарів розтин	20 *1-3	8,8	9,7
Ускладнений перебіг пологів	53	32	32
Тривалий безводний період	56 **1-3	61 **2-3	9,7
Меконіальні води	16 *1-3	15 *2-3	3,2

Примітка. Вірогідність розходжень між групами * - $p<0.005$. ** - $p<0.01$.

© В. Ф. Мислицький, Н. В. Гребенюк, 2010

Таблиця 2

Показники функціонального стану організму в дітей залежно від строку інфікування

підгрупи / показники	1 підгрупа внутрішньоутробна інфекція	2 підгрупа інтранатальна інфекція	3 підгрупа постнатальна інфекція
n=95	30	34	31
Маса тіла при народженні, г	3318	3429,3	3186,8
Довжина при народженні, см	51	51,6	50,4
Внутрішньоутробна гіпотрофія, %	37 **1-2	11,7	16 *1-3
МФН, %	60	71	55
Оцінка за шкалою Апгар менша 8 балів, %	86,6	70,6	90,3
Стигми дизембріогенезу, %	73 1-2, **1-3	44	35
Уроджені вади розвитку, %	56 1-2, **1-3	11,7	12,8
Порушення періоду адаптації, %: Синдром набряку, % Кон'югаційна жовтяниця I-II ступеня, %	17 17 *1-2	47 34 *2-3	22 13
Ураження печінки, %	5	-	-
Ураження серця, %	5	-	-
Ураження ЦНС, %: Гіпертензійно - гідроцефальний синдром Синдром підвищеної нервово - рефлекторної збудливості Синдром пригнічення ЦНС Синдром м'язової дистонії Судомний синдром Затримка психомоторного розвитку Внутрішньочерепний крововилив	 46 (*1-3) 23 13 13 23 (*1-2) 13 34	 41 30 20,5 26 2,9 8,8 38	 29 26 6,4 (*2-3) 22 - 13 32
Гепатомегалія, %	87 (*1-3)	73	58
Спленомегалія, %	50 (1-2, **1-3)	11	19
Зміни у системі крові (%): Анемія	40	6	9,6
Тромбоцитопенія	3,3	-	-
Нейтропенія	3,3	-	-
Лейкоцитоз	30 (*1-3)	28 (*2-3)	48

Примітка. Вірогідність розходжень між групами * - $p<0.005$. ** - $p<0.01$.

Таблиця 3

Структура виявлення різних вад розвитку в дітей 1 групи (у%)

підгрупи / вади розвитку	1 підгрупа Внутрішньоутробна інфекція	2 підгрупа Інтранатальна інфекція	3 підгрупа Постнатальна інфекція
n=95	30	34	31
Мозку	33,3 **1-2, **1-3	2,9	3,2
Серця	26,6 **1-2	5,8	-
Кісткової тканини	13 **1-2	2,9 *2-3	9,6
Очей	10	-	-
Нирок	10	-	-
Порушення слуху	3,3	-	-

Примітка. Вірогідність розходжень між групами * - $p<0.005$. ** - $p<0.01$.

пологів. Вірогідно частіше ніж в інших підгрупах, у них траплялися токсикози вагітності, загроза переривання, гострі й хронічні інфекційно-запальні процеси в матерів. Діти з ВУІ частіше на-

Таблиця 4

Характеристика уроджених вад розвитку в дітей 1 групи

Локалізація вад	Вади розвитку
ЦНС	Кіста судинного сплетення Вентрикуломегалія Гідроцефалія Мікроцефалія Порушення диференціювання мозкової тканини
Серце	Дефект міжшлуночкової перегородки Незарощення овального вікна Незарощення артеріальної протоки
Кісткова система	Дисплазія кульшового суглоба Аномалія розвитку ребер Аномалія розвитку стопи Аномалія розвитку лицевого черепа
Органи зору	Анофтальмія Катаракта Колобома райдужки
Органи слуху	Приглухуватість
Нирки	Полікістоз Гідронефроз Мегауретер

Таблиця 5

Клінічні прояви інтра- та постнатального інфекційного процесу в дітей перших трьох місяців життя (%)

підгрупи / прояви	1 підгрупа внутрішньоутробна інфекція	2 підгрупа інтранатальна інфекція	3 підгрупа постнатальна інфекція
n=95	30	34	31
Сепсис	-	8,8	3,2
Менінгіт	40 (*1-2, 1-3)	15	16,5
Інфекція сечових шляхів	30 (*1-2)	18,5	21,5
Ентероколіт	10	13,5	14,5
Кон'юнктивіт	25	18,5	19
Флебіт пупкової вени	5	12	9,5
Езофагіт	5	-	-
Вульвіт	5	-	-
Остеомієліт	5	5,5	2,5
Інфекційні захворювання шкіри	-	17 (*2-3)	9,5
Отит	-	-	4,5
Пневмонія	-	-	2,5
ГРВЗ	15	15	22

Примітка. Вірогідність розходжень між групами * - $p<0.005$.

роджувалися з ознаками внутрішньоутробної гіпотрофії, у них була вищою частота аномалій та вад розвитку. Найчастішими були вади мозку, серця, нирок, очей, порушення слуху (табл.3–5).

Другу підгрупу (ІНІ) відрізняє більша тривалість безводного періоду з обтяженим перебігом вагітності й пологів.

У третій підгрупі (ПНІ) ці показники траплялися значно рідше.

У всіх дітей першої підгрупи відзначається гепатоспленомегалія, але в групі ВУІ цей симптом трапляється вірогідно частіше й виражений більше: зменшення органів сягає 4–5 см і більше з під краю реберної дуги. Особливо характерно для дітей цієї групи збільшення селезінки, але симптоми інтоксикації, й гарячки були рідшими ніж у групах із ІНІ та ПНІ.

Із боку системи крові у хворих на ВУІ переважала анемія і тромбоцитопенія, ас для група з ІНІ і ПНІ – був характерним лейкоцитоз, що зумовлено бактеріальною інфекцію. Зі збільшенням віку дитини на момент інфікування, розширюється спектр збудників бактеріальної інфекції, при цьому більшого значення набуває умовно-патогенна флора (табл.6).

Таблиця 6

Характер мікробної флори у вогнищах інфекції дітей 1 групи (%)

підгрупи / збудник	1 підгрупа внутрішньоутробна інфекція	2 підгрупа інтранатальна інфекція	3 підгрупа постнатальна інфекція
n=95	30	34	31
St. aureus	20	26,4 (*1-2,*2-3)	19,3
St.epidermalis	16,6	32,3 (**1-2,*2-3)	25,7
St.anhaemoliticus	6,6	2,9 (*1-2)	3,2 (*1-3)
Str.viridans	-	2,9	3,2
Str.faecalis	-	-	12,8
E.coli	3,3	17,6 (**1-2)	22,5 (**1-3)
Kl.pneumoniae	13,3	14,7 (*2-3)	9,6 (*1-3)
Ps.aeruginosae	3,3	8,8 (*1-2)	9,6 (*1-3)
Ent.aerogenes	-	-	3,2
Micrococcus roseus	-	-	3,2

Примітка. Вірогідність розходжень між групами * - $p<0.005$. ** - $p<0.01$.

Висновки

1. Наявність хронічних запальних захворювань матері, із загостренням під час вагітності, ускладнений перебіг вагітності і пологів, тривалий безводний період є факторами ризику в розвитку внутрішньоутробних та інтранатальних інфекцій.

2. Виявлення в дитини вираженої гепатой особливо спленомегалії і неврологічної симптоматики в поєднанні з вадами розвитку часто вказує на наявність внутрішньоутробної інфекції.

Перспективи подальших досліджень

Буде продовжено вивчення впливу внутрішньоутробного інфікування на розвиток постанатальних інфекцій у дітей віком до одного року.

Література. 1.*Андреева Е.И.* Врожденный токсоплазмоз / Е.И.Андреева Эпидемиология и инфекционные болезни.-2006.-№1.-С.49-52. 2.*Атлас* з медичної мікробіології, вірусології та імунології / під ред. А.А.Воробйова, А.С. Бикова.-М., 2003.-203 с. 3.*Бенюк В.О.* Прогнозування, діагностика та профілактика перинатальної патології у вагітних з недоношенням / О.В.Бенюк // Автореф.дис. д-ра мед.наук.-К., 2006.-35 с. 4.*Глушок О.К.* Стандартизовані підходи до проблеми діагностики TORCH-інфекцій / О.К. Глушок, І.Й. Когут, Т.С.Бойко // Посібник.Тернопіль.-Джура.-2003.-83 с. 5.*Гречаніна О.Я.* Внутрішньоутробні інфекції та вроджені вади розвитку / О.Я. Гречаніна, І.А.Жадан // Міжнар. мед.журнал.-2002.-С.93-95. 6.*Дубосарська З.М.* Акушерські і перинатальні проблеми TORCH-інфекцій // З.М.Дубосарська, А.Я. Сенчук. Посібник для лікарів акушерів-гінекологів і неонатологів, студентів // – К.: Мета, 2003. – 133с. 7.*Марков И.С.* Мониторинг хронических герпесвирусных инфекций и профилактика внутриутробного заражения плода у беременных: обнадёживающая перспектива / И.С.Марков. Репродуктивное здоровье женщин // – К., 2004. - №1. – С.6-22. 8.*Панченко Л.А.* Герпесвіруси та їх роль в патології людини / Л.А Панченко, Е.А. Радченко, В.В. Казмирчук // Експериментальна і клінічна медицина. –2002. - №4. – С.66-69. 9.*Профілактика*, діагностика і корекція вроджених вад розвитку у новонароджених // Матер. наук.-практ.конф. – Київ, 2001. – 209с. 10.*Ramsey P.S.*, Goldenberg P.L. Инфекционные заболевания матери и их осложнения. В.кн.: Ньюэля М..-Л.Мак-Интыйр Д. (ред.) Врожденные и перинатальные инфекции: предупреждение, диагностика и лечение. СПб., 2004.-С.48-86.

ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ В ОРГАНИЗМЕ ДЕТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТРОКОВ ИНФИЦИРОВАНИЯ - ВНУТРИУТРОБНО, ИНТРАНАТАЛЬНО И ПОСТНАТАЛЬНО

В. Ф. Мыслицкий, Н. В. Гребенюк

Резюме. Изложены результаты изучения последствий анте-, интра- и постнатального инфицирования детей в возрасте от 5 суток до трех месяцев.

Ключевые слова: дети, инфекции перинатальные, факторы риска.

CHARACTERISTICS OF DISTURBANCES IN THE CHILDREN'S ORGANISM DEPENDING UPON THE PERIODS OF INTRAUTERINE, INTRANATAL OR POSTNATAL INFECTION

V. F. Myslitsky, N. V. Hrebeniuk

Abstract. The results of study of anti-, intra- and postnatal infection consequences in children at the age of 5 days till three months are expounded.

Key words: children, perinatal infections, risk factor.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2010.- Vol.9, №1 (31).-P.45-48.

Надійшла до редакції 25.02.2010
Рецензент – проф. С. С. Ткачук
© В. Ф. Мислицький, Н. В. Гребенюк, 2010

УДК 616.33/.34:616.379-008.64-085.275

Ж. А. Нечіпай

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

ФУНКЦІОНАЛЬНО-МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ШЛУНКА У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ У ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ ЛІПОФЛАВОНОМ ТА КОРАРГІНОМ

***Ключові слова**: цукровий діабет, діабетична гастропатія, ендотеліальна дисфункція.*

***Резюме.** Обстежено 120 хворих на діабетичну гастропатію та виявлено, що в осіб на тлі цукрового діабету типу 2 спостерігався дефіцит генерації ендотелієм NO із сповільненням евакуації вмісту шлунка з розвитком гастропарезу. Застосування в комплексній терапії діабетичної гастропатії ліпофлавону та кораргіну призводить до усунення моторно-евакуаторних порушень, відновлення процесів мікроциркуляції в слизовій оболонці шлунка.*

Вступ

Цукровий діабет (ЦД) залишається однією з найбільш актуальних проблем клінічної медицини. Чільне місце серед ускладнень ЦД посідають ураження шлунково-кишкового тракту, зокрема діабетична гастропатія (ДГ) [6, 8]. Відомо, що повне спорожнення шлунка можливе тільки при достатньому розслабленні пілоричного сфінктера [5]. Релаксація пілоричного сфінктера (ПС) є NO-залежним процесом, відновлення оксиду азоту забезпечує розслаблення пілоруса та полегшує спорожнення шлунка [7]. Дисфункція ендотелію слизової оболонки шлунка (СОШ), як один із патогенетичних механізмів розвитку ДГ, у джерелах літератури не розглядається, отож, потребує ретельного вивчення.

Мета дослідження

Вивчити ймовірні механізми розвитку морфофункціональних змін шлунка в пацієнтів на ЦД типу 1 (ЦД-1) та 2 (ЦД-2).

Матеріал і методи

Обстежено 120 хворих на ЦД-1 та 2, середньої тяжкості, субкомпенсований, із проявами ДГ. Хворі розподілені на дві групи залежно від типу ЦД: 60 осіб на ЦД-1, у тому числі: 1-а група – 24 пацієнти на ЦД-1 без проявів ДГ, 1А група – 36 осіб на ЦД-1 із проявами ДГ; 60 осіб на ЦД-2: 2-а група – 21 пацієнт на ЦД-2 без проявів ДГ, 2А група – 39 осіб на ЦД-2 із проявами ДГ. Середній вік пацієнтів становив 42,5±5,6 року. Розподіл на групи здійснювали згідно з принципом рандомізації. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб (ПЗО). Діагноз ДГ встановлювали на підставі клінічних, ендоскопічних, патогістологічних даних, визначення контамінації H. pylori, результатів ультразвукового дослідження швидкості евакуації шлункового вмісту (ШЕШ), pH-метрії [3, 5]. Для візуального контролю змін СОШ всім пацієнтам (100%) виконували езофагогастродуоденоскопію із прицільною біопсією 2-3 ділянок СОШ, гістопатологічні зміни ендотелію судин СОШ вивчали шляхом проведення оцінки розподілу ядерного хроматину засобами цифрової фотографії та комп'ютерного аналізу мікроскопічного зображення із застосуванням коефіцієнта варіації оптичної густини (КВОГ). За величиною цього показника оцінювали ступінь організації ядерного хроматину та функціональну активність ендотеліоцитів [4].

На підставі отриманих результатів у групі хворих на ДГ на тлі ЦД-2 виявлені порушення функціонального стану ендотелію у вигляді зниження секреції NO, що супроводжувалося гальмуванням моторно-евакуаторної функції шлунка (МЕФШ) разом із стійким пілороспазмом. Група осіб О1 (20 хворих на ЦД-2 із проявами ДГ) служила групою контролю і отримувала дієтичне харчування №9, метформін у таблетках по 500 мг 2 рази на день, ліпофлавон (лецитин 550 мг, кверцетин 15 мг), розчинений у 20 мл ізотонічного розчину натрію хлориду в/в №10. Група осіб О2 (20 хворих на ЦД) із проявами ДГ за умови зниженого вмісту в крові NO, сповільнення МЕФШ та фонового ЦД-2 отримувала дієтичне харчування №9, метформін, ліпофлавон, розчинений у 20мл ізотонічного розчину натрію хлориду в/в №10 у комбінації з кораргіном по 300мг 3 рази на добу впродовж місяця [1].

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою параметричних та непараметричних методів варіаційної статистики, кореляційно-регресійного аналізу [2].

Обговорення результатів дослідження

Наявність ДГ у хворих на ЦД-1 супроводжувалася підвищенням кислототвірної функції шлунка (табл. 1) та контамінацією H. pylori у 75%, яка корелювала з вірогідним прискоренням моторно-евакуаторної функції шлунка (ШЕШ) ($r=-0,67$ ($p<0,05$) між pH та ШЕШ). Зокрема, pH шлункового вмісту на рівні тіла та антрального відділу шлунка в 1А групі хворих був нижчим від показника в ПЗО на 11,1% ($p>0,05$), одночасно спостерігалося істотніше (порівняно з групою 1) закиснення вмісту ДПК (на 11,4% ($p<0,05$)). pH шлу-

© Ж. А. Нечіпай, 2010

Таблиця 1

Показники pH-метрії нижньої третини стравоходу, тіла та антрального відділу шлунка та порожнини дванадцятипалої кишки у хворих на цукровий діабет типу 1 та 2 без та із супровідною діабетичною гастропатією (M±m)

Показники	ПЗО, n=30	ЦД-1 без ДГ, n=24	ЦД-1 із ДГ, n=36	ЦД-2 без ДГ, n=21	ЦД-2 із ДГ, n=39
pH н/3 стравоходу	4,52±0,013	4,05±0,015*	3,94±0,017 */**	4,91±0,023 */**	5,11±0,041 */***/#
pH тіла шлунку	1,64±0,012	1,62±0,135	1,53±0,124	2,24±0,015 */**	3,03±0,012 */***/#
pH антрального відділу шлунку	1,81±0,051	1,75±0,123	1,60±0,212	2,51±0,014 */**	3,25±0,015 */***/#
pH в ДПК	7,30±0,042	7,29±0,067	6,47±0,105 */**	7,42±0,023 */**	7,45±0,011 */***

Примітка. * – відмінності вірогідні у порівнянні з групою здорових осіб ($p<0,05$); ** – відмінності вірогідні у порівнянні з показником у хворих на ЦД-1 без ДГ ($p<0,05$); *** – відмінності вірогідні у порівнянні з показником у хворих на ЦД-1 з ДГ ($p<0,05$); # - відмінності вірогідні у порівнянні з показником у хворих на ЦД-2 без ДГ ($p<0,05$)

нкового вмісту на рівні тіла та антрального відділу в 2-й групі хворих був вищим від показника в ПЗО в 1,4 раза ($p<0,05$). У пацієнтів 2А групи одночасно спостерігалося суттєве (порівняно з групою 2) зниження pH тіла та антрального відділу шлунка (в 1,8 раза ($p<0,05$)) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p<0,05$). Таким чином, стан кислототвірної функції шлунка в пацієнтів з ДГ, що розвинулась на тлі ЦД-1 характеризувався тенденцією до гіперацидності. Для пацієнтів із ДГ, що розвинулася на тлі ЦД-2, характерне зниження кислототвірної функції шлунка, що корелювало із сповільненням швидкості евакуації шлункового вмісту ($r=-0,74$, ($p<0,05$) між pH та ШЕШ).

Досліджуючи стан ендотелію СОШ у пацієнтів 2А групи, у 66,7% випадків спостерігали наявність ендотеліоцитів із неактивними ядрами: КВОГ ядерного хроматину становив 15,8±0,19, що в 1,5 раза перевищувало контрольний показник (10,2±0,23) ($p<0,05$). Це свідчило про порушення балансу між еухроматином та гетерохроматином за рахунок збільшення вмісту останнього, що є показником прискорення апоптозу ендотелія і створило підґрунтя для розвитку дисфункції ендотелія СОШ. Показник КВОГ ядерного хроматину знаходився в щільній зворотній кореляційній залежності з вмістом NO сироватки крові ($r=-0,85$, $p<0,05$), та в прямій кореляційній залежності з активністю iNOS ($r=0,59$, $p<0,05$). Аналіз отриманих результатів свідчить про те, що прямими патогістологічними ознаками змін кровопостачання СОШ є склероз та прискорення апоптозу ендотелія судин, які складають основу розвитку ендотеліальної дисфункції (ЕД), порушення процесів мікроциркуляції в СОШ, зниження МЕФШ із розвитком гастропарезу.

У хворих на ЦД із ДГ з прискореною моторикою шлунка (35% хворих на ЦД-1 та 16% хворих на ЦД-2) у 67% випадків спостерігалося підвищення вмісту NO на 27,1% порівняно з показником ПЗО ($p<0,05$), а також підвищення активності iNOS та зростання вмісту ЕТ-1 у 2,5 та 1,8 раза відповідно порівняно з величинами ПЗО ($p<0,05$). Показник NO у даній групі знаходився в прямій кореляційній залежності від активності iNOS, ШЕШ відповідно ($r=0,86$; $r=0,77$; $p<0,05$) та ендоскопічних змін у вигляді хронічного неатрофічного гастриту. У хворих на ДГ із уповільненою моторикою шлунка (12% хворих на ЦД-1 та 53% хворих на ЦД-2) у 85% випадків спостерігалося вірогідне зниження вмісту NO на 40,6% порівняно з показником ПЗО ($p<0,05$), що мало пряму кореляційну залежність із ендоскопічними показниками, де відмічали переважно атрофічний гастрит. Встановлено прямий кореляційний зв'язок між показником вмісту NO у крові та ШЕШ ($r=0,81$; $p<0,05$). Отже, розлади генерації та метаболізму NO із накопиченням надмірної його кількості внаслідок істотної активації індуцибельної NO-синтази призвели, до надмірної релаксації шлунка, відсутності адекватного запирального рефлексу ПС та прискорення евакуації неперетравленої їжі в ДПК. Цей стан є причиною розвитку частих гіпоглікемічних станів, демпінг-подібного діарейного синдрому. Цьому сприяли розлади мікроциркуляції та ЕД, характерні для ЦД будь-якого типу.

Результати отриманих досліджень у динаміці лікування ліпофлавоном та кораргіном вказують на те, що лікування пацієнтів основної групи призвело до нормалізації показника вмісту NO, зокрема в групі О2 уже через 15 днів показник зріс в 1,5 раза ($p<0,05$) (табл. 2). Показники в групі контролю вірогідно не змінювалися ($p>0,05$). Нормалізація концентрації NO в сироватці крові після проведеного лікування спричинила зниження активності прозапальної iNOS у пацієнтів О2 групи – на 23,4% ($p<0,05$), причому зміни в групі контролю були невірогідними ($p>0,05$). Отримане лікування в основній групі сприяло також зниженню потужності вазоконст-

Таблиця 2

Показники функції ендотелію у хворих на діабетичну гастропатію із супровідним цукровим діабетом типу 2 в динаміці лікування ліпофлавоном (група О1) та ліпофлавоном з кораргіном (група О2), (M±m)

	Показники	Група О1 (n=20)	Група О2 (n=20)
ПЗО	NO, мкмоль/л	16,51±1,275	
	iNOS, нмоль/годхл	0,51±0,008	
	ЕТ-1, пмоль/л	6,07±0,414	
До лікування	NO, мкмоль/л	9,19±0,641*	9,13±0,632*
	iNOS, нмоль/годхл	1,05±0,039*	1,07±0,043*
	ЕТ-1, пмоль/л	14,58±0,751*	14,54±0,631*
Після лікування	NO, мкмоль/л	10,05±0,003*	13,78±0,805*/**/#
	iNOS, нмоль/годхл	1,08±0,056*	0,82±0,007*/**/#
	ЕТ-1, пмоль/л	12,03±0,213*	8,34±0,256*/**/#

Примітка. * – різниця вірогідна у порівнянні з показником у практично здорових осіб ($p<0,05$); ** – різниця вірогідна у порівнянні з показником до лікування ($p<0,05$); # – різниця вірогідна у порівнянні з показником після лікування у хворих групи О2 ($p<0,05$).

рикторних впливів на ендотелій шляхом зниження вмісту ЕТ-1 в осіб О2 групи на 30,6% ($p<0,05$) проти 17,5% ($p>0,05$) (табл. 2) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці.

Таким чином, застосування в комплексній терапії ДГ донаторів NO та ендотеліопротекторів призводить до усунення проявів ЕД, відновлення процесів мікроциркуляції в СОШ та прискорює МЕФШ, усуваючи таким чином прояви ДГ.

Висновки

1. Для пацієнтів із цукровим діабетом типу 1 характерна гіперацидність шлункового вмісту, яка корелює з вірогідним прискоренням моторно-евакуаторної функції шлунка. Для хворих на цукровий діабет типу 2 характерне вірогідне зниження кислототвірної функції шлунка, що корелює із сповільненням швидкості евакуації шлункового вмісту.

2. Порушення функціонального стану ендотелію у хворих на цукровий діабет типу 2 полягає в істотному дефіциті синтезу NO внаслідок вірогідного зменшення активних та збільшення кількості неактивних ендотеліоцитів судин шлунка, що корелює зі ступенем інсулінорезистентності, а у хворих на цукровий діабет типу 1 – у підвищенні вмісту в крові NO внаслідок компенсаторної гіперактивності індуцибельної NO-синтази та відносній гіперпродукції ендотеліну-1.

3. У хворих на цукровий діабет типу 2 дефіцит генерації ендотелієм NO сприяв розвитку вазоспастичних реакцій слизової оболонки шлунка, тривалого спазму пілоричного сфінктера, сповільненню евакуації вмісту шлунка та розвитку постпрандіального дистрес-синдрому. Гіперпродукція NO у відповідь на контамінацію H. pylori та внаслідок істотної активації індуцибельної NO-синтази у хворих на цукровий діабет типу 1 призвели до надмірної релаксації шлунка, відсутності адекватного запирального рефлексу пілоричного сфінктера та прискорення швидкості евакуації вмісту шлунка.

4. Спосіб диференційованого лікування хворих на діабетичну гастропатію на тлі зниження концентрації в крові монооксиду нітрогену, який включає використання комбінації ліпофлавону та кораргіну, дозволяє усунути прояви ендотеліальної дисфункції, клінічні та ендоскопічні ознаки гастриту, нормалізувати моторно-евакуаторну функцію шлунка, та оптимізувати стан коагуляційного гомеостазу.

Перспективи подальших досліджень

Доцільним є оцінка віддалених результатів лікування діабетичної гастропатії ліпофлавоном та кораргіном.

Література. 1.Вплив препарату „Кораргін” на перебіг дисциркуляторної енцефалопатії / Н.М. Грицай, І.О. Міхньов, А.М. Кривчун [та ін.] // Укр. вісник психоневрол.- 2007.- Т.15, №3 (52).- С.11-13. 2.Гланц С. Медико-биологическая статистика / Стентон Гланц; пер. с англ. - М.: Практика, 1998. - 459 с. 3.Кислотопродукция желудка и методы ее определения: уч. пособие / Т.К. Дубинская, А.В. Волова, А.А. Разживина [и др.].- М.: Рос. мед. академия последипломного образования, 2004.- 20 с. 4.Пат. №31190, UA, Спосіб діагностики гістопатологічних змін ендотелію судин головного мозку / Н.В. Пашковська, І.С. Давиденко, В.М. Пашковський № u200714387.- Заявл. 20.12.2007. Опубл. 25.06.2008 // Промислова власність.- 2008.- Бюл. №6.- С.14387. 5.Титов В. Н. Анатомические и функциональные основы эндотелий-зависимой вазодилатации, оксид азота и эндотелин / В. Н. Титов // Рос. кардиол. ж.- 2008.- № 1. – С. 71-85. 6.Фадєєнко Г. Д. Діабетична гастропатія: сучасний стан проблеми / Г. Д. Фадєєнко, Т. Л. Можина // Сучасна гастроентерол. - 2006. - №2 (28). - С. 89-96. 7.Contribution of insulin resistance to vascular dysfunction / G. Anfossi, I. Russo, G. Doronzo [et al.] // Arch Physiol Biochem.- 2009.- Vol.115, №4.- P.199-217. 8.Diabetic gastroparesis / M. P., Stassen, B. Cliniqui, A. Renald // Rev. med. liede.- 2005.- №60 (5-6).- P. 509-515.

ФУНКЦИОНАЛЬНО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЖЕЛУДКА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ ЛИПОФЛАВОНОМ И КОРАРГИНОМ

Ж. А. Нечипай

Резюме. В результате обследования 120 больных сахарным диабетом типа 2 с диабетической гастропатией обнаружено дефицит генерации эндотелием NO с замедлением эвакуации желудочного содержимого и развитием пилорос-

пазма. Применение в комплексной терапии диабетической гастропатиии липофлавона и кораргина приводит к устранению моторно-эвакуаторных нарушений, возобновлению процессов микроциркуляции в слизистой оболочке желудка.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая гастропатия, эндотелиальная дисфункция.

FUNCTIONAL AND MORPHOLOGIC CHANGES OF THE STOMACH IN DIABETES MELLITUS PATIENTS IN DINAMICS OF TREATMENT BY LIPOFLAVON AND KORARGIN

Zh. A. Nechipai

Abstract. As a result of examination of 120 patients with diabetes mellitus type II and diabetic gastropathy it has been detected deficit of production of NO by endothelial cells with slowing down evacuation of the gastric contents and pilorospasm development. The usage of lipoflavon and korargin in a complex treatment of diabetic gastropathy results in elimination of motor-evacuative disorders, renewal of the process of microcirculation in mucous coat of stomach.

Key words: diabetes mellitus, diabetic gastropathy, endothelial dysfunction

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2010.- Vol.9, №1 (31).-P.49-52.

Надійшла до редакції 25.02.2010
Рецензент – проф. Т. М. Христич
© Ж. А. Нечипай, 2010

УДК 616.8-053.34:612.66

Д. Ю. Нечитайло
І. Д. Шкробанець

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРИФЕРІЙНОЇ МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ У ДІТЕЙ З ПЕРИНАТАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ В АНАМНЕЗІ

***Ключові слова**: діти дошкільного віку, перинатальні ураження ЦНС, периферична мікроциркуляція.*

***Резюме.** Обстежено 60 дітей віком 3–7 років, розподілених на дві групи: з перинатальною патологією ЦНС в анамнезі (30 дітей) та без неї (30 дітей). Діти, які зазнали перинатальних уражень ЦНС, мають певні особливості капілярної мікроциркуляції, які скоріше всього зумовлені дисфункцією вегетативної нервової системи..*

Вступ

Патологія нервової системи є однією з найбільш актуальних медико-біологічних і соціальних проблем в педіатрії [2,3]. Це зумовлено не тільки високою частотою захворювань нервової системи у дітей, але і значним відсотком хронізації та інвалідності при цій патології. Перинатальні ураження центральної нервової системи (ЦНС) займають основне місце у структурі неврологічної захворюваності дітей раннього віку. За даними Комітету експертів ВООЗ 80% патології нервової системи так чи інакше пов'язані із перинатальними ураженнями мозку [1,2].

Майже завжди при перинатальній патології уражується вегетативна нервова система. Саме її розлади займають провідне значення у віддалених наслідках перинатальних уражень. Одним з таких розладів є порушення мікроциркуляції. Вивчення мікроциркуляції (МЦ) має велике значення, оскільки на її рівні забезпечується доставка клітинам кисню, енергетичних і пластичних субстратів, видалення з тканин вуглекислого газу і інших продуктів обміну. З одного боку, МЦ є досить стабільним генетично детермінованим морфологічним утворенням, всі компоненти якого включені в тканинне середовище організму, складають з нею єдиний функціональний комплекс і відображають сформований рівень гомеостазу. З іншого боку, МЦ швидко реагує на дію різних патологічних чинників, тому її порушення можуть бути ранніми і, при тривалій дії, стійкими, і часто єдиними ознаками захворювання [3, 4].

Біомікроскопія мікроциркуляторного русла за допомогою цифрових відеокамер із комп'ютерною реєстрацією, подальшим цифровим аналізом та обробкою є неінвазивною, безпечною та інформативною процедурою вивчення МЦ [5]. При використовуванні цього методу немає обмежень у віці, ним можна обстежувати дітей, починаючи з періодом новонародженості. Для визначення стану МЦ найбільш доступним є капіляроскопічний метод дослідження нігтьової складки. Особливістю розташування капілярного ложа у цій ділянці тіла пов'язано із неглибоким розташуван-

© Д. Ю. Нечитайло, І. Д. Шкробанець, 2010

пазма. Применение в комплексной терапии диабетической гастропатиии липофлавона и кораргина приводит к устранению моторно-эвакуаторных нарушений, возобновлению процессов микроциркуляции в слизистой оболочке желудка.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая гастропатия, эндотелиальная дисфункция.

FUNCTIONAL AND MORPHOLOGIC CHANGES OF THE STOMACH IN DIABETES MELLITUS PATIENTS IN DINAMICS OF TREATMENT BY LIPOFLAVON AND KORARGIN

Zh. A. Nechipai

Abstract. As a result of examination of 120 patients with diabetes mellitus type II and diabetic gastropathy it has been detected deficit of production of NO by endothelial cells with slowing down evacuation of the gastric contents and pilorospasm development. The usage of lipoflavon and korargin in a complex treatment of diabetic gastropathy results in elimination of motor-evacuative disorders, renewal of the process of microcirculation in mucous coat of stomach.

Key words: diabetes mellitus, diabetic gastropathy, endothelial dysfunction

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2010.- Vol.9, №1 (31).-P.49-52.

Надійшла до редакції 25.02.2010
Рецензент – проф. Т. М. Христич
© Ж. А. Нечипай, 2010

УДК 616.8-053.34:612.66

Д. Ю. Нечитайло
І. Д. Шкробанець

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРИФЕРІЙНОЇ МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ У ДІТЕЙ З ПЕРИНАТАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ В АНАМНЕЗІ

***Ключові слова**: діти дошкільного віку, перинатальні ураження ЦНС, периферична мікроциркуляція.*

***Резюме.** Обстежено 60 дітей віком 3–7 років, розподілених на дві групи: з перинатальною патологією ЦНС в анамнезі (30 дітей) та без неї (30 дітей). Діти, які зазнали перинатальних уражень ЦНС, мають певні особливості капілярної мікроциркуляції, які скоріше всього зумовлені дисфункцією вегетативної нервової системи..*

Вступ

Патологія нервової системи є однією з найбільш актуальних медико-біологічних і соціальних проблем в педіатрії [2,3]. Це зумовлено не тільки високою частотою захворювань нервової системи у дітей, але і значним відсотком хронізації та інвалідності при цій патології. Перинатальні ураження центральної нервової системи (ЦНС) займають основне місце у структурі неврологічної захворюваності дітей раннього віку. За даними Комітету експертів ВООЗ 80% патології нервової системи так чи інакше пов'язані із перинатальними ураженнями мозку [1,2].

Майже завжди при перинатальній патології уражується вегетативна нервова система. Саме її розлади займають провідне значення у віддалених наслідках перинатальних уражень. Одним з таких розладів є порушення мікроциркуляції. Вивчення мікроциркуляції (МЦ) має велике значення, оскільки на її рівні забезпечується доставка клітинам кисню, енергетичних і пластичних субстратів, видалення з тканин вуглекислого газу і інших продуктів обміну. З одного боку, МЦ є досить стабільним генетично детермінованим морфологічним утворенням, всі компоненти якого включені в тканинне середовище організму, складають з нею єдиний функціональний комплекс і відображають сформований рівень гомеостазу. З іншого боку, МЦ швидко реагує на дію різних патологічних чинників, тому її порушення можуть бути ранніми і, при тривалій дії, стійкими, і часто єдиними ознаками захворювання [3, 4].

Біомікроскопія мікроциркуляторного русла за допомогою цифрових відеокамер із комп'ютерною реєстрацією, подальшим цифровим аналізом та обробкою є неінвазивною, безпечною та інформативною процедурою вивчення МЦ [5]. При використовуванні цього методу немає обмежень у віці, ним можна обстежувати дітей, починаючи з періодом новонародженості. Для визначення стану МЦ найбільш доступним є капіляроскопічний метод дослідження нігтьової складки. Особливістю розташування капілярного ложа у цій ділянці тіла пов'язано із неглибоким розташуван-

© Д. Ю. Нечитайло, І. Д. Шкробанець, 2010

ням капілярів паралельно поверхні шкіри, в той час як в інших ділянка судини ідуть у перпендикулярному напрямку.

Мета дослідження

Вивчити стан периферійної мікроциркуляції в дітей із перинатальною патологією в анамнезі.

Матеріал і методи

Із диспансерної групи пацієнтів (658 дітей), стан здоров'я якої ми аналізували, було сформовано рандомізовану вибірку із 30 дітей віком від 3 до 7 років, з перинатальною патологією в анамнезі але без важкої неврологічної патології. Результати порівнювалися із даними контрольної групи (30 дітей без перинатальної патології). Обидві групи були зіставні за статево-віковими та клінічними ознаками.

В усіх дітей вивчалися фізичний розвиток, соціометричні дані, неврологічний статус, проводилась оцінка психомоторного розвитку за Денверським скринінг-тестом, оцінка стану периферичної мікроциркуляції за допомогою комп'ютерної капіляроскопії. Статистична обробка отриманих даних проводилася за допомогою непараметричних методів оцінки.

Обговорення результатів дослідження

Капілярне ложе в більшості обстежених дітей мало правильну архітектуру будови, стандартну U-подібну форму, а також симетричний розподіл і однаковий діаметр судин. У частини дітей відмічалися петехіальні крововиливи, патологічна звивистість (рис. А), «сладжування» і уповільнення кровотоку в капілярах (рис. Б).

В той же час, спостерігалися незначні відмінності окремих показників, хоча вірогідної різниці середніх величин даних капіляроскопії не було відмічено ні між групами, ні у порівнянні із здоровим контролем (табл.). Тільки два показники мали вірогідну різницю між дітьми з основної та контрольної групи, це наявність «сладжування» та перикапілярні зміни, які оцінювались в балах. Обидва ці показники були дещо виразніші у дітей з основної групи, що вказує на часті порушення капілярного кровотоку у цих дітей. Досить ціка-

Таблиця

Показники капіляроскопічного дослідження у дітей (M±m)

Показник	Група обстежених		
	Норма	Основна (n=30)	Контрольна (n=30)
Периваскулярна зона, мкм	93,8±6,2	101,7±7,4	102,2±6,1
Відстань між капілярами, мкм	116,1±9,6	108,1±10,9	107,9±15,4
Довжина капіляра, мкм	158,7±13,8	178,6±13,6	175,4±13,3
Ширина капіляра, мкм	41,3±1,6	42,4±1,7	40,9±1,6
Кількість анастомозів (на 10 кап)	1,0±0,7	2,6±0,9	1,1±0,6
Лінійна щільність, капіляр/мм	7,4±0,3	7,8±0,35	8,1±0,34
Зміна форми капіляра (на 10 кап)	0,9±0,6	2,8±0,8	1,2±0,6
Наявність „сладжування", бали	0	1,2±0,3*	0,3±0,1
Перикапілярні зміни, бали	0,1±0,1	1,6±0,4*	0,7±0,2

Примітка. * - вірогідність різниці між групами $p<0,05$.

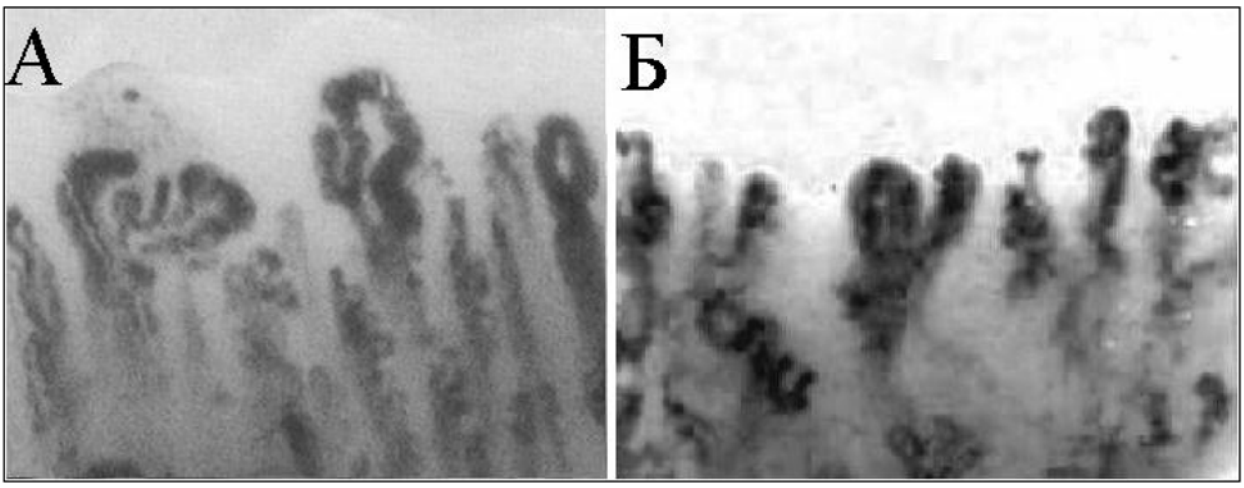

Рис. Патологічна звивистість капілярів (А), феномен «сладжування» та локальна спазмованість у капілярах (Б).

вою є різниця в кількості анастомозів у дітей з досліджуваних груп, і хоча вірогідної різниці все ж таки немає, можна говорити, про наявність тенденції до неї.

При визначенні непараметричних рангових кореляцій Спірмена ми відмітили у дітей ряд вірогідних кореляційних зв'язків між даними капіляроскопічної картини та іншими клінічними показниками. Ми отримали кореляції між довжиною капілярів та наявністю судомного синдрому в анамнезі (r=0,76) або судом (r=0,46), гіперстенічною конституцією (r=0,44), достатнім вживанням високобілкових молочних та м'ясних продуктів (r=0,43), частою захворюваністю (r=-0,43). Із гіперстенічною конституцією асоціювали ширина капілярів (r=-0,45), відстань між капілярами (r=0,48) та Z-індекс перцентильної оцінки маси тіла (r=0,39), лінійна щільність – із Z-індексом перцентильної оцінки маси тіла (r=-0,51).

Таким чином, перенесена перинатальна патологія має тривалі залишкові явища, в основі яких лежать морфофункціональні зміни не тільки на рівні ЦНС, але і мікроциркуляторних одиниць дитячого організму.

Висновки

1. Перинатальна патологія має "програмуючий характер" на подальші роки життя дитини у функціонуванні нервової системи, навіть у випадках відсутності грубої неврологічної патології.

2. У дітей з перинатальною патологією частіше виявляються симптоми порушення мікроциркуляції у вигляді сладжування та перикапілярних змін, і скоріше всього є наслідком вегетативної дисрегуляції, яка в свою чергу виникає на тлі порушень у допамінергічній нейротрансмісії, що необхідно враховувати при проведенні медикаментозних методів корекції.

Перспективи подальших досліджень

На основі отриманих результатів перспективним є підбір медикаментозних препаратів які б оптимально діяли на патофізіологічні ланцюги виявлених порушень і активно їх купіювали.

Література. 1.*Барашнев Ю. И.* Клинико-морфологическая характеристика и исходы церебральных расстройств при гипоксически-ишемических энцефалопатиях / Ю. И. Барашнев // Акуш. и гинекол. – 2000. – № 5. – С. 39-42. 2.*Барашнев Ю. И.* Принципы реабилитационной терапии перинатальных повреждений нервной системы у новорожденных и детей первого года жизни / Ю. И. Барашнев // Рос. вест. перинатол. и педиатрии. – 2001. – № 3. – С. 17–23. 3.*Михеева И. Г.* Клиническое значение биомикроскопии бульбарной конъюнктивы в педиатрической практике / И. Г. Михеева, Е. А. Ефимцева, О. В. Михеев // Педиатрия. – 2007. – Т.86, №2. – С.99–102. 4.*Bergman R.* The handheld dermatoscope as a nail–fold capillaroscopic instrument / [R. Bergman, L. Sharony, D. Schapira et al.] // Arch. Dermatol. – 2003. – №139. – P.1027–1030. 5.*Nagy Z.* Nailfold digital capillaroscopy in 447 patients with connective tissue disease and Raynaud's disease / Z. Nagy, L. Czirjak // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2004. – №18. – P. 62–68.

ОСОБЕННОСТИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У ДЕТЕЙ С ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ В АНАМНЕЗЕ

Д. Ю. Нечитайло, И. Д. Шкробанец

Резюме. Обследовано 60 детей в возрасте 3–7 лет, поделенных на две группы: с перинатальной патологией ЦНС в анамнезе (30 детей) и без таковой (30 детей). Дети, которые перенесли перинатальные поражение ЦНС, имеют определенные особенности капиллярной микроциркуляции, которые, скорее всего, обусловлены дисфункцией вегетативной нервной системы.

Ключевые слова: дети дошкольного возраста, перинатальные поражения ЦНС, периферическая микроциркуляция.

PECULIARITIES OF PERIPHERAL MICROCIRCULATION IN CHILDREN WITH PERINATAL PATHOLOGY IN ANAMNESIS

D. Yu. Nechytailo, I. D. Shkrobanets

Abstract. 60 children at the age of 3–7 years were divided into two groups: with perinatal pathology of CNS in the anamnesis (30 children) and without that (30 children). Children who have passed perinatal defeat of CNS, have certain features of capillary microcirculation which, most likely, are caused by dysfunction of vegetative nervous system.

Key words. Children of pre-school age, capillary microcirculation, perinatal pathology of CNS.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2010.- Vol.9, №1 (31).-P.52-54.

Надійшла до редакції 25.02.2010
Рецензент – проф. Ю. Д. Годованець
© Д. Ю. Нечитайло, І. Д. Шкробанець, 2010

УДК 61:340.6:616-001.85+616-001.5]:612.013-073

О. В. Павлюкович

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

ДИНАМІКА ЗМІНИ СТУПЕНЯ ДЕПОЛЯРИЗАЦІЇ ЛАЗЕРНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ РІЗНИХ ДОВЖИН ХВИЛЬ, РОЗСІЯНОГО ТКАНИНОЮ ПЕЧІНКИ, ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ ПРИЧИНИ ТА ДАВНОСТІ НАСТАННЯ СМЕРТІ

Ключові слова: *смерть, лазер, поляриметрія, асфіксія, крововтрата.*

Резюме. *У даній роботі наведено порівняльний аналіз ступеня деполяризації лазерного випромінювання зображень тканин печінки у випадку механічної асфіксії та крововтрати, при використанні лазерного випромінювання червоного та синього спектрів для визначення причини та давності настання смерті.*

Вступ

Встановлення причини та давності настання смерті є одними із наріжних каменів судово-медичної науки та практики [1]. Сучасні розробки у галузі біомедичної оптики, спектроскопії та поляриметрії дозволяють вдосконалити та повноцінно доповнити існуючі та широко використовувані в судовій медицині методики для вирішення цих питань [2]. Дана стаття містить матеріали експериментальних досліджень часової динаміки зміни статистичної структури розподілів ступеня деполяризації розсіяного лазерного випромінювання різних спектрів зразками тканини печінки після настання смерті в результаті механічної асфіксії (“А”) та крововтрати (“К”).

Мета дослідження

Вивчити можливості лазерної поляриметричної діагностики виду та давності настання смерті шляхом використання лазерного випромінювання різних довжин хвиль (синього та червоного спектрів) і провести порівняльний аналіз отриманих даних.

Матеріал і методи

Проведено забір тканин печінки, з яких у подальшому за допомогою заморожувального мікротома отримували нативні зрізи, у випадках механічної асфіксії – тип “А” (35 випадків) та у випадках крововтрати – тип “К” (34 випадки).

На рис. 1 і 2 приведена серія лазерних зображень [4-9] зрізів тканини печінки “А” і “К” типів у червоній (λ_1=0,63μ*m)* і синій (λ_2=0,41μ*m)* довжин хвиль.

З аналізу одержаних лазерних зображень можна констатувати: 1) всі типи досліджених об’єктів володіють оптично анізотропною складовою, що ілюструють відмінні від нуля розподіли інтенсивності лазерного випромінювання у правих колонках рис. 1 і 2; 2) для поляризаційних зображень біологічних тканин “А” – типу характерним є більш високий рівень інтенсивності лазерного випромінювання у порівнянні з аналогічними поляризаційно візуалізованими структурами біологічних тканин “К” – типу; 3) у синій ділянці

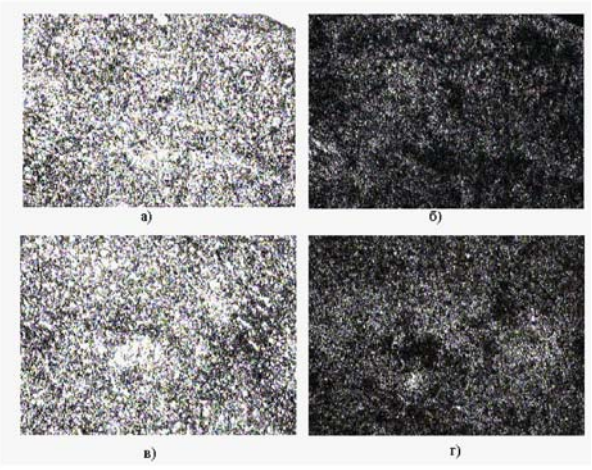

Рис. 1. Поляризаційні зображення тканин печінки “А” (а, б) і “К” (в, г) – типів у червоному світлі з довжиною хвилі λ_1=0,63μm: а), в) у співвісних поляризаторі й аналізаторі; б), г) у перехрещених поляризаторі й аналізаторі.

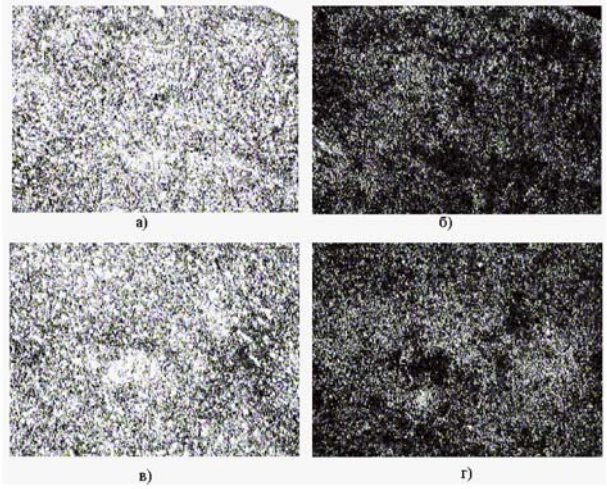

Рис. 2. Поляризаційні зображення тканин печінки “А” (а, б) і “К” (в, г) – типів у синьому світлі з довжиною хвилі λ_2=0,41μm: а), в) у співвісних поляризаторі й аналізаторі; б), г) у перехрещених поляризаторі і аналізаторі.

© О. В. Павлюкович, 2010

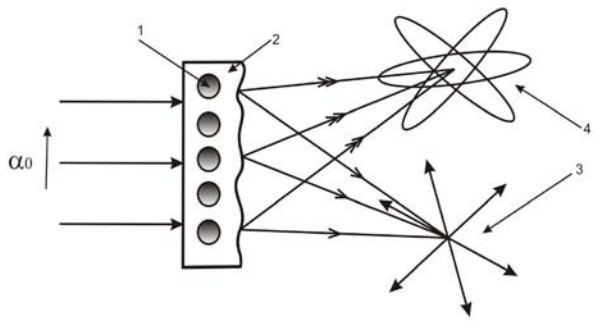

Рис. 3. α_0 – азимут поляризації лазерної хвилі; 1 – анізотропні пртеїнові волокна; 2 – ізотропна речовина; 3 – розсіяні лазерні промені; 4 – еліптичність лазерного випромінювання.

спектру інтенсивність всіх зображень оптичноанізотропних структур досліджених біологічних тканин більша за аналогічну структуру поляризаційних зображень одержаних у червоному спектральному діапазоні.

Про формування розподілів ступеня деполяризації лазерного випромінювання, розсіяного зрізом тканини печінки.

У процесі проходження лазерного пучка крізь шар тканини печінки (рис. 3) відбувається його багаторазове розсіяння.

Має місце перетворення станів поляризації [10]. Тому в кожній точці відповідного лазерного зображення накладається велика кількість різно поляризованих хвиль. Результатом такого накладання є деполяризація, або усереднення станів поляризації локальних пучків.

Експериментальна схема поляриметричних досліджень.

На рис. 4 показано оптичну схему досліджень лазерних зображень зрізів тканини печінки [11].

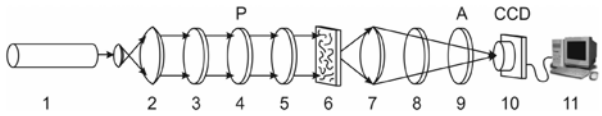

Рис. 4. Оптична схема поляриметра, де 1 – лазер; 2 – коліматор; 3, 5, 8 – чвертьхвильові платівки; 4, 9 – поляризатор та аналізатор відповідно; 6 – об'єкт дослідження; 7 – мікрооб'єктив; 10 – CCD камера; 11 – персональний комп'ютер.

Опромінювання біологічного об'єкта 6 проводилось колімованим 2 пучком (O=10^4 мкм) He-Ne і He-Cd лазера 1.

За допомогою поляризаційного освітлювача (чвертьхвильова платівка 3, 5, 8 і поляризатор 4 з аналізатором 9) формувались різні стани поляризації освітлюючого пучка.

Поляризаційні зображення біологічних тканин формувались в площині світлочутливої площадки (800x600) CCD камери 10 (підключеної до петканиною печінки для λ_1=0,63μ*m*.

В якості основного аналітичного інструменту для оцінювання розподілів випадкових значень Δ, які характеризують поле розсіяного випромінювання зрізами тканини печінки використовувалися статистичні моменти першого *M*, другого σ, третього *A* і четвертого *E* порядків, які обчислювалися за стандартними алгоритмами програмного продукту MATLAB [11]

$$M = \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}|\Delta_i| = \frac{1}{N}(|\Delta_1| + |\Delta_2| + ... + |\Delta_N|);$$
$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}\Delta_i^2} = \sqrt{\frac{1}{N}(\Delta^2_1 + \Delta^2_2 + ... + \Delta^2_N)}; \quad (2)$$
$$A = \frac{1}{\sigma^3}\frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}\Delta_i^3 = \frac{1}{\sigma^3}\frac{1}{N}(\Delta^3_1 + \Delta^3_2 + ... + \Delta^3_N);$$
$$E = \frac{1}{\sigma^2}\frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}\Delta_i^4 = \frac{1}{\sigma^2}\frac{1}{N}(\Delta^4_1 + \Delta^4_2 + ... + \Delta^4_N),$$

де N=800x600 - повна кількість пікселів CCD-камери, яка реєструє поляризаційно-неоднорідне об'єктне поле.

Для вирішення поставлених завдань використано класичний метод вимірювання [3]:

1. За допомогою обертання осі пропускання аналізатора Θ в межах = 0–180^0 визначаються масиви мінімальних і максимальних рівнів інтенсивності

$$I_{\min}\begin{pmatrix} r_1,...r_m \\ ..... \\ r_n,...r_m \end{pmatrix}; I_{\max}\begin{pmatrix} r_1,...r_m \\ ..... \\ r_n,...r_m \end{pmatrix}$$

зображення зрізу тканини печінки для кожного окремого пікселя (mn) CCD–камери і, відповідні їм кути повороту:

$$\Theta\begin{pmatrix} r_1,...r_m \\ ..... \\ r_n,...r_m \end{pmatrix}\left(I\begin{pmatrix} r_1,...r_m \\ ..... \\ r_n,...r_m \end{pmatrix} \equiv \min \right)$$

2. Розраховуються значення ступеня деполяризації лазерного випромінювання в точці r_i зображення зрізу тканини печінки за наступним співвідношенням [3]

$$\Delta = \frac{2I_{\min}}{I_{\max} + I_{\min}} \quad (1)$$

Обговорення результатів дослідження

На рис. 5 і у табл. 1 приведена сукупність експериментальних даних про часову і статистичну динаміку зміни двовимірного розподілу ступеня деполяризації лазерного випромінювання тканиною печінки для λ_1=0,63μ*m*.

Аналіз часових залежностей структури координатних розподілів ступеня деполяризації лазе-

Таблиця 1

Часові залежності статистичних моментів 1–4 порядків розподілу ступеня деполяризації лазерного випромінювання тканиною печінки А – типу для λ_1=0,63μm

Статистичні моменти	Часові інтервали дослідження зрізів тканин печінки T							
	1	**4**	**6**	**12**	**18**	**24**	**30**	**36**
M	0,37 ± 0,042	0,43 ± 0,045	0,52 ± 0,049	0,51 ± 0,053	0,53 ± 0,057	0,52 ± 0,055	0,51 ± 0,056	0,53 ± 0,058
σ	0,23 ± 0,027	0,16 ± 0,018	0,07 ± 0,006	0,08 ± 0,005	0,07 ± 0,007	0,07 ± 0,006	0,08 ± 0,009	0,07 ± 0,008
A	3,67 ± 0,39	2,34 ± 0,25	1,45 ± 0,16	1,13 ± 0,12	0,83 ± 0,009	0,81 ± 0,007	0,84 ± 0,008	0,82 ± 0,009
E	2,11 ± 0,25	3,28 ± 0,34	3,87 ± 0,39	4,94 ± 0,52	5,34 ± 0,55	6,74 ± 0,64	6,82 ± 0,67	6,63 ± 0,65

Таблиця 2

Часові залежності статистичних моментів 1–4 порядків розподілу ступеня деполяризації лазерного випромінювання тканиною печінки К – типу для λ_1=0,63μm

Статистичні моменти	Часові інтервали дослідження зрізів тканин печінки T							
	1	**4**	**6**	**12**	**18**	**24**	**36**	**48**
M	0,41 ± 0,032	0,46 ± 0,045	0,53 ± 0,049	0,58 ± 0,063	0,57 ± 0,054	0,59 ± 0,052	0,56 ± 0,057	0,58 ± 0,056
σ	0,15 ± 0,017	0,11 ± 0,012	0,09 ± 0,008	0,06 ± 0,007	0,05 ± 0,006	0,06 ± 0,005	0,06 ± 0,008	0,05 ± 0,006
A	2,16 ± 0,29	1,83 ± 0,17	1,14 ± 0,15	0,91 ± 0,08	0,73 ± 0,07	0,61 ± 0,067	0,44 ± 0,048	0,42 ± 0,049
E	4,61 ± 0,45	5,62 ± 0,54	6,18 ± 0,69	8,34 ± 0,82	9,43 ± 0,95	10,37 ± 1,64	12,62 ± 1,37	13,53 ± 1,45

рного випромінювання тканиною печінки для λ_1=0,63μm і сукупності статистичних моментів 1-4-го порядків, які їх характеризують показав, що зі збільшенням часу T після настання смерті спостерігається монотонне зростання значень ступеня деполяризації по всій площині досліджуваного зрізу – рис. 5, фрагменти "а"-"е". Починаючи з певного значення часу спостереження T має місце "стабілізація" координатних розподілів Δ(x,y).

Відповідні діапазони визначення часу настання смерті для тканини печінки А – типу лежать у межах: від 1 до 14 год (середнє); від 1 до 18 год (дисперсія); від 1 до 24 год (асиметрія); від 1 до 32 год (ексцес).

Аналогічні дослідження часової зміни статистики координатних розподілів ступеня деполяризації тканинами печінки К – типу приведені в табл. 2.

Відповідні діапазони визначення часу настання смерті для тканини печінки А – типу лежать у межах: від 1 до 16 год (середнє); від 1 до 20 год (дисперсія); від 1 до 36 год (асиметрія); від 1 до 48 год (ексцес).

Дослідження часових залежностей ступеня деполяризації лазерного випромінювання тканиною печінки А і К – типів у синій області спектра λ_2=0,41μm (табл. 3, 4 і рис. 6) виявили аналогічний процес зростання ступеня деполяризації у відповідних координатних розподілах параметра Δ(x,y).

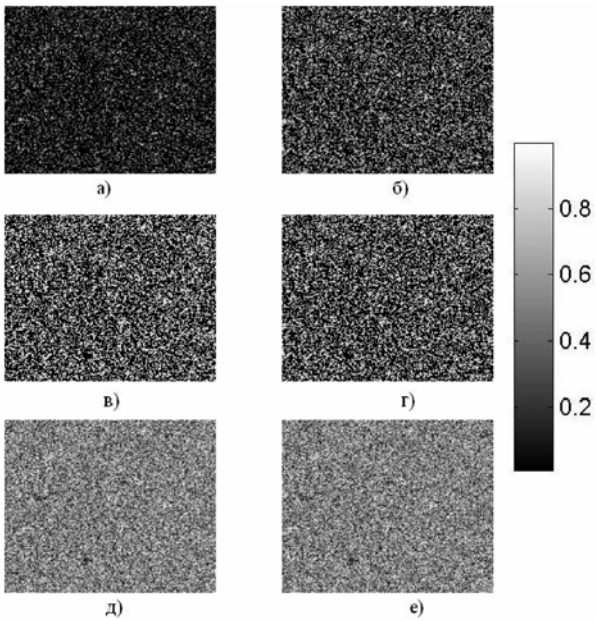

Рис. 5. Часова динаміка зміни двовимірного розподілу ступеня деполяризації лазерного випромінювання тканиною печінки для λ_1=0,63μm: а) 1 год; б) 4 год; в) 10 год; г) 14 год; д) 20 год; е) 24 год.

Таблиця 2

Часові залежності статистичних моментів 1–4 порядків розподілу ступеня деполяризації лазерного випромінювання тканиною печінки К – типу для λ_1=0,63*μm*

Статистичні моменти	Часові інтервали дослідження зрізів тканин печінки T							
	1	**4**	**6**	**12**	**18**	**24**	**36**	**48**
M	0,41 ± 0,032	0,46 ± 0,045	0,53 ± 0,049	0,58 ± 0,063	0,57 ± 0,054	0,59 ± 0,052	0,56 ± 0,057	0,58 ± 0,056
σ	0,15 ± 0,017	0,11 ± 0,012	0,09 ± 0,008	0,06 ± 0,007	0,05 ± 0,006	0,06 ± 0,005	0,06 ± 0,008	0,05 ± 0,006
A	2,16 ± 0,29	1,83 ± 0,17	1,14 ± 0,15	0,91 ± 0,08	0,73 ± 0,07	0,61 ± 0,067	0,44 ± 0,048	0,42 ± 0,049
E	4,61 ± 0,45	5,62 ± 0,54	6,18 ± 0,69	8,34 ± 0,82	9,43 ± 0,95	10,37 ± 1,64	12,62 ± 1,37	13,53 ± 1,45

Таблиця 3

Часові залежності статистичних моментів 1–4 порядків розподілу ступеня деполяризації лазерного випромінювання тканиною печінки А – типу для λ_2=0,41μm

Статистичні моменти	Часові інтервали дослідження зрізів тканин печінки T							
	1	**4**	**6**	**12**	**18**	**24**	**36**	**48**
M	0,49 ± 0,43	0,57 ± 0,52	0,61 ± 0,58	0,64 ± 0,61	0,63 ± 0,59	0,65 ± 0,62	0,64 ± 0,61	0,63 ± 0,62
σ	0,31 ± 0,029	0,18 ± 0,017	0,11 ± 0,001	0,09 ± 0,007	0,06 ± 0,005	0,05 ± 0,006	0,06 ± 0,004	0,06 ± 0,005
A	4,83 ± 0,39	4,21 ± 0,36	3,68 ± 0,31	3,15 ± 0,29	2,53 ± 0,23	1,27 ± 0,11	1,23 ± 0,12	1,28 ± 0,13
E	4,71 ± 0,44	5,36 ± 0,56	6,17 ± 0,59	6,84 ± 0,65	7,38 ± 0,69	7,73 ± 0,72	8,32 ± 0,81	8,23 ± 0,84

Таблиця 4

Часові залежності статистичних моментів 1–4 порядків розподілу ступеня деполяризації лазерного випромінювання тканиною печінки К – типу для λ_2=0,41μm

Статистичні моменти	Часові інтервали дослідження зрізів тканин печінки T							
	1	**6**	**12**	**18**	**24**	**32**	**44**	**56**
M	0,34 ± 0,33	0,37 ± 0,35	0,46 ± 0,45	0,56 ± 0,53	0,57 ± 0,55	0,55 ± 0,53	0,56 ± 0,54	0,57 ± 0,53
σ	0,42 ± 0,041	0,31 ± 0,032	0,24 ± 0,021	0,12 ± 0,011	0,08 ± 0,007	0,09 ± 0,008	0,07 ± 0,007	0,08 ± 0,006
A	3,28 ± 0,33	2,92 ± 0,25	2,18 ± 0,23	1,65 ± 0,19	1,03 ± 0,11	1,07 ± 0,13	1,05 ± 0,10	1,08 ± 0,12
E	6,27 ± 0,64	7,83 ± 0,76	8,91 ± 0,85	9,98 ± 0,96	11,23 ± 1,09	12,67 ± 1,31	14,03 ± 1,38	15,72 ± 1,68

Аналіз часових залежностей структури координатних розподілів ступеня деполяризації лазерного випромінювання тканиною печінки для λ_2=0,41μm і сукупності статистичних моментів 1–4 порядків, які їх характеризують показав, що діапазони визначення часу настання смерті для тканини печінки А – типу лежать у межах: середнє– 1 – 14 год; дисперсія – 1–20 год; асиметрія – 1–36 год; ексцес – 1–42 год.

Діапазони визначення часу настання смерті для тканини печінки К – типу лежать в межах: середнє – 1–18 год; дисперсія – 1–24 год; асиметрія – 1–48 год; ексцес – 1–56 год.

Висновки

1. Метод дослідження часової динаміки зміни величин статистичних моментів, які характеризують координатні розподіли ступеня деполяризації лазерного випромінювання тканинами печінки А і К – типів є ефективним у визначенні причини і давності настання смерті.

2. Найбільший діапазон визначення давності настання смерті в результаті асфіксії реалізується при використання синього лазера для аналізу часової динаміки зміни ексцесу розподілу ступеня деполяризації (1–48 год).

3. Найбільший діапазон визначення давності настання смерті в результаті крововтрати реалізується при використанні синього лазера для аналізу часової динаміки зміни ексцесу розподілу ступеня деполяризації (1–56 год).

Перспективи подальших досліджень

Отримані результати дослідження показали можливості розширення часового діапазону та отримання більш об'єктивних і достовірних даних з метою діагностики причини та давності настання смерті при різних її видах, що відкриває широкі можливості для проведення подальших судово-медичних (як експериментальних так і практичних) досліджень для подальшого впровадження їх у практику.

Література. 1.*Бачинський В.Т.* Матричний метод дослідження біологічних тканин у діагностиці давності настання смерті / В. Т. Бачинський // Науковий вісник Ужгородського університету (серія медицина) – 2008. – вип. 33. – С. 3-10. 2.*Бачинський В.Т.* Поляризаційно-кореляційний аналіз динаміки зміни мікроструктури м'язової тканини / В. Т. Бачинський, О. Г. Ушенко, О. Я. Ванчуляк // Клінічна та експериментальна патологія. – 2002. – Т.1, №1. – С. 69-74. 3.*Ушенко О. Г.* Лазерна поляриметрична діагностика в біології та медицині / О. Г. Ушенко, В. П. Пішак, О. В. Ангельський. – Чернівці : Медакадемія, 2000. – 305 с. 4.*J.F. de Boer* Two dimensional birefringence imaging in biological tissue using phase and polarization se3nsitive optical coherence tomography / J. F. de Boer, T. E. Milner, J. S. Nelson // in Trends in Optics and Photonics (TOPS): Advances in Optical Imaging and Photon Migration. – OSA, Washington, DC, 1998. 5.*J. F. de Boer* Determination of the depth-resolved Stokes parameters of light backscattered from turbid media by use of polarization-sensitive optical coherence tomography / J. F. de Boer, T. E. Milner, J. S. Nelson // Opt. Lett. – 1999. – Vol. 24. – P. 300-302. 6.*Handbook* of Optical Coherence Tomography; edited by B.E. Bouma and G.J. Tearney // Polarization-sensitive optical coherence tomography / [J. F. de Boer, T. E. Milner, M. G. Ducros et al.] – Marcel Dekker Inc.: New York, 2002. – P. 237-274. 7.*Morgan S. P.* Effects of polarization state and scatterer concentration on optical imaging through scattering media / S. P. Morgan, M. P. Khong, M. G. Somekh // Appl. Opt. – 1997. – V.36. – P.1560-1565. 8.*Demos S. G.* Optical polarization imaging / S. G. Demos R.R. Alfano // Appl. Opt. – 1997. – V.36. – P.150-155. 9.*Jacques S. L.* Imaging superficial tissues with polarized light / S. L. Jacques, J. R. Roman, K. Lee // Lasers in Surg. & Med. – 2000.– V.26. – P.119-129. 10.*Ushenko A.G.* 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. 11.*Polarization*-correlation mapping of biological tissue coherent images / [O.V. Angelsky, A.G. Ushenko, Yu.A. Ushenko, et al.] // J. Biomed. Opt., 10, No.6, 064025, 2005.

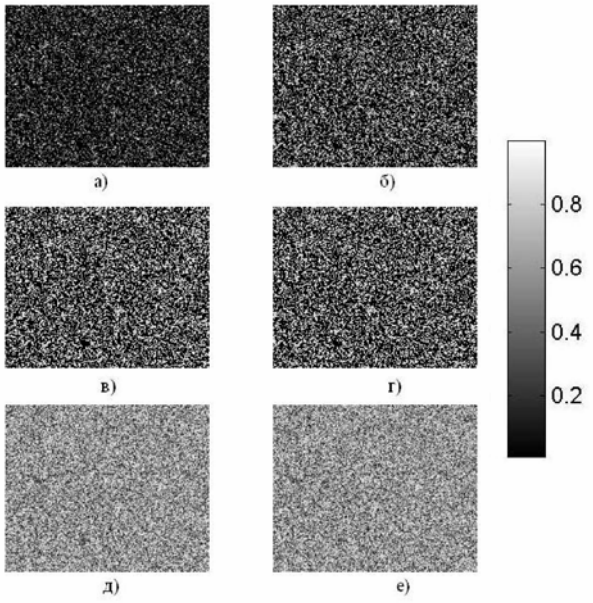

Рис. 6. Часова динаміка зміни двовимірного розподілу ступеня деполяризації лазерного випромінювання тканиною печінки для λ_2=0,41μm: а) 1 год; б) 6 год; в) 12 год; г) 18 год; д) 24 год; е) 36 год.

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ СТЕПЕНИ ДЕПОЛЯРИЗАЦИИ ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ РАЗНЫХ ДЛИН ВОЛН, РАССЕЯНОГО ТКАНЬЮ ПЕЧЕНИ, ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРИЧИНЫ И ДАВНОСТИ НАСТУПЛЕНИЯ СМЕРТИ

А. В. Павлюкович

Резюме. В данной работе показано сравнительный анализ степени деполяризации лазерного излучения изображений ткани печени в случае механической асфиксии и кровопотери, при использовании лазерного излучения красного и синего спектров для определения причины и давности наступления смерти.

Ключевые слова: смерть, лазер, поляриметрия, асфиксия, кровопотеря.

THE DYNAMICS OF A CHANGE OF THE DEGREE OF DEPOLARIZATION OF LASER IRRADIATION FOR DIFFERENT SPECTRAL RANGES SCATTERED BY THE HEPATIC TISSUE FOR THE PURPOSE OF IDENTIFYING THE CAUSE OF THE PRESCRIPTION OF DEATH COMING

O. V. Pavlyukovich

Abstract. This paper presents a comparative analysis of the degree of polarization of laser irradiation for images of the hepatic tissue in case of mechanical asphyxia and blood loss, employing laser irradiation of the red and blue spectra in order to identify the prescription and cause of death coming.

Key words: death, polarimetry, asphyxia, blood loss.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2010.- Vol.9, №1 (31).-P.55-59.

Надійшла до редакції 25.02.2010
Рецензент – проф. М. В. Шаплавський
© О. В. Павлюкович, 2010

УДК 616.711.6-018.3-002-009-036

Р. С. Пшик
В. М. Шевага
Н. П. Яворська
С. С. Пшик
З. О. Пшик

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІКРОЕЛЕМЕНТНОГО ГОМЕОСТАЗУ І ВМІСТУ ЖИРОРОЗЧИННИХ ВІТАМІНІВ (А І Е) В КРОВІ ТА ЇХ ВПЛИВ НА СИМПТОМИ ПРОЯВИ У ХВОРИХ ІЗ НЕВРОЛОГІЧНИМИ ПРОЯВАМИ ОСТЕОХОНДРОЗУ ПОПЕРЕКОВОГО ВІДДІЛУ ХРЕБТА

Ключові слова: *остеохондроз, неврологічні порушення, опитувальник МакГілла, коефіцієнт симптому Ласега, напруженість паравертебральних м'язів, візуальна аналогова шкала болю.*

Резюме. *Представлені результати вивчення рівня жиророзчинних вітамінів (А, Е) та мікроелементів (заліза, цинку, міді, марганцю, кобальта) у сироватці крові в 110 хворих з неврологічними проявами остеохондроза поперекового відділу хребта в гострому періоді. Хворі були поділені на дві групи. Пацієнти першої групи отримували базисну терапію, а другої - додатково вітамінно-мінеральний комплекс. Також у хворих були досліджені клінічні дані. Нами був відмічений великий зв'язок візуально аналогової шкали болю, напруження паравертебральних м'язів, показника больового синдрому в спині за шкалою МакГілла та коефіцієнта симптома Ласега на приналежність обстежуваних хворих до груп корінцевих чи рефлекторних синдромів.*

Вступ

Серед захворювань хребта найбільша питома вага приходиться на остеохондроз (ОХ) [11]. Сучасні теорії патогенезу ОХ тільки частково можуть пояснити механізми розвитку цього широко розповсюдженого захворювання, та не відповідають на багато питань, які ставить перед наукою практична медицина [5].

Протягом десятиліть активно вивчалися основні етіологічні та патогенетичні аспекти неврологічних проявів поперекового остеохондрозу (НППОХ), що дозволило покращити профілактику, діагностику та лікування цієї розповсюдженої патології. Однак, не зважаючи на суттєве покращення розуміння його патогенетичних ланок, основні причини виникнення та прогресування ОХ все ще залишаються невідомими, а їх пошук активно продовжується [6, 10, 13].

Для розуміння основних патогенетичних моментів розвитку ОХ цікавим видається вивчення взаємозв'язку основних його клінічних проявів з даними лабораторних методів дослідження, зокрема з вмістом жиророзчинних вітамінів та мікроелементів (МЕ), участь яких є суттєвою в метаболізмі організму та міжхребцевого диска зокрема [12, 4].

Мета дослідження

Уточнити патогенетичні механізми розвитку неврологічних порушень при ОХ.

Матеріал і методи

Нами обстежено 110 хворих з НППОХ віком від 22 до 73 років (середній вік склав 43,5±1,03 років), серед яких було 56 жінок та 54 чоловіки. Обстеження проводилося в період загострення захворювання. Контрольну групу склали 22 здорових осіб репрезентативних за віком і статтю.

Для підтвердження діагнозу хворим проведена рентгенографія поперекового відділу хребта у двох проекціях, МРТ або КТ. Для об'єктивної оцінки больового синдрому застосовано візуальну аналогову шкалу (ВАШ); опитувальник МакГілла з визначення рангового індексу болю (РІБ) та кількості дескрипторів болю (Д) [5]. Симптом Ласега оцінювали за п'ятибальною шкалою [3], також звертали увагу на ступінь напруження паравертебральних м'язів (НПМ).

Визначення жиророзчинних вітамінів А та Е в сироватці крові проводили методом високоефективної рідинної хроматографії на апараті "Міліхром-4". [7]. Для визначення рівня мікроелементів зразки попередньо мінералізували методом сухого озолення. Після кислотної екстракції в підготовлених зразках проводили визначення мироелементів методом атомно-абсорбційної спектрофотометрії на приладі С-115 ПК [9].

Статистичний аналіз отриманих даних проводили за допомогою прикладних програм Statistica 6.0 з використанням методів дискримінантного та кореляційного аналізів [1, 2, 8].

Обговорення результатів дослідження

Проведений в пакеті Statistica 6.0 дискримінантний аналіз даних за вмістом вітамінів та МЕ в сироватці крові, показниками інтенсивності болю в

© Р. С. Пшик, В. М. Шевага, Н. П. Яворська, С. С. Пшик, З. О. Пшик, 2010

спині та в нозі за анкетою МакГілла, даними ВАШ, коефіцієнтом симптому Ласега, коефіцієнтом напруженості паравертебральних м'язів та коефіцієнтом рентгенологічних змін дав такі результати класифікації: λ-Вілкса 0,02 статистика Фішера F (32, 196)=36,81, а її рівень значущості p<0,0001.

Найістотніші для класифікації змінні подані в табл. 1 у порядку зменшення їх впливу на сукупну дисперсію даних.

Отже, як видно з табл. 1, найбільше впливали на розподіл досліджуваних осіб на групи дані ВАШ, напруженість паравертебральних м'язів, показник болю у спині за шкалою МакГілла (Дс та РІБс) та коефіцієнт симптому Ласега, а найменше – показники болю у нозі за шкалою МакГілла (Дн, РІБн).

Класифікаційна функція з максимальним значенням дозволяє віднести хворого до групи з певним неврологічним синдромом. Застосування методу дискримінантного аналізу дозволило уточнити симптоми захворювання, визначити рівні їх значущості, що дає можливість підраховувати та порівнювати значення класифікаційних функцій для кожного хворого.

Коефіцієнти класифікаційних функцій подані в табл. 2

Таблиця 1

Вплив змінних на коректність класифікації досліджуваних неврологічних проявів у хворих із НППОХ при застосуванні дискримінантного аналізу

Показник	λ-Вілкса	Часткове λ	F при вилученні	p
ВАШ	0,037	0,555	39,315	p<0,001
НПМ після лікування	0,027	0,748	16,542	p<0,001
Коефіцієнт симптому Ласега	0,023	0,897	5,615	p<0,01
РІБс	0,021	0,989	0,552	p>0,05
Дс	0,025	0,822	10,599	p<0,001
РІБС після лікування	0,023	0,899	5,474	p<0,01
НПМ	0,021	0,979	1,055	p>0,05
Co	0,021	0,958	2,132	p>0,05
Cu	0,021	0,971	1,456	p>0,05
ВАШ після лікування	0,021	0,958	2,152	p>0,05
Коефіцієнт симптому Ласега після лікування	0,021	0,966	1,719	p>0,05
Fe	0,021	0,976	1,182	p>0,05
Zn	0,021	0,975	1,254	p>0,05
Дн після лікування	0,021	0,967	1,648	p>0,05
Дн	0,021	0,980	1,004	p>0,05

Таблиця 2

Значення класифікаційних змінних для розподілу пацієнтів до груп з корінцевими та рефлекторними синдромами

Показник	Групи досліджуваних		
	контроль	Хворі з рефлекторними синдромами	Хворі з корінцевими синдромами
ВАШ	-0,0474	0,2399	1,1189
НПМ після лікування	1,6239	8,7957	5,7151
Коефіцієнт симптому Ласега	1,4219	4,9792	3,8314
РІБн	0,5995	-0,2022	-1,2699
Вік	0,3308	0,4799	0,4441
Дсп	-0,0623	7,3674	8,1008
РІБсп	0,9126	-1,4453	-0,1638
НПМ	0,0069	1,4075	-0,2007
Co	0,3340	0,5833	1,1780
Cu	-0,0397	-0,0070	-0,1034
ВАШ після лікування	-0,0113	-0,2339	-0,2416
Коефіцієнт симтому Ласега після лікування	-1,4489	1,0918	0,8767
Fe	0,0147	0,0089	0,0167
Zn	0,0062	0,0117	0,0145
Дн після	-0,3211	-3,6716	-6,1459
РІБн після	-0,5941	2,1986	3,4886
константа	-10,1411	-35,9781	-77,9114

Таблиця 3

Кореляційні зв'язки між вітамінами А та Е і МЕ у хворих з НППОХ

Показники	віт. А	віт. Е	Fe	Cu	Zn	Mn	Co
1	2	3	4	5	6	7	8
віт. А	1,00	0,51 p<0,01	0,07 p>0,05	-0,27 p>0,05	-0,07 p>0,05	0,03 p>0,05	-0,22 p>0,05
віт. Е	0,51 p<0,01	1,00	0,14 p>0,05	-0,22 p>0,05	-0,04 p>0,05	-0,03 p>0,05	-0,03 p>0,05
Fe	0,07 p>0,05	0,14 p>0,05	1,00	0,38 p<0,01	0,52 p<0,01	0,70 p<0,01	-0,11 p>0,05
Cu	-0,27 p>0,05	-0,22 p>0,05	0,38 p<0,01	1,00	0,29 p<0,05	0,39 p<0,01	0,40 p<0,01
Zn	-0,07 p>0,05	-0,04 p>0,05	0,52 p<0,01	0,29 p<0,05	1,00	0,47 p<0,01	-0,04 p>0,05
Mn	0,03 p>0,05	-0,03 p>0,05	0,70 p<0,01	0,39 p<0,01	0,47 p<0,01	1,00	-0,26 p>0,05
Co	-0,22 p>0,05	-0,03 p>0,05	-0,11 p>0,05	0,40 p<0,01	-0,04 p>0,05	-0,26 p>0,05	1,00

Примітка. р – коефіцієнт вірогідності.

Таблиця 4

Кореляційні зв'язки між лабораторними та клінічними даними у хворих з НППОХ

Показник	віт. А	віт. Е	Fe	Cu	Zn	Mn	Co
Стать	0,10 p>0,05	0,09 p>0,05	-0,23 p>0,05	-0,34 p<0,05	-0,21 p>0,05	-0,17 p>0,05	-0,37 p<0,05
Вік	-0,17 p>0,05	-0,27 p>0,05	-0,21 p>0,05	-0,07 p>0,05	-0,06 p>0,05	-0,20 p>0,05	0,12 p>0,05
Тривалість хвороби	0,17 p>0,05	0,03 p>0,05	-0,11 p>0,05	-0,19 p>0,05	-0,12 p>0,05	-0,08 p>0,05	-0,17 p>0,05
РІБс	0,17 p>0,05	0,07 p>0,05	-0,02 p>0,05	-0,02 p>0,05	0,18 p>0,05	-0,05 p>0,05	-0,19 p>0,05
Дс	-0,01 p>0,05	-0,02 p>0,05	-0,13 p>0,05	-0,06 p>0,05	0,02 p>0,05	0,03 p>0,05	-0,17 p>0,05
РІБн	0,18 p>0,05	0,12 p>0,05	0,001 p>0,05	-0,07 p>0,05	-0,06 p>0,05	0,03 p>0,05	-0,04 p>0,05
Дс	0,11 p>0,05	0,08 p>0,05	-0,04 p>0,05	-0,06 p>0,05	-0,04 p>0,05	-0,03 p>0,05	0,004 p>0,05
ВАШ	0,17 p>0,05	0,07 p>0,05	0,14 p>0,05	-0,04 p>0,05	0,21 p>0,05	0,07 p>0,05	-0,13 p>0,05
Коефіцієнт симптому Ласега	0,34 p<0,05	0,25 p>0,05	-0,01 p>0,05	-0,17 p>0,05	-0,01 p>0,05	-0,01 p>0,05	-0,14 p>0,05
НПМ	0,29 p<0,05	0,27 p>0,05	-0,03 p>0,05	-0,11 p>0,05	-0,03 p>0,05	-0,12 p>0,05	0,01 p>0,05

Примітка. р – коефіцієнт вірогідності.

Для вибраного конкретного хворого можна розрахувати значення класифікаційних функцій, використовуючи значення коефіцієнтів з таблиці. Значення класифікаційної функції для контрольної групи буде дорівнювати:

К=-0,0474*ВАШ+1,6239* НПМп+…+-0,5941* РІБн після-10,1411).

Для хворих з рефлекторними синдромами:

Р=0,2399* ВАШ+8,7957* НПМп+…+2,1986* РІБн після-35,9781).

Для хворих з корінцевими синдромами:

Кр.=1,1189*ВАШ+5,7151* НПМп+…+3,4886* РІБн після–77,9114.

Функція з максимальним значенням серед трьох величин відповідає групі (контроль, рефлекторні чи корінцеві синдроми), до якої ймовірно відноситься пацієнт.

Результати проведеного кореляційного аналізу взаємозв'язків між досліджуваними жиророзчинними вітамінами та МЕ подані у табл. 3.

Як видно з табл. 4, відмічаються позитивні кореляційні зв'язки між вітамінами А і Е, між Fe і Cu, Zn та Mn, між Cu та Co.

Результати проведеного кореляційного аналізу взаємозв'язків між лабораторними та клінічними даними подані у табл. 4.

Таблиця 5

Кореляційні зв'язки між клінічними даними у хворих з НППОХ

Показники	Стать	РІБс	Дс	РІБн	Дн	ВАШ	Симптом Ласега	НПМ
Стать	1,00	-0,12 p>0,05	-0,03 p>0,05	-0,10 p>0,05	-0,07 p>0,05	-0,07 p>0,05	-0,06 p>0,05	-0,12 p>0,05
РІБс	-0,12 p>0,05	1,00	0,81 p<0,01	0,40 p<0,01	0,39 p<0,01	0,79 p<0,01	0,62 p<0,01	0,55 p<0,01
Дс	-0,03 p>0,05	0,81 p<0,01	1,00	0,47 p<0,01	0,47 p<0,01	0,62 p<0,01	0,43 p<0,01	0,33 p<0,05
РІБн	-0,10 p>0,05	0,40 p<0,01	0,47 p<0,01	1,00	0,95 p<0,01	0,63 p<0,01	0,60 p<0,01	0,49 p<0,01
Дн	-0,07 p>0,05	0,39 p<0,01	0,47 p<0,01	0,95 p<0,01	1,00	0,61 p<0,01	0,56 p<0,01	0,46 p<0,01
ВАШ	-0,07 p>0,05	0,79 p<0,01	0,62 p<0,01	0,63 p<0,01	0,61 p<0,01	1,00	0,80 p<0,01	0,68 p<0,01
Коефіцієнт симптому Ласега	-0,06 p>0,05	0,62 p<0,01	0,43 p<0,01	0,60 p<0,01	0,56 p<0,01	0,80 p<0,01	1,00	0,81 p<0,01
НПМ	-0,12 p>0,05	0,55 p<0,01	0,33 p<0,01	0,49 p<0,01	0,46 p<0,01	0,68 p<0,01	0,81 p<0,01	1,00

Примітка. р – коефіцієнт вірогідності.

Як видно з табл. 4, не було кореляційних зв'язків вітамінів та МЕ з більшістю клінічних показників. Однак, спостерігалася зворотна кореляція між Cu і Co та статтю хворих (вищий рівень у чоловіків) та прямі кореляційні взаємозв'язки між вітаміном А та коефіцієнтом симптому Ласега і НПМ.

Результати проведеного кореляційного аналізу взаємозв'язків між різними клінічними даними подані у табл. 5.

З табл. 5 видно, що між більшістю клінічними показниками виявляються достовірні прямі кореляційні зв'язки. Однак, не спостерігається залежності від статі вказаних клінічних даних. Показники больового синдрому за ВАШ та опитувальником МакГілла тісно пов'язані з симптомом Ласега та напруженістю м'язів спини, що підтверджує їх спільний механізм розвитку при НППОХ.

Проведеними дослідженнями виявлено тісний взаємозв'язок клінічних симптомів ОХ між собою, жиророзчинними вітамінами та МЕ, що дозволило виділити ключові фактори, як впливають на прояви ОХ.

Висновки

1. Виявлено значний вплив даних ВАШ, НПМ, показника больового синдрому у спині за шкалою МакГілла (Д та РІБ) та коефіцієнту симптому Ласега на приналежність обстежених хворих до групи корінцевих чи рефлекторних синдромів.

2. Показники болю в нозі за шкалою МакГілла мало пов'язані з патогенетичним варіантом захворювання, а це дозволяє думати про роль інших механізмів в розвитку больового синдрому в нозі, що безпосередньо не пов'язані з болем у спині

3. У хворих із НППОХ відмічається взаємозв'язок вітаміну А з коефіцієнтом симптому Ласега і НПМ, що свідчить про необхідність уточнення ролі цього вітаміну у розвитку НППОХ.

Перспективи подальших досліджень

Перспективним є подальше вивчення взаємозв'язку клінічних проявів остеохондрозу з вмістом жиророзчинних вітамінів та мікроелементів.

Література. 1.*Иберла К.* Факторный анализ / Пер. с нем. В. М. Ивановой; Предисл. А.М. Дуброва. –М.: Статистика, 1980. –398 с. 2.*Кобзарь А.И.* Прикладная математическая статистика. Для инженеров и научных работников / А.И. Кобзарь. — М.: ФИЗМАТЛИТ, 2006. — 816 с. 3.*Коган О.Г.* Методологические основы диспансеризации при заболеваниях нервной системы / О.Г. Коган, И.Р. Шмидт, А.А. Толстокоров. — Новосибирск, 1983. — 198 с. 4.*Кудрин А.В.* Микроэлементы в неврологии / А.В. Кудрин, О.А. Громова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 304 с. 5.*Мачерет Є. Л.* Остеохондроз поперекового відділу хребта, ускладнений грижами дисків : Підручник / Є. Л. Мачерет, І. Л. Довгий, О. О. Коркушко. — К., 2006. — Т.1. — 256 с.; Т.2. — 480 с. 6.*Околот Ю.В.* Імунологічні зміни при вертеброгенних попереково-крижових больових синдромах / Ю.В. Околот // Український медичний часопис. — 2004. — №3. — С. 32–35. 7.*Скурин В.Н.* Определение α-токоферола и ретинола в плазме крови сельскохозяйственных животных методом микроколоночной высокоэффективной жидкостной хроматографии / В.Н. Скурин, Л.М. Двинская // Сельськохозяйственная биология. — 1989. — №4. — С.127-129. 8.*Столяров Г.С.,* Ємшанов Д.Г., Ковтун Н.В. АРМ статистика: Навч. посібник. — К.:КНЕУ,1999. — 268 с. 9.*Хавезов И.* Атомно-абсорбционный анализ / И. Хаве-

зов, Д. Цалев. — Л.: Химия, 1983. — 144 с. 10.*Шкробот С.І.* Порівняльний аналіз клінічної ефективності різних лікувальних комплексів у хворих з неврологічними проявами поперекового остеохондрозу / С.І. Шкробот // Український вісник психоневрології. — 2002. — Т.10, №1. — С. 86–87. 11.*Deyo R. A*. Low Back Pain / R. A. Deyo, J. N. Weinstein // New Eng. J. Med. — 2001. — Vol.344, №5. — P. 363–370. 12.*Huskisson E.* The influence of micronutrients on cognitive function and performance / E. Huskisson, S. Maggini, M. Ruf // The Journal of International Medical Research. — 2007. — №35. — P. 1–19. 13.*Jan M.A.* Mens. The use of medication in low back pain / Mens Jan M.A. // Best Practice & Research in Clinical Rheumatology. — 2005. — №.4. — P. 609–621.

ВЗАИМОСВЯЗЬ МИКРОЭЛЕМЕНТНОГО ГОМЕОСТАЗА И СОДЕРЖАНИЯ ЖИРОРАСТВОРИМЫХ ВИТАМИНОВ (А И Е) В КРОВИ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ У БОЛЬНЫХ С НЕВРОЛОГИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ОСТЕОХОНДРОЗА ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА

Р. С. Пшик, В. М. Шевага, Н. П. Яворская, С. С. Пшик, З. О. Пшик

Резюме. Представлены результаты изучения уровня жирорастворимых витаминов (А, Е) и микроэлементов (железа, цинка, меди, марганца, кобальта) в сыворотке крови у 110 больных с неврологическими проявлениями остеохондроза поясничного отдела позвоночника в остром периоде. Больные были разделены на две группы. Пациенты первой группы получали базисную терапию, а второй дополнительно витаминно-минеральный комплекс. Также у больных были обследованы клинические данные. Нами была отмечена большая связь данных визуально аналоговой шкалы боли, напряжения паравертебральных мышц, показателя болевого синдрома в спине по шкале МакГилла и коэффициента симптома Ласега на принадлежность обследуемых больных к группам корешковых или рефлекторных синдромов.

Ключевые слова: остеохондроз, неврологические нарушения, опросник МакГилла, коэффициент симптома Ласега, напряжение паравертебральных мышц, визуально-аналоговая шкала боли.

INTERRELATION BETWEEN MICROELEMENT HOMEOSTASIS AND LIPID-SOLUBLE VITAMINS (A AND E) CONTENT IN BLOOD AND THEIR INFLUENCE UPON PATIENTS WITH NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS OF LUMBAR OSTEOCHONDROSIS.

R. S. Pshyk, V. M. Shevaga, N. N. Yavorska, S. S. Pshyk, Z. O. Pshyk

Abstract. We present the results of investigations dedicated to measurement of lipid-soluble vitamins (A and E) and microelements (iron, zinc, copper, manganese, cobalt) content in serum among 110 patients with neurological manifestations of lumbar osteochondrosis in acute period. Patients were divided into 2 groups. Persons from the first one received basic therapy, from the second one – vitamin-mineral complex. Clinical data were also examined. We noted more evident relation between visual-analog pain scale, paravertebral muscles tension, indicator of pain syndrome in spine according to McGill scale and Lasegue sign coefficient in case of belonging the tested persons to the groups of radicular and reflex syndromes.

Key words: osteochondrosis, neurological disorders, McGill inquirer, Lasegue sign coefficient, paravertebral muscles tension, visual-analog pain scale.

Danylo Halytsky National Medical University (Lviv)

Clin. and experim. pathol.- 2010.- Vol.9, №1 (31).-P.60-64.

Надійшла до редакції 25.02.2010

Рецензент – проф. В. М. Пашковський

© Р. С. Пшик, В. М. Шевага, Н. П. Яворська, С. С. Пшик, З. О. Пшик, 2010

УДК 616.248-053.5-07

С. І. Сажин

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

ДІАГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ ПОКАЗНИКІВ НЕСПЕЦИФІЧНОЇ ГІПЕРСПРИЙНЯТЛИВОСТІ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ

Ключові слова: *діти, бронхіальна астма, гіперчутливість дихальних шляхів, гіперреактивність бронхів*

Резюме. *У роботі наведені результати дослідження основних параклінічних показників, що характеризують патогенетичну ланку бронхіальної астми в дітей – гіперчутливість та гіперреактивність дихальних шляхів. Встановлено, що індикатори неспецифічної гіперсприйнятливості бронхів вірогідно відрізняються в групі дітей із контрольованим перебігом відносно неконтрольованого варіанту захворювання.*

Вступ

Поширеність бронхіальної астми (БА) в дитячій популяції у світі коливається від 8 до 30%. Щороку показник захворюваності, а, відповідно, й матеріальних витрат на лікування, продовжує зростати [5]. Попри наявний широкий арсенал протизапальної терапії, рівень контролю захворювання залишається доволі низьким і не перевищує 60%. Серед причин даного явища слід виокремити відсутність швидкого клінічного ефекту від лікування, тривалість терапії, тощо [3,6]. З іншого боку, досягнення контролю дозволяє зменшити та поступово відмінити профілактичне лікування [12]. Контрольованість перебігу захворювання, згідно Глобальної ініціативи з лікування та профілактики астми (GINA), визначається за частотою денних та нічних симптомів, обмеженням фізичної активності, потребою в бронхолітиках, епізодах загострень упродовж року, а також функцією легень (об'ємом форсованого видиху за 1 сек ($ОФВ_1$) або піковою швидкістю видиху (ПШВ) [5,10].

Використання даних показників носить переважно суб'єктивний характер, тому практикуючі лікарі трапляються з випадками як недооцінки, так і аггравації симптомів хвороби. Спірометричне обстеження з визначенням вихідних рівнів $ОФВ_1$ та ПШВ не завжди відображує стан дихальних шляхів, особливо в дітей із інтермітуючим, легким персистувальним перебігом, або у випадку досягнення контрольованої бронхіальної астми.

Відомо, що однією з характерних ознак БА є гіперсприйнятливість дихальних шляхів. Вказаний феномен полягає у надмірній реакції на певні провокуючі чинники у вигляді бронхообструкції різного ступеня тяжкості, що не викликає подібної реакції в більшості здорових осіб. Гіперсприйнятливі дихальні шляхи схильні до обструкції у відповідь на значно менші дози будь-якого провокаційного агента, ніж за нормальної чутливості [4].

Дослідження гіперсприйнятливості бронхів дозволяє об'єктивізувати зміни показників функції зовнішнього дихання не лише на тлі клінічної симптоматики, але й за умови повного контролю над захворюванням, коли результати вихідної спірометрії відповідають нормальним.

Поняття «гіперсприйнятливості дихальних шляхів» є інтегральним та включає подібні за суттю, проте відмінні за механізмами розвитку, явища «гіперчутливості» та «гіперреактивності» бронхів. Чутливість більше відображує силу тригерних чинників бронхоконстрикції та визначається мінімальною дозою агента, яка призводить до зниження $ОФВ_1$ на 20%. У свою чергу, реактивність відображує особливості «органу-мішені» та характеризується крутизною кривої «доза-ефект» при збільшенні дози інгальованої речовини [1].

Для виявлення підвищеної чутливості дихальних шляхів до впливів подразника наразі використовують фармакологічні бронхопровокаційні тести (з гістаміном чи метахоліном) [9]. Зазвичай для цих досліджень використовують покрокове збільшення концентрації фармакологічних агентів, які знижують $ОФВ_1$ на 20% від базисної ($РС_{20}Н$, $РС_{20}М$) [7], причому чим вищою є гіперчутливість дихальних шляхів, тим нижчими є дані концентрації.

Гіперреактивність бронхів обчислюють із використанням показників зміненої чутливості, зокрема, визначаючи за даними «дозозалежної кривої» (ДЗК), яка відображує крутизну нахилу кривої «потік-об'єм» під час інгаляційної проби з гістаміном.

Таким чином, вивчення діагностичної цінності параклінічних методів обстеження, зокрема, ознак неспецифічної гіперсприйнятливості брон-

© *С. І. Сажин, 2010*

хів, слід визнати актуальним і перспективним не лише для верифікації контрольованості перебігу БА, але і з точки зору індивідуалізації лікування у вигляді зменшення або збільшення обсягу базисної терапії.

Мета дослідження

Визначити діагностичну цінність показників неспецифічної гіперсприйнятливості бронхів, а саме гіперреактивності та гіперчутливості, у підтвердженні контрольованого перебігу БА відносно неконтрольованого варіанту захворювання в дітей шкільного віку.

Матеріал і методи

На базі пульмонологічного відділення обласної дитячої клінічної лікарні (м.Чернівці) з дотриманням принципів біоетики обстежено 53 дитини шкільного віку, хворих на БА. Всі діти впродовж останніх 3-х місяців отримували інгаляційні глюкокортикостероїди (ІГКС) як базисну терапію. Досягнення контролю визначали за допомогою АСТ-тесту, запропонованого E.Juniper [8]. Даний опитувальник є валідним у більшості країн, зокрема, в Україні.

На підставі результатів опитування дітей розподіляли на дві групи. Першу (I) сформували 27 дітей із контрольованим перебігом хвороби, другу (II) групу – 26 хворих із неконтрольованою БА. Середній вік дітей I групи становив 13,1±3,4 роки, II – 13,6±2,8 роки (p>0,05), тривалість захворювання дорівнювала 7,6±2,1 та 8,1±3,0 років (p>0,05) в групах порівняння відповідно. Хлопчиків та дівчаток у групі з контрольованим перебігом БА було 66,7% та 33,3%, а у II групі – 65,4% та 34,6% (p_γ>0,05) відповідно. Таким чином, групи були зіставлювані за основними клінічними показниками.

Окрім загальноклінічного комплексного обстеження, усім дітям визначали вихідні значення $ОФВ_1$ та ПШВ (щодо вікової норми), а також $PC_{20}H$ та ДЗК при проведенні бронхопровокаційної проби з гістаміном. Обстеження проводили на сертифікованому портативному спірографі фірми "MicroLab", а для розпилення гістаміну використовували ультразвуковий інгалятор. Тривалість інгаляції на кожній концентрації становила 1 хвилину. Тест припиняли при зниженні $ОФВ_1$ на 20% та більше від вихідного рівня, а також при досягненні концентрації гістаміну 8 мг/мл. Ускладнень під час проведення проби не відмічено.

$PC_{20}H$ розраховували за формулою [7]:

$$PC_{20}H = C_1 + \frac{(C_2 - C_1) \times (20 - R_1)}{(R_2 - R_1)}$$, де

C_1 – передостання концентрація гістаміну (<20% зниження $ОФВ_1$); C_2 – остання концентрація гістаміну (>20% зменшення $ОФВ_1$); R_1 – % зниження $ФОВ_1$ після C_1; R_2 – % зменшення $ФОВ_1$ після C_2.

Показник ДЗК обчислювали за формулою [13]:

$$ДЗК = \log \left(\frac{R_2}{КД} + 3 \right)$$, де

R_2 – % падіння $ФОВ_1$ після концентрації гістаміну, на якій відбулося падіння $ОФВ_1$ на 20% і більше;

КД – кумулятивна доза гістаміну – сума доз речовини, що надійшла у дихальні шляхи пацієнта на кожному кроці тестування.

Результати аналізували за допомогою методів біостатистики з розрахунком критерію вірогідності за Стьюдентом (для абсолютних показників) та критерію вірогідності за методом кутового перетворення Фішера (для відносних чисел), а також методів клінічної епідеміології з визначенням чутливості (ЧТ), специфічності (СП), прогностичної цінності позитивного (ПЦПР) та негативного результатів (ПЦНР), відношенням правдоподібності позитивного (ВППР) та негативного результатів (ВПНР) [2] показників $ОФВ_1$, ПШВ, $PC_{20}H$ та ДЗК.

Обговорення результатів дослідження

Встановлено, що в дітей із контрольованим перебігом БА вихідний рівень $ОФВ_1$ становив 105,0±3,2%, у пацієнтів із неконтрольованим варіантом – 87,2±3,9% (p<0,01). Показник ПШВ у дітей груп порівняння також володів вірогідними відмінностями: 89,5±2,2% проти 73,8±4,3% відповідно (p<0,01). Виявлені відмінності свідчили про коректно сформовані групи порівняння.

Показник $PC_{20}H$, що характеризував гіперчутливість дихальних шляхів, у групі дітей із контрольованим перебігом захворювання становив 3,1±1,1 мг/мл, у II групі – 0,7±0,2 мг/мл (p<0,05) (рис.1).

Таким чином, оптимальна контрольована терапія призводила до підвищення порогу чутливості дихальних шляхів. Але тривалий запальний процес бронхів як у групі дітей із контрольованим, так і неконтрольованим варіантами, не дозволив у тримісячний термін нормалізувати даний показник [11].

Гіперреактивність бронхів визначали за рівнем ДЗК, яка склала в I групі в середньому– 2,0±0,1 ум.од., а в II – 2,5±0,1 ум.од (p<0,01) (рис. 2).

Таблиця

Діагностична цінність спірометричних показників виявлення контрольованого перебігу бронхіальної астми в дітей

Діагностична цінність, 95% ДІ / Показники	ЧТ, %	СП, %	ПЦПР, %	ПЦНР, %	ВППР, ум.од.	ВПНР, ум.од
	95% ДІ					
ОФВ1 з розподільчою точкою, більшою за 80%	96,3% (81,0-99,9)	38,5% (20,2-59,4)	61,9% (45,6-76,4)	90,9% (58,7-99,7)	1,6	0,1
ПШВ з дискрімінатною точкою, що перевищує 80%	70,4% (49,8-86,2)	65,4% (44,3-82,8)	67,9% (47,6-84,1)	68,0% (46,5-85,0)	2,0	0,45
$PC_{20}H$ з розподільчою точкою, що перевищує 0,7 мг/мл	51,9% (32,0-71,3)	77,0% (56,4-91,0)	70,0% (45,7-88,1)	60,6% (42,1-77,1)	2,2	0,6
ДЗК з розподільчою точкою, яка не перевищує 1,65 ум.од.	70,4% (49,8-86,3)	88,5% (69,8-97,6)	86,4% (65,1-97,1)	74,2% (55,4-88,1)	6,1	0,3

Таким чином, істотні відмінності показників гіперреактивності дихальних шляхів у двох клінічних групах пояснюються відсутністю виражених морфологічних змін (потовщення базальної мембрани), а отже,адекватна базисна терапія може запобігти процесові ремоделювання стінок бронхів у дітей шкільного віку [11].

У таблиці наведена діагностична цінність спірометричних показників у верифікації контрольованого варіанту бронхіальної астми в дітей шкільного віку.

Таким чином, визначення вихідного рівня $ОФВ_1$ із розподільчою точкою, більшою за 80% (згідно GINA), для диференціювання контрольованої та неконтрольованої БА володіє високою чутливістю та прогностичною цінністю негативного результату. Частка хибнонегативних результатів дорівнювала 3,7%, проте хибнопозитивних - 61,5%. Це дозволяє при негативному тесті практично виключити потрапляння дітей із групи з контрольованим перебігом хвороби в когорту пацієнтів із відсутністю контролю та уникати необґрунтовано високих доз ІГКС. Використання даного тесту з метою діагностики контрольованого перебігу захворювання відносно неконтрольованого дозволяє збільшити посттестову ймовірність лише на 11,5%.

Дещо нижчою в порівнянні з $ОФВ_1$ виявилась діагностична цінність ПШВ. Частка хибнопозитивних та хибнонегативних результатів дорівнювала 34,6% та 29,6% відповідно. Тільки за рахунок вищої специфічності посттестова ймовірність при застосуванні даного показника дорівнює 66,7%, що на 5% перевищує аналогічний для $ОФВ_1$.

На нашу думку, недостатня специфічність та прогностична цінність позитивного результату даних тестів призводить до неаргументованого зниження базисної терапії в третини дітей із неконтрольованим перебігом захворювання.

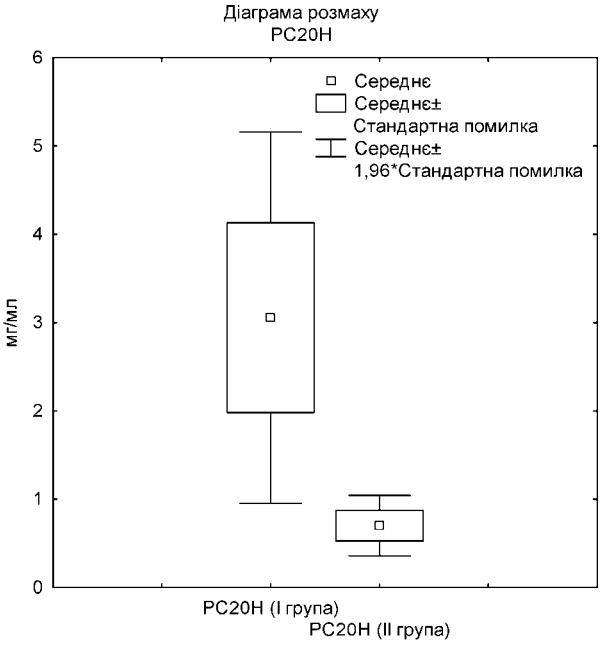

Рис. 1. Показники гіперчутливості бронхів у групах порівняння.

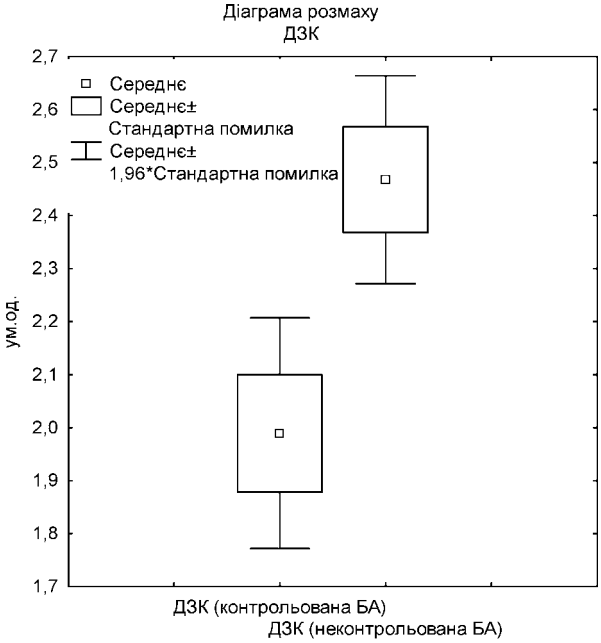

Рис. 2. Показники гіперреактивності дихальних шляхів у I та II клінічних групах.

Діагностична цінність показника $PC_{20}H$ з розподільчою точкою, що перевищувала 0,7 мг/мл, за рахунок вищої в порівнянні з ОФВ1 та ПШВ специфічності, прогностичної цінності позитивного результату дозволяє покращити діагностику контрольованого перебігу захворювання щодо його неконтрольованого варіанту. Проте, посттестова ймовірність верифікації контрольованої БА практично не змінилася й становила 18,7%.

ДЗК із розподільчою точкою, яка не перевищувала 1,65 ум.од., для підтвердження контролю над хворобою, характеризувалася найвищою діагностичною цінністю, що дозволяє при позитивному тесті з високою ймовірністю виключити потрапляння дітей із неконтрольованою БА в групу пацієнтів із контрольованим перебігом хвороби, а отже зменшити кількість помилок щодо необґрунтованої деескалації профілактичного лікування. При використанні даного тесту з метою верифікації контрольованого перебігу БА відносно неконтрольованого варіанту посттестова ймовірність збільшується на 35,9%.

Висновки

1. Визначення вихідного рівня $ОФВ_1$ та ПШВ у дітей шкільного віку, хворих на БА, є достатньо чутливими інструментальними методами діагностики рівня контролю БА.

2. Показники гіперчутливості бронхів дозволяють покращити діагностику контрольованої БА, але високий відсоток хибнопозитивних результатів вимагає застосовувати ці тести в комплексному обстеженні хворих дітей.

3. Висока специфічність тесту по визначенню гіперреактивності дихальних шляхів за рівнем ДЗК дозволяє рекомендувати для підтвердження контрольованого перебігу хвороби відносно неконтрольованого варіанту.

Перспективи подальших досліджень

Дослідження активності запального процесу дихальних шляхів у дітей із контрольованим перебігом бронхіальної атсми.

Література. 1. *Безруков Л.О.* Гіперсприйнятливість дихальних шляхів – ключовий феномен бронхіальної астми в дітей (огляд літератури) / Л.О. Безруков, О.К. Колоскова // Журнал «Здоровье ребенка». – 2007. – № 6(9) 2. *Флетчер Р.* Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р.Флетчер, С.Флетчер, Э.Вагнер.; пер. с англ. С.Е. Бащинского [3-е изд.]. – М.: Медиа Сфера, 2004. – 352с. 3. *Bateman E.D.* Is overall asthma control being achieved? A hypothesis-generating study / E.D. Bateman, J. Bousquet, G.L. Braunstein // Eur. Respir. J. – 2001. – Vol. 17. – P.589-595. 4. *Dolovich J.* Airway hyperresponsiveness: mechanisms and relevance. J. Dolovich, P. O'Byrne, F. Hargreave // Pediatric Allergy and Immunology. – 2007. – Vol. 3. – P.163-170. 5. *Global Strategy* for Asthma Management and Prevention (updated 2008) // NHLBI/WHO Workshop Report. – 2008. – 92 p. 6. *Poor asthma* control in children: evidence from epidemiological surveys and implications for clinical practice / [P. Gustafsson, K. Watson, K. Davis, K. Rabe] // International Journal of Clinical Practice. – 2006. – Vol. 60. – № 3. – P. 321-334. 7. *Juniper E.F.* Histamine and Methacholine inhalation tests / E.F. Juniper, D.W. Cockcroft, F.E. Hargreave // Lund, Sweden. – 1994. – 51 p. 8. *Juniper E.F.* Measuring asthma control. Clinic questionnaire or daily diary? / Juniper E.F., O'Byrne P.M., Ferrie P.J. [et al] // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. – 2000. – Vol. 162. – P. 1330-1334 9. *Diagnosing asthma* in children: What is the role for methacholine bronchoprovocation testing? / [J.J. Liem, A.L. Kozyrskyj, D.W. Cockroft, A.B. Becker] // Pediatric Pulmonology. – 2008. – Vol.43. – P.481-489. 10. *Nathan R.* Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control / R. Nathan, C. Sorkness, M. Kosinski // J. Allergy Clin. Immunol. – 2004. – Vol. 113(1). – P. 59-65. 11. *Relationship* of Airway Wall Thickness to Airway Sensitivity and Airway Reactivity in Asthma / A. Niimi, H. Matsumoto, M. Takemura [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003. – Vol. 168. – P. 983-988. 12.*Not All Children* with Under-Control Asthma are Controlled / G. Ricci, A. Dondi, E. Calamelli [et al.] // Open. Respir. Med. J. – 2008. – Vol. 2. – P. 1-6. 13.*Determinants* of airway responsiveness to histamine in children / S.W. Turner, L.J. Palmer, P.J. Rye [et al.] // Eur. Respir. J. – 2005. – Vol.25. – P.462-467.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ГИПЕРВОСПРИИМЧИВОСТИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

С. И. Сажин

Резюме. В работе приведены результаты исследований основных параклинических показателей, которые характеризируют патогенетическое звено бронхиальной астмы у детей – гиперчувствительность и гиперреактивность дыхательных путей. Установлено, что индикаторы неспецифической гипервосприимчивости бронхов достоверно отличаются в группе детей с контролированным течением относительно неконтролированного варианта заболевания.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, гиперчувствительность дыхательных путей, гиперреактивность бронхов.

THE DIAGNOSTIC VALUE INDICATORS OF NONSPECIFIC HYPERRECEPTIVENESS OF BRONCHIAL TUBES IN SCHOOL-AGE CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA

S. I. Sazhyn

Abstract. The results of investigations of the basic paraclinical indicators that characterize pathogenetic link of bronchial asthma in children – hypersensitivity and airway hyperreactivity has been studied in the paper. It has been established that indicators of bronchial nonspecific hyperreceptiveness are different for certain in group of children with well controlled course of the disease pertaining the uncontrolled variant.

Key words: children, bronchial asthma, airway hypersensitivity and hyperreactivity.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2010.- Vol.9, №1 (31).-P.65-68.

Надійшла до редакції 25.02.2010
Рецензент – проф. Т. В. Сорокман
© С. І. Сажин, 2010

УДК 576.311.347:[57.043+615.27

С. М. Смірнов
Т. В. Лежньова
А. С. Смірнов
І. Г. Клевака

Луганський державний медичний університет

СТАН МІТОХОНДРІЙ ГОЛОВНИХ, ПАРІЄТАЛЬНИХ ТА СЛИЗОВИХ КЛІТИН ФУНДАЛЬНИХ ЗАЛОЗ ШЛУНКА ЩУРІВ ПІСЛЯ ВПЛИВУ ХРОНІЧНОЇ ГІПЕРТЕРМІЇ СЕРЕДНЬОГО СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ ТА ІНОЗИНУ

Ключові слова: *шлунок, слизова, клітини, мітохондрії, гіпертермія екзогенна, інозин, морфометрія електронно-мікроскопічна.*

Резюме. *Вивчали наслідки дії хронічної гіпертермії середнього ступеня тяжкості та інозину на стан мітохондрій головних, парієтальних та слизових клітин фундальних залоз шлунка щурів. Встановили, що вплив ХГСТ супроводжується зменшенням загальної площі мітохондрій головних, парієнтальних та слизових клітин фундальних залоз шлунка щурів. У головних та слизових клітинах зменшення має місце на першу добу по припиненню дії ХГСТ, а в парієнтальних клітинах – на першу та на тридцяту добу. Введення інозиту не впливає на загальну площу мітохондрій головних, парієнтальних та слизових клітин фундальних залоз шлунка щурів. Застосування інозину призводить до нормалізації загальної площі мітохондрій головних та слизових клітин, та збільшує значення цього показника в парієтальних клітинах.*

Вступ

Проблема вивчення наслідків впливу гіпертермії на людей та тварин залишається актуальною [1]. Це, перед усім, обумовлене тим, що перегрівання організму займає значне місце серед чинників зовнішнього середовища, які впливають на стан здоров'я людей [2]. Одною з систем органів, на яку діє цей чинник в навколишньому середовищі та за умов промислового виробництва, є травна система [3]. Однак, експериментальні дані про характер впливу перегрівання на стан мітохондрій клітин фундальних залоз шлунка, а також про можливі шляхи корекції змін, які виникають за цих умов, практично відсутні.

Мета дослідження

Вивчити стан мітохондрій головних, парієтальних та слизових клітин фундальних залоз шлунка щурів після впливу хронічної гіпертермії середнього ступеня тяжкості та інозину.

Матеріал і методи

Експерименти здійснені на 72 безпородних статевозрілих щурах-самцях. Як контроль використовували 18 щурів (перша група), яких щодобово по п'ять годин протягом двох місяців утримували в термічній камері при температурі +21°С Дію екзогенної хронічної гіпертермії середнього ступеня тяжкості (ХГСТ) вивчали на 18 щурах (друга група), які перебували в термічній камері при температурі +42,0-43,1°С за таким самим часовим режимом. Такий режим перегрівання забезпечує саме гіпертермічний вплив середнього ступеня тяжкості [4]. Вплив інозину вивчали на 18 щурах (третя група), які щоденно впродовж 60-ти діб отримували препарат через шлунковий зонд у дозі 20 мг/кг маси тіла. Наслідки дії ХГСТ та інозину оцінювали на 18 щурах (четверта група), які перебували в термічній камері при температурі +42,0-43,1°С та отримували інозин.

На 1, 30 та 60-ту добу по завершенню дії ХГСТ та уведення інозину з експерименту виводили по 6 щурів з кожної експериментальної групи. Для електронно-мікроскопічного дослідження безпосередньо після видалення шлунка, з нього вирізали фрагменти, розміром 1 мм^3, занурювали їх у глютаральдегідний фіксатор за методом Тарновського на 24 години. Після цього переміщали зразки у 1% гідроксид осмію за методом Палладе на 1 годину. Після дегідратації в етанолі зростаючої концентрації та в абсолютному ацетоні матеріал заливали сумішшю епоксидних смол (епон-аралдит). Полімеризацію проводили впродовж 36 годин при температурі 60°С. Ультратонкі зрізи виготовляли на ультрамікротомі УМТП-4 Сумського ПО «Електрон» (Україна), контрастували у розчині уранілацетату та цитраті свинцю за Рейнольдсом. Мікроскопіювання здійснювали за допомогою електронного мікроскопа ЕМ-125 того ж виробника. На електронограмах вимірювали загальну площу мітохондрій головних, парієтальних та слизових клітин. Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням критерію Фішера-Стьюдента. Різницю вважали статистично вірогідною при $p \leq 0,05$.

© С. М. Смірнов, Т. В. Лежньова, А. С. Смірнов, І. Г. Клевака, 2010

Таблиця 1

Загальна площа мітохондрій головних клітин фундальних залоз шлунка щурів після впливу ХГСТ та уведення інозину

Доба	Загальна площа мітохондрій (M±m, мкм^2)			
	Контрольна група	Після дії ХГСВ	Після уведення інозину	Після дії ХГСВ та уведення інозину
1	5,74±0,36	4,45±0,21*	5,78±0,57	5,01±0,12
30	5,75±0,43	4,89±0,69	5,67±0,23	5,33±0,33
60	5,77±0,31	5,01±0,65	5,76±0,87	5,67±0,11

Примітка. ** – p<0,01 у порівнянні з контрольною групою (інтактні щури)

Таблиця 2

Загальна площа мітохондрій парієтальних клітин фундальних залоз шлунку щурів після впливу ХГСТ та уведення інозину

Доба	Загальна площа мітохондрій (M±m, мкм^2)			
	Контрольна група	Після дії ХГСВ	Після уведення інозину	Після дії ХГСВ та уведення інозину
1	58,75±1,34	50,02±1,34**	57,56±1,67	55,04±1,23*
30	57,68±0,78	52,33±1,65**	58,65±0,99	56,65±1,38
60	57,94±2,43	55,31±1,34	59,08±1,76	57,67±1,68

Примітка. ** – p<0,01 у порівнянні з контрольною групою (інтактні щури), * – p<0,05 у порівнянні з контрольною групою (інтактні щури)

Таблиця 3

Загальна площа мітохондрій слизових клітин фундальних залоз шлунку щурів після впливу ХГСТ та введення інозину

Доба	Загальна площа мітохондрій (M±m, мкм^2)			
	Контрольна група	Після дії ХГСВ	Після введення інозину	Після дії ХГСВ та введення інозину
1	5,83±0,02	4,13±0,54**	5,89±0,49	5,22±0,65
30	5,87±0,70	4,33±0,43	5,90±0,76	5,54±0,46
60	5,84±0,54	4,67±0,29	5,89±0,22	5,62±0,44

Примітка. ** – p<0,01 у порівнянні з контрольною групою (інтактні щури)

Обговорення результатів дослідження

Загальна площа мітохондрій в головних клітинах фундальних залоз щурів, на яких діяла ХГСТ, у порівнянні з аналогічним показником інтактних щурів контрольної групи зменшувалася (табл. 1). Однак, статистично вірогідне зменшення площі мітохондрій відбувалося лише на першу добу після припинення дії ХГСТ і становило 22,5% (p<0,01). У щурів, яким уводили інозин, не відбувалося статистично вірогідних змін загальної площі мітохондрій головних клітин у порівнянні з відповідним показником в інтактних щурів контрольної групи.

Загальна площа мітохондрій головних клітин фундальних залоз шлунка щурів після впливу ХГСТ та уведення інозиту вірогідно не відрізнялася від значень відповідного показника у інтактних щурів контрольної групи (p>0,05). Площа мітохондрій головних клітин фундальних залоз щурів після дії ХГСТ та уведення інозину на першу добу спостереження щодо аналогічного показника щурів, на яких впливала лише ХГСТ, збільшувалася на 12,6% (p<0,05). На 30 і 60-ту добу дослідження відрізнення різниця статистично невірогідна (p>0,05).

Після припинення впливу ХГСТ загальна площа мітохондрій парієнтальних клітин фундальних залоз щурів зменшувалась у порівнянні з відповідним показником парієнтальних клітин інтактних щурів контрольної групи на першу добу дослідження на 14,9% (p<0,01), на 30-ту добу дослідження – на 9,3% (p<0,01). На 60-ту добу різниця в розмірі площі мітохондрій щурів груп, які порівнюються, виявилися статистично невірогідними (p>0,05) (табл. 2). Застосування інозину не супроводжувалось статистично вірогідними змінами загальної площі мітохондрій парієнтальних клітин фундальних залоз у порівнянні з загальною площею цих органел в інтактних щурів контрольної групи.

Загальна площа мітохондрій парієтальних клітин фундальних залоз шлунка щурів на першу

добу після припинення дії ХГСТ та уведення інозину у порівнянні з площею мітохондрій в інтактних щурів контрольної групи зменшувалася на 6,3% ($p<0,05$). На 30-ту та на 60-ту добу різниця статистично невірогідна ($p>0,05$). У щурів, на яких діяли ХГСВ та інозин, у порівнянні з відповідним показником у щурів, на яких впливала лише гіпертермія, площа мітохондрій парієтальних клітин фундальних залоз виявилася більшою на 10,0% ($p<0,05$) лише на першу добу.

У порівнянні з загальною площею мітохондрій слизових клітин інтактних щурів контрольної групи цей показник у щурів, на яких діяла ХГСТ, зменшувався на першу добу після гіпертермічного впливу 29,2% ($p<0,01$). На 30-ту добу та на 60-ту добу загальна площа мітохондрій змінювалася статистично невірогідно ($p>0,05$) (табл. 3). У щурів, на яких діяв інозин, не виникало статистично вірогідних змін загальної площі мітохондрій слизових клітин відносно показника інтактних щурів контрольної групи.

За умов сумісного впливу ХГСТ та інозину загальна площа мітохондрій слизових клітин фундальних залоз не відрізнялася від аналогічного показника в інтактних щурів контрольної групи в жодному строкові спостереження ($p>0,05$). По відношенню до площі мітохондрій слизових клітин фундальних залоз шлунка щурів, на яких діяла лише ХГСТ, площа мітохондрій цих клітин у щурів, на яких впливали ХГСТ інозин, у всі строки спостереження змінювалася невірогідно ($p>0,05$).

Висновки

1. Вплив хронічної гіпертермії середнього ступеня важкості супроводжується зменшенням загальної площі мітохондрій головних, парієнтальних та слизових клітин фундальних залоз шлунка щурів. У головних та слизових клітинах зменшення має місце на першу добу припинення дії хронічної гіпертермії середнього ступеня важкості, а в парієнтальних клітинах – на першу та на тридцяту добу.

2. Уведення інозиту не впливає на загальну площу мітохондрій головних, парієнтальних та слизових клітин фундальних залоз шлунка щурів.

Перспективи подальших досліджень

Подальші дослідження наслідків впливу перегрівання на стан організму людини і тварин можуть створити підгрунтя для більш глибокого розуміння механізми закономірностей розвитку змін, які виникають внаслідок гіпертермічного впливу. Встановлення шляхів розвитку розладів в структурі та функціонування слизової оболонки шлунку, які виникають під впливом екзогенної гіпертермії, дозволяють розширити теоретичний базис для розробки ефективних засобів їхньої корекції.

Литература. 1.*Авраменко А.А.* Топографическое различие локализации язвенных дефектов при язвенной болезни как отражение стадийности развития хронического гастрита В. /А. А. Авраменко // Клін. та експерим. патол. -2004. Т.III.-№2,с.409-411. 2.*Исмаил-заде Р.С.* Общая гипертермия в лечении злокачественных опухолей опорно-двигательного аппарата у детей / Р.С. Исмаил-заде //Онкология.-2004.-Т.6,№2.-С.153-156 3.*Григорьев П.Я.* Диагностика и лечение болезней органов пищеварения / П.Я. Григорьев, Э.Л. Яковенко // Руководство. 3-е изд. доп. и перераб. - СПб.: СОТИС, 1997. -515с. 4.*Бибик Е.Ю.* Способы моделирования экзогенной гипертермии / Е.Ю. Бибик // Український морфологічний альманах. – 2005. – Т3, №3. – С. 9-11.

СОСТОЯНИЕ МИТОХОНДРИЙ ГЛАВНЫХ, ПАРИЕТАЛЬНЫХ И СЛИЗИСТЫХ КЛЕТОК ФУНДАЛЬНЫХ ЖЕЛЕЗ ЖЕЛУДКА КРЫС ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПЕРТЕРМИИ СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ И ИНОЗИНА

С. Н. Смирнов, Т. В. Лежнева, А. С. Смирнов, И. Г. Клевака

Резюме. Изучали последствия действия хронической гипертермии средней степени тяжести и инозина на состояние митохондрий главных, париетальных и слизистых клеток фундальных желез желудка крыс. Установили, что влияние ХГСТ сопровождается уменьшением общей площади митохондрий главных, париетальных и слизистых клеток фундальных желез желудка крыс. В главных и слизистых клетках уменьшение имеет место на первые сутки по прекращению действия ХГСТ, а в париетальных клетках – на первые и на тридцатые сутки. Введение инозина не влияет на общую площадь митохондрий главных, париетальных и слизистых клеток фундальных желез желудка крыс. Применение инозина приводит к нормализации общей площади митохондрий главных и слизистых клеток, и увеличивает значение этого показателя в париетальных клетках.

Ключевые слова: желудок, слизистая, клетки, митохондрии, гипертермия экзогенная, инозин, морфометрия электронно-микроскопическая.

MITOCHONDRIA STATE OF THE PRINCIPLE, PARIETAL AND MUCOUS CELLS OF FUNDUS GLANDS OF RATS AFTER THE INFLUENCE OF CHRONIC HYPERTHERMIC OF MEDIUM SEVERITY AND INOZYN

S. M. Smirnov, T. V. Lezhniova, A. S. Smirnov, I. G. Klevaka

Abstract. Consequences of chronic hyperthermic effects of medium severity and inozyn on mitochondria state of the principle, parietal and mucous cells of fundus glands of rats were studied. It has been determined that CHMS is accompanied with a decrease of mitochondria total area of the principle, parietal and mucous cells of fundus glands of rats. In the principal and mucous cells a decrease takes place on the first day of stopping CHMS effect, and on the first and thirtieth days in parietal cells. Inozyn introduction does not influence on mitochondria total area of the principle, parietal and mucous cells of fundus glands of rats. Inozyn usage results in normalization of mitochondria total area of the principle and mucous cells and increases the value of this indicator in the parietal cells.

Key words: stomach, mucous, cells, mitochondria, exogenous hyperthermia, electron-microscopic morphometry.

Lugansk State Medical University (Lugansk)

Clin. and experim. pathol.- 2010.- Vol.9, №1 (31).-P.69-71.

Надійшла до редакції 25.02.2010
Рецензент – проф. В. Ф. Мислицький
© С. М. Смірнов, Т. В. Лежньова, А. С. Смірнов, І. Г. Клевака, 2010

УДК 616.12-008+009.72+616.13-004.6+615.224

О. В. Стасюк

Івано-Франківський національний медичний університет

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМБІНОВАНОГО ІНГІБУВАННЯ РЕНІН-АНГІОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЇ СИСТЕМИ У ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ІНФАРКТ МІОКАРДА З СУПУТНЬОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА БЕЗ ТАКОЇ ЗА ДОБОВОГО МОНІТОРУВАННЯ

Ключові слова: *добове моніторування артеріального тиску, інфаркт міокарда, артеріальна гіпертензія, ренін-ангіотензин-альдостеронова система, лікування.*

Резюме. *У статті наведені результати добового моніторування артеріального тиску в пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда на фоні артеріальної гіпертензії та без підвищеного тиску, проаналізовано варіабельність артеріального тиску на тлі комбінованого інгібування ренін-ангіотензин-альдостеронової системи.*

Вступ

Проблема підвищення ефективності лікування і реабілітації хворих на інфаркт міокарда (ІМ) стає однією з найважливіших в сучасній кардіології і має велике медичне і соціальне значення. В останні десятиліття спостерігається характерна несприятлива динаміка показників серцево-судинної патології і смертності практично в усіх країнах світу, крім того, 90% всієї судинної смертності припадає на ішемічну хворобу серця і ішемічну хворобу мозку. Водночас, найгірший прогноз щодо виживання і смертності має група осіб, які перенесли саме інфаркт міокарда [2, 5, 6].

Ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС) відіграє важливу роль в регуляції артеріального тиску і водно-електролітного балансу. Останніми роками отримані переконливі докази того, що надмірна активація РААС сприяє прогресуванню атеросклерозу, формуванню застійної серцевої недостатності, хронічної ниркової недостатності, виникненню судинних катастроф, порушенню вуглеводного і ліпідного обмінів [3, 5, 6].

Враховуючи той факт, що підвищена концентрація альдостерону при серцево-судинній патології асоціюється з появою і розвитком різнопланових і незворотних ускладнень, максимальна блокада негативних наслідків підвищеної продукції альдостерону як складової нейромодулюючої терапії повинна розглядатися як важливий терапевтичний підхід у попередженні ремоделювання міокарда і профілактиці прогресування хронічної серцевої недостатності, порушень ритму, раптової смерті [1, 9, 10].

Збільшення рівня альдостерону при гострому ІМ описано в роботах Л.Т. Малої і співавторів. Цей факт вважався результатом активації ренін-ангіотензинової системи і наслідком стимуляції ангіотензином II синтезу альдостерону. Разом із тим, загибель частини кардіоміоцитів у результаті гострого ІМ є пусковим чинником активації міокардіальної РАС, що веде до надмірного утворення ангіотензину II і альдостерону. Міокардіальне утворення альдостерону і ангіотензину II після гострого ІМ стимулює утворення колагену і фіброзної тканини в міокарді з подальшою зміною структури і геометричних характеристик лівого шлуночка [3, 7, 10].

Питання адекватної блокади РААС у пацієнтів, які перенесли ІМ залишається актуальним. Простим і високоінформативним методом контролю рівня артеріального тиску в таких пацієнтів є добове його моніторування [4, 8, 9].

Мета дослідження

Вивчити динаміку показників добового моніторування артеріального тиску та обґрунтувати доцільність комбінованого інгібування ренін-ангіотензин-альдостеронової системи в пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда незалежно від вихідного рівня артеріального тиску.

Матеріал і методи

Групи хворих формувалися випадковим чином, із урахуванням необхідності дотримання однорідності груп за віком, статтю та клінічними характеристиками пацієнтів. У середньому вік обстежених хворих становив (53,8±0,5) років, відповідно (53,7±1,0) років і (54,0±0,8) років у хворих з і без артеріальної гіпертензії (АГ).

Усього в обстеження включено 100 пацієнтів із діагностованим Q-QS-інфарктом міокарда без супутньої артеріальної гіпертензії, 100 пацієнтів

© О. В. Стасюк, 2010

з діагностованим Q-QS-інфарктом міокарда з наявністю АГ та 18 практично здорових осіб. Усі хворі були розподілені на 8 груп. Відповідно хворі з і без артеріальної гіпертензії склали групи хворих, в яких проводили лікування еналаприлом і метопрололом по 25 осіб, групи хворих, в яких на фоні застосування еналаприлу і метопрололу було додано спіронолактон по 25 чоловік і група хворих, у яких комбіноване інгібування ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) здійснювалося відповідно еналаприлом, метопрололом, ірбесартаном, спіронолактоном.

Хворі обстежувалися на початку терапії (тобто через 20-28 днів після гострого періоду Q-QS інфаркту міокарда(ІМ)), через 1 та 3 місяці лікування, окрім того нами проведено тривале проспективне спостереження за перебігом ішемічної хвороби серця впродовж п'яти років після перенесеного інфаркту міокарда.

Ішемічна хвороба серця, яка проявлялася до ІМ стабільною стенокардією напруги II-III ФК спостерігалась у 87,0% обстежених. Відповідно, в 15,0% осіб стенокардію напруги відмічали упродовж одного року, в 34,0% хворих – упродовж 1-5 років, а 38,0% осіб страждали стабільною стенокардією напруги більше 5 років. У 13,0% хворих ІМ виник без якої-небудь передуючої форми ІХС в анамнезі.

У хворих із гіпертонічною хворобою в 47% осіб мала місце "м'яка" АГ і в 53,0% хворих – "помірна" АГ, тривалістю відповідно до 1 року в 7,0% хворих, 1-5 років – у 21,0% осіб і більше 5 років – у 72,0% хворих.

Інфаркт міокарда з розвитком Q-некрозу (великовогнищевий ІМ) був у 49,0% обстежених, а QS некроз констатовано в 51,0% хворих.

У всіх хворих мав місце Q-QS некроз передньої локалізації, відповідно передньо-перетинкової зони в 13,0% осіб, перетинково-верхівкової в 42,8% хворих, верхівково-бокової зони у 29,7% обстежених. У 8,7% хворих Q-QS некроз за обширністю характеризувався ураженням передньо-перетинково-верхівково-бічної ділянки серцевого м'яза.

Застосовані наступні дозові режими прийому препаратів усередину: у хворих без артеріальної гіпертензії середні дози складових комбінованої терапії становили для метопрололу 25 мг, еналаприлу 2,5 мг, ірбесартану – 85 мг, спіронолактону – 12,5 мг. У таких режимах ці препарати не викликали надмірного зниження артеріального тиску, навіть при їх поєднаному застосуванні. У хворих на артеріальну гіпертензію ефективні середньодобові дози препаратів були: метопрололу 35 мг, еналаприлу – 10 мг, ірбесартану – 175 мг, спіронолактону – 12,5 мг.

Добовий (24-годинний) моніторинг артеріального тиску (ДМАТ) виконували апаратами АВРМ-02 та АВРМ-04 фірми "Meditech" (Угорщина). Вимірювання АТ і ЧСС вели осцилометричним методом напівпровідниковим датчиком за стандартним режимом, а саме в день (з 6 до 22 год) - що 15 хвилин, вночі (з 22 по 6 год) - що 30 хвилин. Окрім того пацієнту, в разі необхідності пропонувалося проводити додаткові вимірювання АТ в ручному режимі. Математичну обробку результаів моніторування проводили комп'ютерною програмою ABPMBASE (ver. 1.32). Аналізували середньодобові значення та амплітуду коливань систолічного (СдСАТ), діастолічного (СдДАТ) та середнього гемодинамічного тиску за добу. Варіабельність АТ характеризували за показником стандартного відхилення по САТ і ДАТ (СВ САТ і СВ ДАТ).

Критичний рівень значимості при перевірці статистичних гіпотез приймали рівним 0,05.

Обговорення результатів дослідження

З метою аналізу гемодинамічної функції системи кровотоку у хворих у відновному періоді після ІМ в процесі комбінованого інгібування РААС нами проведено вивчення показників добового моніторингу артеріального тиску як при відсутності артеріальної гіпертензії, так і у хворих з артеріальною гіпертензією. Зважаючи на те, що практично всі застосовані медикаметозні засоби інгібування РААС володіють антигіпертензивною дією цікавим було вивчення можливості такої технології їх комбінованого застосування у пацієнтів, у першу чергу, з нормальними рівнями артеріального тиску.

Вивчення показників ДМАТ у хворих на ІМ без супутньої АГ підтвердило, що застосування як препаратів базової терапії, так і включення до лікувального комплексу ірбесартану або спіронолактону не викликало вірогідної зміни САТ і ДАТ, при загальній тенденції до помірного зниження середньодобових рівнів САТ у хворих, лікованих засобами базової терапії і ірбесартаном, і ДАТ – при застосуванні спіронолактону. Лише в окремих хворих (12,1%) відмічали ефект "першої дози", що проявлялося легким запамороченням на фоні помірної гіпотензії. Однак у жодному з цих випадків лікування не припиняли, а вказані явища зникали вже на другий день терапії.

У випадку застосування комплексу препаратів для комбінованого інгібування РААС у поодиноких хворих (15,00%) теж спостерігали феномен "першої дози", а у двох хворих гіпотензія утримувалась упродовж двох днів, що змусило відмовитися від запропонованого лікування. Останні два хворих не увійшли до групи подальшого спостереження і були виключені з дослідження.

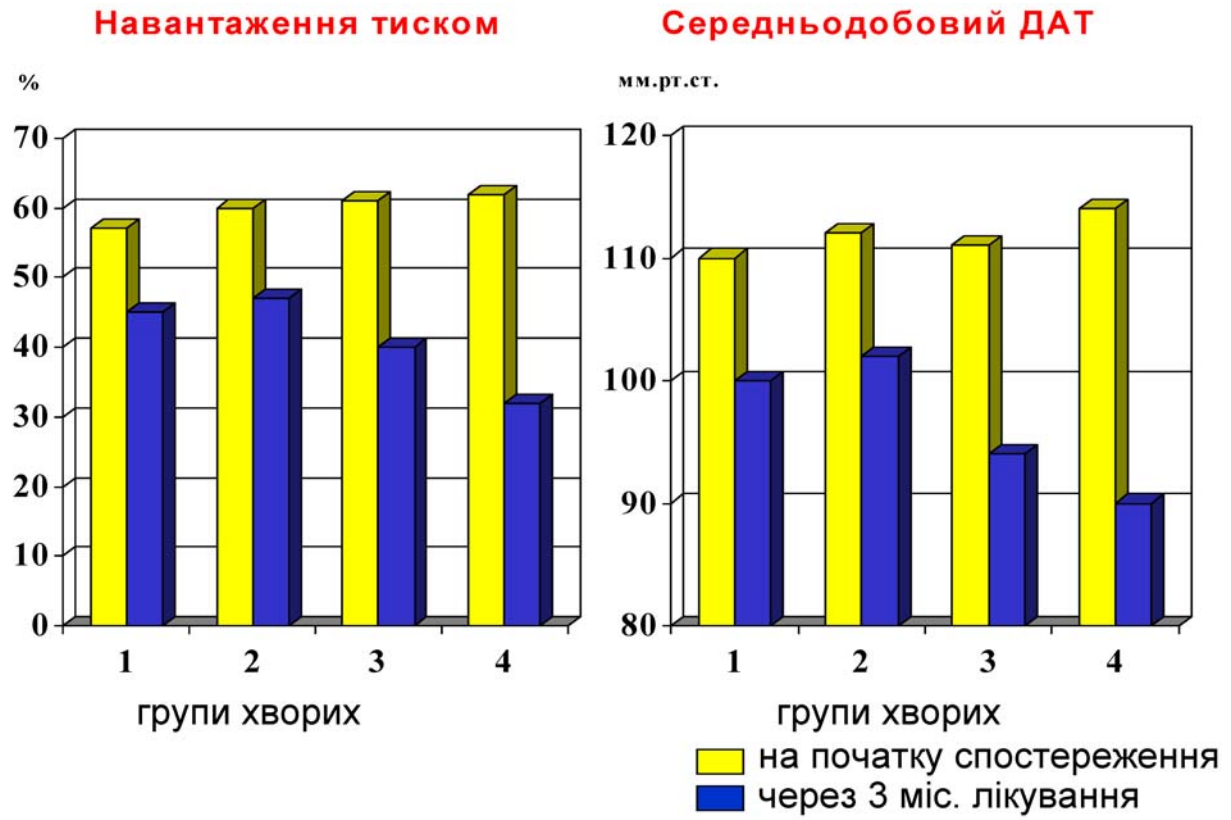

Рис. Показники добового моніторингу САТ у хворих із перенесеним ІМ на тлі гіпертонічної хвороби впродовж 3 міс. комбінованого інгібування РААС.

Застосування базової терапії у хворих на ІМ без АГ, супроводжувалося зниженням середньодобових рівнів САТ, з (126,15±2,14) мм рт. ст. до (116,43±1,43) мм рт. ст., які однак залишались в межах коливань САТ у здорових. Аналогічну динаміку мав і показник середньодобового ДАТ, який зменшився впродовж трьох місяців спостереження з (90,47±1,50) мм рт. ст. до (81,50±1,23) мм рт. ст., ($p<0,01$). При цьому, звичайно, зменшувався відсоток частоти реєстрації вищих за норму значень САТ і ДАТ, що сприяло зменшенню індексів часу гіпертензії за САТ і ДАТ, що вказує на збільшення відсотку випадків адекватного до фізичних навантажень приросту АТ.

Комбіноване інгібування РААС призводило до найбільш значимого зниження середньодобових значень САТ і ДАТ в перший місяць лікування. В той же час як через 1 міс., так і через 2 і 3 міс. терапії дані показники не були вірогідно нижчими норми ($p>0,05$).

У хворих на ІМ на фоні супутньої АГ застосовані технології лікування сприяли отриманню бажаного антигіпертензивного ефекту впродовж 24 годин. Так, включення до лікувального комплексу ірбесартану дало можливість знизити через 1 місяць терапії середньодобові рівні САТ з (170,20±4,19) мм рт. ст. до (156,39±3,80) мм рт. ст. ($p<0,01$), а через 3 місяці. – до (147,94±3,20) мм рт. ст. ($p<0,01$), що аналогічно застосуванню базової терапії. При цьому чітко зменшився індекс часу АТ за САТ з (74,15±2,24)% до (45,50±2,25)% ($p<0,05$). В той же час, при застосуванні базової терапії і ірбесартану показники ДМАТ за САТ залишалися дещо вищими від їх нормальних величин, упродовж всього періоду спостереження. Найбільш значиме зниження САТ спостерігали упродовж першого місяця лікування.

Динаміка ДАТ теж була чітко спрямована на зниження, особливо в перший місяць терапії ірбесартаном, однак і при застосуванні базової терапії величини ДАТ залишалися вищими за нормальні значення у всі терміни спостереження. Середньодобові рівні ДАТ складаючи на початку дослідження (112,94±2,34) мм рт. ст., через 1 міс. терапії були на рівні (104,43±2,01) мм рт. ст., а через 3 міс. лікування – (102,10±1,80) мм рт. ст. (при значенні цього показника в здорових (83,10±1,43) мм рт. ст.; $p<0,01$).

Суттєвої різниці між динамікою САТ у хворих, що отримували базову терапію, і в пацієнтів, в яких застосовували спіронолактон, не було. В той же час лікування спіронолактоном сприяло більш значному зниженню характеристик ДАТ як його середньодобових рівнів, так й індексу часу АГ за ДАТ. Зокрема, останній показник, складаючи на початку спостереження (61,43±2,02)%, через 3 міс. знизився майже на третину, відповідно до (26,42±1,90)% (рис.).

Лікування хворих на ІМ із супутньою АГ за технологією комбінованого інгібування РААС дало можливість спочатку знизити (упродовж першого місяця), а далі (через 3 місяці) нормалізувати середньодобові рівні як САТ, так і ДАТ, суттєво зменшивши при цьому параметри навантаження тиском. Так, при зниженні середньодобових рівнів САТ з (169,73±4,20) мм. рт. ст. до (128,36±2,8) мм. рт. ст. ($p<0,01$), індекс часу САТ зменшився з (69,40±2,94)% до (10,20±1,43)% ($p<0,01$).

У більшості пацієнтів з перенесеним ІМ, незалежно від наявності АГ, на початку дослідження відмічали підвищену варіабельність як систолічного, так і діастолічного АТ. Так, даний показник був вищим ніж у здорових осіб у всіх групах хворих. У процесі відновного лікування відмічали зменшення варіабельності АГ у всіх групах хворих, однак ступінь і швидкість позитивної динаміки показника стандартного відхилення була різною.

Так, у хворих на ІМ без АГ показник СВ дещо нижчий ніж у хворих з АГ, під впливом базової терапії мав спрямованість до зниження у всі терміни спостереження ($p<0,05$). Через 2 міс. після ІМ був вірогідно нижчим за вихідні величини і навіть суттєво не відрізнявся від показників у групі здорових. Аналогічною була динаміка СВ і при застосуванні ірбесартану.

Проте, в цих групах хворих варіабельність САТ, незважаючи на відсутність АГ, все таки залишалася підвищеною впродовж перших 2 міс. постінфарктного періоду, що опосередковано може свідчити про відносно обмежені адаптивні можливості таких хворих. При цьому підвищену варіабельність САТ можна розглядати, як неадекватну реакцію кров'яного тиску (його значні перепади) при виконанні хворими побутових навантажень упродовж доби.

Включення до лікувального комплексу спіронолактону не дало можливості суттєво вплинути на варіабельність САТ. Вона залишалася такою ж, як і в осіб базової терапії впродовж усього періоду спостереження. Так, зокрема, вірогідне зниження показника СВ за САТ, при його вихідних величинах (16,42±1,89) мм рт. ст. відмічали лише через 2 міс. відновного лікування.

Комбіноване інгібування РААС у хворих на ІМ без АГ дало можливість нормалізувати варіабельність САТ вже через 1 міс. терапії (13,24±1,50) мм рт. ст. проти (16,04±1,38) мм рт. ст., ($p<0,05$). У цих хворих СВ залишалося в межах норми у всі наступні терміни спостереження.

Аналізуючи варіабельність САТ у хворих на ІМ у поєднанні з АГ, виявили, що показник СВ за САТ на початку спостереження в цих хворих був вірогідно вищим ніж у здорових ($p<0,01$) і хворих на ІМ без АГ ($p<0,05$), відповідно він становив (19,14±1,48) мм рт. ст., (12,20±1,32) мм рт. ст. і (15,90±1,52) мм рт. ст.

Застосування базової терапії дало можливість вже через 1 міс. лікування зменшити показник СВ ($p<0,05$). Однак в наступні терміни він залишався на однаковому рівні, вірогідно вищим за нормальні величини ($p<0,01$), хоча й нижчим ніж на початку спостереження ($p<0,05$).

Лікування ірбесартаном супроводжувалося поступовим зниженням показника СВ за САТ, особливо упродовж першого місяця лікування ($p<0,01$) з аналогічним, як і у хворих базової терапії, утриманням дещо вищих величин СВ, ніж у здорових осіб незалежно від терміну спостереження.

Суттєвих відмінностей у динаміці СВ САТ упродовж лікування хворих на ІМ з ГХ спіронолактоном та при застосуванні базової терапії не було. При цьому показник СВ САТ вірогідно зменшився упродовж першого місяця, а далі продовжував залишатися стабільно підвищеним ($p<0,05$ у порівнянні зі здоровими).

У групі хворих на ІМ з АГ, яких лікували шляхом комбінованого інгібування РААС, значно підвищені вихідні рівні СВ за САТ на початку спостереження, вже через 1 міс. лікування не відрізнялися ($p>0,05$) від величин даного показника в здорових осіб, хоча і були дещо вищими. Такий позитивний ефект терапії чітко прослідковувався в подальшому.

Аналіз характеристик варіабельності ДАТ теж свідчив про суттєві 24-годинні коливання ДАТ у всіх групах обстежених пацієнтів з дещо вищими значеннями СВ ДАТ у хворих із супутньою АГ. Причому в процесі лікування, незважаючи на чітке зменшення добових перепадів ДАТ, у хворих більшості груп величини СВ ДАТ залишалися дещо вищими від показників здорових осіб.

У хворих на ІМ як із супутньою ГХ, так й у хворих без АГ, яких лікували шляхом комбінованого інгібування РААС, підвищені на початку дослідження показники СВ ДАТ, вдалось практично нормалізувати ($p>0,05$) після першого місяця відновного лікування, і утримати на такому рівні впродовж наступних двох місяців терапії. У той же час, слід відмітити, що підвищена варіабельність ДАТ була найбільш стійкою до лікування впродовж першого місяця застосування як базової терапії, так й ірбесартану, та спіронолактону у хворих без АГ, і упродовж двох місяців відновного лікування у хворих на ІМ із супутньою АГ. Так, вірогідної різниці величин СВ за ДАТ у здорових і хворих з ГХ ($p>0,05$) не було знайдено лише в термін 3 міс. після ІМ.

Висновки

Вивчення динаміки добового моніторингу артеріального тиску в пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда, показало, що застосування препаратів як базової, так і комбінованої терапії при підборі ефективних доз дозволяє отримати оптимальний антигіпертензивний ефект й утримувати його впродовж тривалого часу. Важливим чинником є те, що підібрана доза препаратів комбінованої терапії не призводила до надмірного гіпотензивного ефекту, що є суттєвим у забезпеченні метаболічних і нейрогуморальних ефектів такої терапії. Застосування запропонованого лікувального підходу дозволило суттєво зменшити варіабельність артеріального тиску в умовах зростаючих фізичних навантажень, що створює певні гемодинамічні умови для оптимального постінфарктного ремоделювання лівого шлуночка.

Перспективи подальших досліджень

Подальше детальне вивчення показників добового моніторування артеріального тиску в пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда, та які отримують комбіноване інгібування ренін-ангіотензин-альдостеронової системи дозволить адекватно оцінити навантаження тиском за індексом часу та індексом площі відповідно САТ і ДАТ, а за величиною добового індексу вивчити співвідношення денних і нічних рівнів АТ.

Література. 1.*Бабак О.Я.* Гемодинамические и гуморальные эффекты спиронолактона у больных с острым инфарктом миокарда, осложненным сердечной недостаточностью / О. Я. Бабак, И. И. Князькова // Укр. кардіол. ж. – 2004. – № 4. – С. 23-29. 2.*Горбась І.М.* Контроль артеріальної гіпертензії серед населення: стан проблеми за даними епідеміологічних досліджень / І. М. Горбась // Укр. кардіол. ж. — 2007. — № 2. — С. 21-26. 3.*Дзяк Г.В.* Активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью под влиянием различных схем лечения / Г.В. Дзяк, Л. И. Васильева, А. А. Ханюков // Укр. кардіол. ж. – 2002. – № 1. – С. 58-60. 4.*Ольбинская Л.И.* Мониторирование артериального давления в кардиологии / Л. И. Ольбинская, Т. И. Морозова, Б. А. Хапав // – М., 1999. – 99 с. 5.*Рекомендації* Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. — К.: Бізнес Поліграф, 2008. — 80 с. 6.*Серцево*-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / За ред. В.М. Коваленко, М.І. Лутая, Ю.М.Сіренка // — К.: Бізнес Поліграф, 2007. — 128 с. 7.Black H. ALLHAT Collaborative Research Group. Clinical outcomes in participants with cardiovascular dysmetabolic syndrome in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT) / H.Black, B.Davis // J. Hypertens. — 2005. — Vol. 23 (suppl 2.). — P. S146. 8.*Crippa G*. Effect of antihypertensive treatment with carvedilol or lecarnidipine on blood pressure variability / Crippa G., Ventury C., Carrara G. // Amer. J. Hypertension. – 2002. – Vol. 15, Issue 4 (Suppl. 1).– P. 50. 9.*Feldman R.* A simplified approach to the treatment of uncomplicated hypertension. A cluster randomized controlled trial / R.Feldman, G.Zou, M.Vandervoort // Hypertension. — 2009. — Vol. 53. — P. 646-653 10.*Pickering T.G.* Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitors and Diuretics for Hypertension / Pickering T.G., Krut L.H., Reese A.M. // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 349. — P. 90-93.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОГО ИНГИБИРОВАНИЯ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА ПРИ НАЛИЧИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И БЕЗ ТАКОВОГО

О. В. Стасюк

Резюме. В статье приведены результаты суточного мониторирования артериального давления у пациентов, перенесших инфаркт миокарда с артериальной гипертензией и без повышенного артериального давления, проанализирована вариабельность артериального давления на фоне комбинированного ингибирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Ключевые слова: суточное мониторирование артериального давления, инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, лечение.

ESTIMATION OF EFFICIENCY OF COMBINED INHIBITION OF THE RENNIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM FOR PATIENTS AFTER THE MASSIVE HEART ATTACK IN CASE OF HYPERTENSION AND WITHOUT IT

O. V. Stasjuk

Abstract. The results of twenty-four-hours monitoring of arteriotony are adduced for patients undergone the massive heart attack with hypertension and without that, enhanceable arteriotony, variability of arteriotony is analysed against a background of combined inhibition of the rennin-angiotensin-aldosterone system.

Key words: twenty-four-hours monitoring of arteriotony, massive heart attack, hypertension, rennin-angiotensin-aldosterone system, treatment.

Ivano-Frankivsk National Medical University (Ivano-Frankivsk)

Clin. and experim. pathol.- 2010.- Vol.9, №1 (31).-P.72-76.

Надійшла до редакції 25.02.2010
Рецензент – проф. О. І. Волошин
© О. В. Стасюк, 2010

УДК 616.379-008.64:616.831-005.1]: 616.155.32-019

О. В. Ткачук

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

ДИФЕРЕНЦІАЦІЯ ЛІМФОЦИТІВ У ТИМУСІ ЩУРІВ ЗІ СТРЕПТОЗОТОЦИН-ІНДУКОВАНИМ ДІАБЕТОМ, УСКЛАДНЕНИМ ІШЕМІЧНО-РЕПЕРФУЗІЙНИМ ПОШКОДЖЕННЯМ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Ключові слова: *стрептозотоцин, цукровий діабет, тимус, ішемія-реперфузія головного мозку, CD4, CD8.*

Резюме. *Проведено імуногістохімічне дослідження поєднаного впливу експериментального цукрового діабету та ішемії-реперфузії головного мозку на процеси диференціації тимоцитів із використанням моноклональних антитіл до CD4 і CD8-антигенів щурів. Встановлено, що діабет порушує диференціацію CD4+ і CD8+-тимоцитів та їх баланс у тимусі, а ішемія-реперфузія головного мозку посилює ці зміни.*

Вступ

До провідних механізмів розвитку цукрового діабету 1 типу відносять порушення автотолерантності, яке супроводжується численними системними ураженнями нервової, ендокринної систем, внутрішніх органів, метаболічними та імунорегуляторними розладами [3,4,15,17]. Тяжкими й частими ускладненнями цукрового діабету є порушення церебрального кровообігу та інсульти, внаслідок яких зростає вихід у кров нейроспецифічних білків та з'являються нейроантитіла [2,5,9,13]. Проте, вираженість імунної дисфункції, ініційованої поєднанням цих патологічних станів, майже невивчена. Враховуючи дані літератури щодо важливої ролі порушення функції тимуса в патогенезі цукрового діабету [6,8] та ішемічно-реперфузійного пошкодження головного мозку [10,11], доцільним, на наш погляд, є дослідження диференціації тимоцитів при поєднанні цих патологічних станів.

Мета дослідження

Вивчити диференціацію CD4 та CD8-позитивних тимоцитів у щурів зі стрептозотоцин-індукованим діабетом, ускладненим ішемічно-реперфузійним пошкодженням головного мозку.

Матеріал і методи

Цукровий діабет відтворювали однократним внутрішньочеревинним уведенням стрептозотоцину (Sigma, США, 60 мг/кг маси тіла) білим нелінійним самцям щурів двомісячного віку [6,16]. У дослід брали щурів із рівнем глікемії вище 10 ммоль/л. Тривалість діабету – чотири місяці. У частини щурів контрольної та дослідної груп моделювали ішемію мозку шляхом 20-хвилинного двобічного кліпсування загальних сонних артерій [12]. Тварин виводили з експерименту на 12 добу декапітацією під наркозом. За контроль правили несправжньооперовані щури без та з цукровим діабетом відповідно. Тимус 18 год фіксували в розчині Буена, здійснювали стандартну гістологічну обробку, заливали в парафін, готували серійні зрізи товщиною 5 мкм після їх регідрування і 24-годинної інкубації з IgG1 мишей до CD4 та CD8 щура, кон'югованими з FITS (Beckman Coulter, США). Імуногістохімічним методом прямої імунофлуоресценції визначали експресію CD4-маркерів Т-лімфоцитів хелперів та CD8-маркерів Т-лімфоцитів, які виконують функцію супресорів.

На флуоресцентному мікроскопі AXIOSKOP вивчали клітини кіркової та мозкової зон тимуса. Зображення вводили в комп'ютерну систему цифрового аналізу VIDAS-386 (Kontron Elektronik, Німеччина). Ідентифікацію клітин в отриманому зображенні проводили за допомогою пакета прикладних програм VIDAS-2.5, розробленого на основі макроязика програмування VIDAS [1,14].

Результати досліджень опрацьовано за допомогою пакета прикладних програм "Statistica ("Statsoft", США). Статистичну значимість відмінностей оцінювали за t-критерієм Стьюдента для незалежних вибірок. Дані представлені у вигляді середніх арифметичних та стандартного відхилення.

Обговорення результатів дослідження

Як видно із наведених даних (табл. 1,2) у структурі популяції як CD4+ так і CD8+-клітин кіркової зони тимуса домінують середні і, особливо, малі тимоцити, тобто, експресія даних антигенів зростає по мірі дозрівання тимоцитів.

У даній зоні залози контрольних тварин ішемія-реперфузія головного мозку знижує число CD4+ і CD8+-клітин за рахунок усіх субпопуляцій. Сумарна щільність CD4+-тимоцитів зменшилась у 2,8, а CD8+ – у 2,1 раза.

Привертає увагу наступна закономірність: зниження числа CD4+-клітин відбувається практично рівномірно за рахунок усіх субпопуляцій – від лімфобластів до малих тимоцитів. У той же

© О. В. Ткачук, 2010

Таблиця 1

Щільність популяції CD4+- лімфоцитів (на 1 мм^2 площі зрізу) та їх відсоткове співвідношення в тимусі щурів зі стрептозотоцин-індукованим діабетом, ускладненим ішемічно-реперфузійним пошкодженням головного мозку (M ± m)

Група спостереження	Сумарна щільність CD4+ лімфоцитів	CD4+ лімфобласти	CD4+ великі лімфоцити	CD4+ середні лімфоцити	CD4+ малі лімфоцити
Кіркова зона					
Контроль	181±7,52	5,06±0,49 4,46±0,51	13,5±0,84 9,64±0,61	61,8±2,86 34,8±0,93	99,3±4,09 50,7±0,98
Ішемія-реперфузія	63,7±3,11*	1,69±0,23* 3,19±0,42*	3,90±0,35* 7,58±0,65*	18,5±0,98* 33,0±1,16	39,3±2,22* 55,9±1,28*
Діабет	149±6,43*	7,32±0,77* 5,76±0,63	11,4±0,94 8,34±0,68	41,0±2,19* 28,4±1,09*	89,0±3,43* 57,2±1,28*
Діабет та ішемія-реперфузія	123±5,47^#	2,86±0,39^# 2,61±0,41#	5,25±0,54^# 5,46±0,60^#	25,8±1,41^# 23,2±1,00^#	88,6±4,32^ 68,5±1,14^#
Медулярна зона					
Контроль	130±6,56	3,89±0,44 3,75±0,49	10,1±0,76 9,09±0,65	44,0±2,59 32,7±1,01	70,9±3,88 53,7±1,11
Ішемія-реперфузія	43,9±2,32*	1,31±0,19* 4,16±0,62	3,68±0,33* 10,6±0,98	13,4±0,83* 31,4±1,34	25,4±1,55* 54,5±1,45
Діабет	97,3±4,91*	6,61±0,59* 8,26±0,73*	7,36±0,62* 8,96±0,71	27,4±1,59* 29,4±1,11*	55,7±3,21* 53,1±1,17
Діабет та ішемія-реперфузія	72,8±4,00^#	1,91±0,28# 3,74 ±0,64	4,26±0,46# 7,22±0,71^#	17,6±1,14^# 27,1±1,34^	48,5±2,96^# 61,5±1,45^#

Примітка. У чисельнику – щільність CD4+-лімфоцитів на 1 мм^2 загруднинної залози; у знаменнику – відсоткова частка окремих класів CD4+-лімфоцитів; вірогідність змін щодо показників: * – у контрольних тварин; ^ – у контрольних тварин з ішемією-реперфузією головного мозку; # – у тварин із цукровим діабетом.

Таблиця 2

Щільність популяції CD8+- лімфоцитів (на 1 мм^2 площі зрізу) та їх відсоткове співвідношення в тимусі щурів зі стрептозотоцин-індукованим діабетом, ускладненим ішемічно-реперфузійним пошкодженням головного мозку (M ± m)

Група спостереження	Сумарна щільність CD8+ лімфоцитів	CD8+ лімфобласти	CD8+ великі лімфоцити	CD8+ середні лімфоцити	CD8+ малі лімфоцити
Кіркова зона					
Контроль	310±6,57	26,7±1,31 10,2±0,63	48,3±1,89 17,8±0,75	111±3,47 34,4±0,77	124±4,05 37,3±0,91
Ішемія-реперфузія	146±3,93*	4,47±0,35* 3,90±0,35*	11,8±0,59* 9,17±0,49*	37,1±1,21* 27,3±0,73*	91,5±2,86* 59,1±0,79*
Діабет	91,0±4,04*	8,23±0,63* 9,44±0,69	10,7±0,68* 13,3±0,80*	28,7±1,55* 31,4±1,03*	42,8±2,24* 45,5±1,18*
Діабет та ішемія-реперфузія	51,2±2,83^#	2,72±0,30^# 5,79±0,74^#	3,37±0,35^# 7,82±0,85#	11,9±0,77^# 26,0±1,33#	33,0±2,04^# 60,0±1,51#
Медулярна зона					
Контроль	164±6,75	14,6±1,01 11,6±0,67	30,9±1,63 22,1±1,02	62,2±3,21 35,6±1,11	55,4±3,14 30,3±1,13
Ішемія-реперфузія	114±3,43*	8,30±0,51* 9,31±0,60	10,6±0,88* 10,5±0,57*	29,1±1,15* 26,6±0,84*	65,6±2,35* 53,5±0,94*
Діабет	130±5,15*	8,91±0,65* 9,63±0,74*	15,9±0,82* 15,9±0,90*	35,8±1,70* 28,8±1,01*	69,1±3,43* 45,5±1,11*
Діабет та ішемія-реперфузія	141±5,88^	10,5±0,89 10,3 ±0,93	13,5±0,87^ 11,6±0,86#	33,8±1,88^ 24,2±1,11#	83,5±4,19^# 53,6±1,33#

Примітка. У чисельнику – щільність CD8+-лімфоцитів на 1 мм^2 загруднинної залози; у знаменнику – відсоткова частка окремих класів CD8+-лімфоцитів; вірогідність змін щодо показників – * – у контрольних тварин; ^ – у контрольних тварин з ішемією-реперфузією головного мозку; # – у тварин із цукровим діабетом

час, зниження експресії CD8+-маркера становить 6 разів для лімфобластів, 4,1 раза – для великих лімфоцитів, 3 рази – для середніх і 1,4 раза – для малих, тобто, має місце суттєвий градієнт зни-

Таблиця 3

Співвідношення CD4+/CD8+- лімфоцитів у тимусі щурів зі стрептозотоцин-індукованим діабетом, ускладненим ішемічно-реперфузійним пошкодженням головного мозку

Група спостереження	Сумарна щільність CD4+ лімфоцитів	Сумарна щільність CD8+- лімфоцитів	Співвідношення CD4+/CD8+
Кіркова зона			
Контроль	181±7,52	310±6,57	0,58
Ішемія-реперфузія	63,7±3,11*	146±3,93*	0,44
Діабет	149±6,43*	91,0±4,04*	1,64
Діабет та ішемія-реперфузія	123±5,47^#	51,2±2,83^#	2,40
Мозкова зона			
Контроль	130±6,56	164±6,75	0,79
Ішемія-реперфузія	43,9±2,32*	114±3,43*	0,38
Діабет	97,3±4,91*	130±5,15*	0,75
Діабет та ішемія-реперфузія	72,8±4,00^#	141±5,88^	0,5

ження від найменш до найбільш зрілих тимоцитів. За рахунок цих змін співвідношення CD4+/CD8+ зменшується з 0,58 у контрольних тварин до 0,44 в експериментальних (табл. 3).

У структурі популяції клітин із фенотипом CD4+ внаслідок ішемії-реперфузії знижується відсоток лімфобластів, великих лімфоцитів, не змінюється відсоток середніх і зростає відсоток малих. За даних експериментальних умов також знижується відсоток CD8+ лімфобластів, великих і середніх тимоцитів та зростає відсоток малих.

У тварин зі стрептозотоцин-індукованим діабетом виявлено достовірне зниження CD4+ середніх та малих лімфоцитів, тобто, найбільш зрілих форм у 1,5 та 1,1 раза відповідно, що спричиняє зниження в 1,2 раза сумарної щільності. Взагалі, тут прослідковується цікава тенденція – зростання кількості CD4+-лімфобластів (в 1,45 раза), відсутність змін у субпопуляції великих лімфоцитів і зниження – найбільш зрілих форм. Створюється враження, що експресія CD4+-маркерів, активована в лімфобластах, у подальшому поступово гальмується. Що стосується CD8+-клітин, то тут картина більш однорідна - у всіх субпопуляціях тимоцитів знижується експресія даних маркерів (у 3,2, 4,5, 3,9, 2,9 раза відповідно для лімфобластів, великих, середніх, малих тимоцитів та в 3,4 раза – сумарної щільності), що свідчить про дефіцит Т-супресорної функції. Це знаходить підтвердження і в зростанні співвідношення CD4+/CD8+ до 1,64 (при 0,58 у контролі). Відбулися також зміни в структурі лімфоїдної популяції – виявлено зниження відсотка великих і середніх тимоцитів при зростанні відсотка малих. Отримані дані узгоджуються з даними літератури, згідно яких для автоімунних ендокринопатій характерними є імунодефіцитні стани по Т-супресорній реакції [7]. Це проявляється підвищенням співвідношення CD4+/CD8+, тобто, тих лімфоцитів, які виконують, відповідно, функцію хелперів та супресорів.

Як і в контрольних тварин, ішемія-реперфузія головного мозку в щурів із цукровим діабетом спричинила зниження числа CD4+ і, більшою мірою, CD8+-клітин за рахунок усіх субпопуляцій, крім малих CD4+ тимоцитів. Це зниження становило 2,6, 2,2, 1,6 раза та 3,0, 3,2, 2,4 раза для CD4+ і CD8+ лімфобластів, великих і середніх тимоцитів відповідно та 1,3 раза для малих CD8+ клітин. Внаслідок цих змін сумарна щільність малих CD4+ лімфоцитів знизилася в 1,2 раза, а CD8+ тимоцитів – в 1,8 раза. Співвідношення CD4+/CD8+ зазнало ще більшого зростання, ніж при діабеті, і становило 2,4. Отже, можна зазначити, що ішемія мозку поглиблює дефіцит супресорної функції лімфоцитів, спричинений діабетом. Ми розцінюємо це як результат сумації, нашарування двох автоімунних станів – діабету та ішемічно-реперфузійного пошкодження мозку.

Щільність CD4+ та CD8+-лімфоцитів у мозковій зоні тимуса контрольних щурів як за сумарним показником так і в межах окремих субпопуляцій нижча, ніж у кірковій. Ішемія-реперфузія головного мозку в контрольних тварин знижує сумарну щільність CD4+ і CD8+-клітин у 2,95 та 1,44 раза відповідно. Зниження лімфобластів, великих, середніх і малих CD4+-тимоцитів склало 2,97, 2,74, 3,28, 2,79 раза, лімфобластів, великих і середніх CD8+лімфоцитів – 1,76, 2,91, 2,14 раза. Виняток становлять CD8+-малі тимоцити, щільність яких зростає в 1,2 раза. Співвідношення CD4+/CD8+ при цьому знижується вдвічі. Структура лімфоїдної популяції клітин із фенотипом CD4 після ішемії-реперфузії не страждає, відсоток CD8+ лімфобластів, великих і середніх лімфоцитів зменшується, а малих – зростає.

Характер експресії CD4-маркерів у мозковій зоні тимуса при цукровому діабеті дуже нагадує ту, що має місце в кірковій – зростання в лімфобластах (в 1,7 раза) та зниження в популяції великих, середніх і малих тимоцитів в 1,4, 1,6, 1,3 раза, що в цілому спричиняє зниження сумарної їх щільності в 1,34 раза стосовно контролю. Сумарна кі-

лькість CD8+-лімфоцитів також знижувалася в 1,26 раза за рахунок лімфобластів, великих та середніх лімфоцитів, щільність яких зменшилася в 1,6, 1,9, 1,7 раза. При цьому кількість CD8+-малих тимоцитів зростала в 1,3 раза. Співвідношення CD4+/CD8+-лімфоцитів змін не зазнає.

Ішемія-реперфузія головного мозку у тварин із діабетом знижує в 1,3 раза сумарну кількість CD4+ клітин за рахунок лімфобластів, великих, середніх та малих тимоцитів, щільність яких зменшилася відповідно в 3,5, 1,7, 1,6, 1,2 раза. Серед клітин із фенотипом CD8 у тварин із діабетом на ішемію відреагували лише малі тимоцити, кількість яких зросла в 1,2 раза, проте на сумарну щільність це не вплинуло. Співвідношення CD4+/CD8+-лімфоцитів суттєво знизилося.

Отже, взаємовідносини між тимоцитами з хелперними та супресорними властивостями в кірковій і мозковій зонах тимуса відрізняються. Якщо в кірковій зоні залози діабет спричиняє зміни, які свідчать про дефіцит тимоцитів із супресорними властивостями, а ішемія-реперфузія мозку посилює ці зміни, то в мозковій зоні діабет, рівномірно зменшуючи щільність клітин з маркерами хелперів/супресорів, не міняє їх балансу, а ішемія-реперфузія головного мозку дещо посилює супресорну функцію.

Результати даного фрагменту роботи в цілому можна оцінити як свідчення того, що діабет порушує диференціацію CD4+ і CD8+-тимоцитів та їх баланс у тимусі, а ішемія-реперфузія головного мозку посилює ці зміни.

Висновки

1. У кірковій та мозковій зонах тимуса контрольних тварин ішемія-реперфузія головного мозку знижує (за рахунок всіх субпопуляцій) сумарну щільність CD4+ і CD8+ тимоцитів, а також співвідношення CD4+ /CD8+.

2. Стрептозотоцин-індукований діабет спричиняє посилення експресії CD4-маркера в лімфобластах і знижує її по мірі подальшого дозрівання тимоцитів в обох досліджених структурно-функціональних підрозділах тимуса, знижує експресію CD8-маркера у всіх субпопуляціях тимоцитів кіркової і мозкової зон, за винятком малих лімфоцитів останньої, у котрій щільність CD8-позитивних клітин зростає. У кірковій зоні залози вказані зміни призводять до суттєвого зростання співвідношення CD4+/CD8+.

3. У кірковій зоні тимуса щурів із цукровим діабетом ішемія-реперфузія мозку поглиблює дефіцит супресорної функції, спричинений діабетом, а в мозковій зоні – дещо посилює її.

Перспективи подальших досліджень

Для отримання глибшої уяви про функціональний стан тимуса при поєднанні цукрового діабету та ішемії-реперфузії головного мозку перспективним є вивчення реакції антигенпрезентувальних клітин.

Література. 1.*Алгоритм* автоматичного аналізу лімфоїдної популяції тимуса А.В.Абрамов, Ю.М.Колесник, В.А.Любомирська, О.М. Камишний // Вісн. морфол. - 2002 - № 2.- С.361-362. 2. *Аутоиммунные* механизмы при ишемии / Н.Константинова, В.И.Скворцова, И.Еремин и [др.] // Аллергол. и иммунология. - 2005. - Т.6, №2. - С. 147-149. 3. *Зайчик А.М.* Молекулярно-биологические основы нарушений гуморальной регуляции при сахарном диабете / А.М.Зайчик // Мед. акад. журн. – 2008. – Т. 8, № 1.– С. 127-138. 4. *Иммунологические* особенности органоспецифических аутоиммунных эндокринных заболеваний / Е.А.Селиванов, Т.В.Глазанова, Л.Н.Бубнова, В.И.Мазуров // Мед. Акад. Журн.– 2008.– Т.8, №1. – С. 237-242. 5. *Интерлейкины* и хемокины при остром ишемическом инсульте, отягощенном и не отягощенном диабетом / А.С.Бояджян, Э.А.Аракуелова, В.А.Айвазян, Л.А.Манукян // Цитокины и воспаление. – 2008. –Т. 7, № 1. – С. 40-43. 6. *Камышный А.М.* Влияние экспериментального сахарного диабета на процессы дифференцировки лимфоцитов в тимусе у крыс со спонтанной гипертензией / А.М.Камышный // Вісник морфології.– 2007.- №13(1).- С.48-52. 7. *Кравчун Н.А.* Современный взгляд на сочетанную аутоиммунную эндокринную патологию / Н.А.Кравчун, И.В.Чернявская // Пробл. эндокринной патол. – 2008. - №1. – С. 84-91. 8. *Любомирская В.А.* Динамика лимфоидной популяции тимуса при экспериментальном сахарном диабете у крыс // Укр. мед.альманах. – 2002. - №3. – С. 80-82. 9. *Прогностическое* значение маркеров воспаления и аутоантител к нейроспецифическим антигенам у больных с острым ишемическим инсультом / Н.Ю.Рулева, П.Р.Камчатнов, Т.К.Люкова и др. //Аллергол. и иммунология. - 2004. - Т.5, №1. - С.211. 10. *Сащук М.М.* Вікові особливості впливу неповної глобальної ішемії мозку на морфометричні параметри тимоцитів у самців щурів / М.М.Сащук //Клін. та эксперим. патол. – 2006. –Т.У, №1. – С.81-87. 11. *Сащук М.М.* Ефективність емоксипіну при корекції морфометричних та патобіохімічних порушень стану тимуса за неповної глобальної ішемії мозку в щурів різного віку мозку / М.М.Сащук // Клін. та эксперим. патол. – 2006. –Т.У, №3. – С. 67-78. 12. *Скибо Г.Н.* Использование различных экспериментальных моделей для изучения клеточных механизмов ишемического поражения мозга / Г.Н. Скибо // Патология. – 2004. – Т.1, №1. – С. 22-30. 13. *Цимбалюк В.И.* Роль некоторых нейроиммунных и сосудистых факторов при ишемических повреждениях головного мозга / В.И.Цимбалюк, М.С.Бровченко // Укр. мед. часопис. – 2005. - № 4(48). – С. 25-28. 14. *Эффекты* многократного введения нейропептида Y на структуру лимфоидной популяции тимуса в норме и при экспериментальном сахарном диабете / А.В.Абрамов, А.М. Камышный, В.А.Любомирская, Ю.М.Колесник // Запорож. мед. журн. - 2003. - №5.- С.4-6. 15.*Geenen V., Brilot F.* Role the thymus in the development of tolerance and autoimmunity towards the neuroendocrine system / V.Geenen, F.Brilot // Ann.N.Y.Acad. Sci. – 2003. Vol. 992. – P. 186-195. 16.*Impaired wound* healing after cerebral hypoxia-ischemia in the diabetic mouse / R.Kumari, L.B.Willing, J.K.Krady [et al.] // J.Cereb.Blood Flow.Metabol. – 2007. –Vol.27, №4. – P. 710-718. 17.Importance of a thymus dysfunction in the pathophisiology of type 1 diabetes / V.Geenen, F.Brilot, C.Louis [et al.] // Rev. Med. Liege. – 2005. - Vol. 60, N 5-6. – P. 291-295.

ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ ЛИМФОЦИТОВ В ТИМУСЕ КРЫС СО СТРЕПТОЗОТОЦИН-ИНДУЦИРОВАННЫМ ДИАБЕТОМ, ОСЛОЖНЕННЫМ ИШЕМИЧЕСКИ-РЕПЕРФУЗИОННЫМ ПОВРЕЖДЕ-НИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

О. В. Ткачук

Резюме. Проведено иммуногистохимическое исследование сочетанного влияния экспериментального сахарного диабета и ишемии-реперфузии головного мозга на процессы дифференциации тимоцитов с использованием моноклональных антител к CD4 и CD8-антигенам крыс. Показано, что диабет нарушает дифференциацию CD4+ и CD8+-лимфоцитов и их баланс в тимусе, а ишемия-реперфузия головного мозга усиливает эти изменения.

Ключевые слова: стрептозотоцин, сахарный диабет, тимус, ишемия-реперфузия головного мозга, CD4, CD8.

DIFFERENTIATION OF LYMPHOCYTES IN THYMUS OF RATS WITH STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETES COMPLICATED WITH ISCHEMIA-REPERFUSION OF BRAIN

A. V. Tkachuk

Abstract. It has been immunohistochemically investigated the combined influence of streptozotocin-induced diabetes and brain ischemia-reperfusion on the thymocytes differentiation processes using monoclonal antibodies to CD4 and CD8 rats antigens. It was ascertained that the diabetes disturbs CD4+ and CD8+-lymphocytes differentiation and its balans in thymus and brain ischemia-reperfusion intensifies these changes.

Key words: streptozotocin, diabetes mellitus, thymus, brain ischemia-reperfusion, CD4, CD8.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2010.- Vol.9, №1 (31).-P.77-81.

Надійшла до редакції 25.02.2010
Рецензент – проф. В. Ф. Мислицький
© А. В. Ткачук, 2010

УДК 612.826.4+ 616.45–001.1/.3]:599.323.4

С. С. Ткачук
Т. І. Бойчук
В. Ф. Мислицький

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

ДИНАМІКА ВМІСТУ КАТЕХОЛАМІНІВ В ОКРЕМИХ СТРУКТУРАХ МОЗКУ ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ ПРИ ДВОБІЧНІЙ КАРОТИДНІЙ ІШЕМІЇ- РЕПЕРФУЗІЇ

Ключові слова: *каротидна ішемія-реперфузія, катехоламіни мозку, старі щури.*

Резюме. *Досліджено вплив ішемії головного мозку з наступною реперфузією на реакцію катехоламінів кори, гіпокампа, ядер гіпоталамуса, перегородки та мигдалеподібного комплексу в дорослих і старих щурів. Встановлено, що реакція катехоламінів означених структур в постішемічному періоді схожа в щурів обох вікових груп, а відновлення вмісту катехоламінів протягом реперфузійного періоду в старих щурів порівняно з дорослими сповільнене.*

Вступ

Серед чинників, які відіграють важливу роль у патогенезі ішемічного пошкодження мозку (надлишкове вивільнення збудливих амінокислот (глутамат, аспартат), підвищення внутрішньоклітинної концентрації Ca^{2+}, оксидативний стрес тощо) є порушення його нейрохімічної картини [3, 4, 9]. Зокрема, важлива роль у перебігу та наслідках ішемічного і геморагічного інсультів належить коливанням вмісту катехоламінів мозку [11, 13, 15]. Вони багато в чому визначають чутливість головного мозку до ішемічно-реперфузійних впливів, необхідні для активації непошкоджених ішемією пре- та постсинаптичних рецепторів, розвитку колатерального кровообігу [5]. Їх участь у цих процесах значною мірою залежить від тривалості ішемії, вихідного співвідношення різних нейротрансміттерів тощо.

Важливим чинником, який модифікує нейрохімічний статус головного мозку, є старіння [7, 10]. Крім того, із віком міняється характер вільнорадикальних процесів, активність ферментів обміну моноамінів, стан судин головного мозку [2], що, безумовно, впливає на перебіг його ішемічно-реперфузійного пошкодження. Однак механізми пошкоджувальних і захисних реакцій, які розвиваються при ішемії та реперфузії мозку до кінця не розмежовані. Це стосується й ролі катехоламінів. Особливо важливою є проблема реакції катехоламінергічних систем мозку на ішемію та реперфузію при старінні, адже в цей віковий період ішемічні стани мозку є найчастішими.

© С. С. Ткачук, Т. І. Бойчук, В. Ф. Мислицький, 2010

Мета дослідження

Провести порівняльний аналіз реакції катехоламінів окремих структур головного мозку на неповну глобальну ішемію з наступною реперфузією в дорослих та старих щурів.

Матеріал і методи

У самців білих лабораторних щурів віком п’ять та 22 міс моделювали 20-хвилинну двобіч-

DIFFERENTIATION OF LYMPHOCYTES IN THYMUS OF RATS WITH STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETES COMPLICATED WITH ISCHEMIA-REPERFUSION OF BRAIN

A. V. Tkachuk

Abstract. It has been immunohistochemically investigated the combined influence of streptozotocin-induced diabetes and brain ischemia-reperfusion on the thymocytes differentiation processes using monoclonal antibodies to CD4 and CD8 rats antigens. It was ascertained that the diabetes disturbs CD4+ and CD8+-lymphocytes differentiation and its balans in thymus and brain ischemia-reperfusion intensifies these changes.

Key words: streptozotocin, diabetes mellitus, thymus, brain ischemia-reperfusion, CD4, CD8.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2010.- Vol.9, №1 (31).-P.77-81.

Надійшла до редакції 25.02.2010
Рецензент – проф. В. Ф. Мислицький
© А. В. Ткачук, 2010

УДК 612.826.4+ 616.45–001.1/.3]:599.323.4

С. С. Ткачук
Т. І. Бойчук
В. Ф. Мислицький

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

ДИНАМІКА ВМІСТУ КАТЕХОЛАМІНІВ В ОКРЕМИХ СТРУКТУРАХ МОЗКУ ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ ПРИ ДВОБІЧНІЙ КАРОТИДНІЙ ІШЕМІЇ- РЕПЕРФУЗІЇ

Ключові слова: *каротидна ішемія-реперфузія, катехоламіни мозку, старі щури.*

Резюме. *Досліджено вплив ішемії головного мозку з наступною реперфузією на реакцію катехоламінів кори, гіпокампа, ядер гіпоталамуса, перегородки та мигдалеподібного комплексу в дорослих і старих щурів. Встановлено, що реакція катехоламінів означених структур в постішемічному періоді схожа в щурів обох вікових груп, а відновлення вмісту катехоламінів протягом реперфузійного періоду в старих щурів порівняно з дорослими сповільнене.*

Вступ

Серед чинників, які відіграють важливу роль у патогенезі ішемічного пошкодження мозку (надлишкове вивільнення збудливих амінокислот (глутамат, аспартат), підвищення внутрішньоклітинної концентрації Ca^{2+}, оксидативний стрес тощо) є порушення його нейрохімічної картини [3, 4, 9]. Зокрема, важлива роль у перебігу та наслідках ішемічного і геморагічного інсультів належить коливанням вмісту катехоламінів мозку [11, 13, 15]. Вони багато в чому визначають чутливість головного мозку до ішемічно-реперфузійних впливів, необхідні для активації непошкоджених ішемією пре- та постсинаптичних рецепторів, розвитку колатерального кровообігу [5]. Їх участь у цих процесах значною мірою залежить від тривалості ішемії, вихідного співвідношення різних нейротрансміттерів тощо.

Важливим чинником, який модифікує нейрохімічний статус головного мозку, є старіння [7, 10]. Крім того, із віком міняється характер вільнорадикальних процесів, активність ферментів обміну моноамінів, стан судин головного мозку [2], що, безумовно, впливає на перебіг його ішемічно-реперфузійного пошкодження. Однак механізми пошкоджувальних і захисних реакцій, які розвиваються при ішемії та реперфузії мозку до кінця не розмежовані. Це стосується й ролі катехоламінів. Особливо важливою є проблема реакції катехоламінергічних систем мозку на ішемію та реперфузію при старінні, адже в цей віковий період ішемічні стани мозку є найчастішими.

© С. С. Ткачук, Т. І. Бойчук, В. Ф. Мислицький, 2010

Мета дослідження

Провести порівняльний аналіз реакції катехоламінів окремих структур головного мозку на неповну глобальну ішемію з наступною реперфузією в дорослих та старих щурів.

Матеріал і методи

У самців білих лабораторних щурів віком п’ять та 22 міс моделювали 20-хвилинну двобіч-

Таблиця 1

Інтенсивність флуоресценції катехоламінів в ядрах перегородки після двобічної каротидної ішемії та ішемії-реперфузії

Група тварин	Назва ядра					
	дорзальне	латеральне	медіальне	прилегле	ложа термінальної смужки	діагональної зв'язки
п'ять місяців						
Контроль	101±6,34	112±4,48	76.0±5,63	94,9±2,90	82,6±3,11	95,1±3,10
Ішемія	48,0±2,65*	57,1±3,29*	25,2±2,51*	44,2±2,09*	42,3±1,85*	41,0±3,50*
Ішемія-реперфузія	89,6±7,29^	95,3±3,21*^	78.0±3,43^	88,5±5,37^	87,2±5,32^	89,3±6,22^
22 місяців						
Контроль	75,0±8,15#	97,8±7,41	41,8±2,61#	89,0±3,41	52,2±6,41#	68,3±3,30#
Ішемія	40,2±3,02*	39,4±4,01*	21,9±2,57*	32,8±2,67*	30,5±3,68*	34,8±3,29*
Ішемія-реперфузія	45,3±7,51*	47,3±5,32*	32,6±1,72*^	72,0±4,29^	47,5±4,48^	55,4±2,37*^

Примітка. Тут та в наступних таблицях – вірогідність змін стосовно: # – дорослих тварин; * – контролю; ^ – ішемії у відповідних вікових групах

Таблиця 2

Інтенсивність флуоресценції катехоламінів в ядрах гіпоталамуса після двобічної каротидної ішемії та ішемії-реперфузії

Група тварин	Назва ядра				
	паравентрикулярне	преоптико-медіальне	преоптико-латеральне	аркуатне	вентро-медіальне
п'ять місяців					
Контроль	390±10,49	379±6,0	272±9,76	318±17,10	250±6,20
Ішемія	226±4,47*	252±6,51*	178±5,04*	185±6,23*	159±6,05*
Ішемія-реперфузія	289±5,62*^	287±7,29*^	202±8,61*^	200±12,13*	221±7,19*^
22 місяці					
Контроль	331±8,45#	340±7,01#	216±8,31#	283±10,2#	210±5,86#
Ішемія	201±7,13*	196±7,32*	205±6,05	179±5,01*	199±7,12
Ішемія-реперфузія	194±8,45*	211±9,37*	172±7,19*^	181±7,52*	110±8,22*^

Таблиця 3

Інтенсивність флуоресценції катехоламінів в ядрах мигдалика після двобічної каротидної ішемії та ішемії-реперфузії

Група тварин	Назва ядра			
	кортико-медіальне	центральне	базолатеральне	кінцева смужка
п'ять місяців				
Контроль	70,7±3,26	176±9,34	101±7,25	179±6,74
Ішемія	28,7±1,70*	108±2,79*	59,6±3,29*	175±2,21
Ішемія-реперфузія	51,2±4,46*^	98±7,67*	62,0±5,47*	187±5,26
22 місяці				
Контроль	41,0±5,37#	183±4,40	87,8±5,34#	149±4,81#
Ішемія	21,2±2,10*	102±4,81*	64,9±5,01*	93,8±6,78*
Ішемія-реперфузія	26,4±3,81*	96,6±5,40*	59,3±3,18*	128±6,43*^

ну каротидну ішемію мозку. В якості контрольного дослідження препарували обидві сонні артерії та подразнювали їх стінку, не порушуючи кровотік. Усі втручання та евтаназію здійснювали під каліпсоловим наркозом (70 мг/кг маси тіла). По завершенні експерименту мозок швидко виймали на холоді, занурювали в рідкий азот. Виділяли ділянки мозку з досліджуваними структурами (гіпокамп, лобова та потилична частки кори, перегородка мозку, преоптична ділянка, медіобазальний гіпоталамус і мигдалик) згідно атласу стереотаксичних координат [14]. Забрані ділянки піддавали ліофільному висушуванню під вакуумом $0{,}66 \times 10^{-5}$–10^{-6} кПа. Інтенсивність флуоресценції катехоламінів вимірювали за допомогою люмінесцентного мікроскопу МЛ-4 з мікрофотометричною насадкою ФМЭЛ – 1А й виражали в умовних одиницях [6, 12]. У кожному препараті проводили 50 замірювань досліджуваних структур і таку ж кількість замірювань фону.

Таблиця 4

Інтенсивність флуоресценції катехоламінів у корі великого мозку та гіпокампі після двобічної каротидної ішемії та ішемії-реперфузії

Група тварин	Назва ядра				
	лобова частка кори	потилична частка кори	поле CA1	поле CA2	поле CA3
п'ять місяців					
Контроль	180±2,7	133±1,86	47,4±1,72	64,2±1,37	102±4,27
Ішемія	28,5±1,48*	20,5±0,91*	9,20±0,67*	16,1±0,74 *	36,1±1,91*
Ішемія-реперфузія	40,0±1,26* ^	79,1±4,09* ^	33,7±1,23*^	49,2±2,92*^	67,8±3,71*^
22 місяці					
Контроль	75,1±1,29$^{\#}$	116,2±2,95$^{\#}$	8,05±0,19$^{\#}$	23,8±1,26$^{\#}$	89,7±5,47
Ішемія	14,9±0,31*	6,82±0,18*	5,18±0,14 *	11,4±0,12*	33,8±1,23*
Ішемія-реперфузія	18,8±1,28*^	13,0±1,01* ^	4,83±0,12*	13,1±0,20*^	29,7±1,16*^

Статистичну обробку отриманих даних проводили за t-критерієм Стьюдента.

Обговорення результатів дослідження

У переважній кількості досліджених структурах головного мозку тварин контрольної групи конститутивна інтенсивність флуоресценції катехоламінів переважала в п'ятимісячних щурів (табл. 1-4). Лише в латеральному і прилеглому ядрах перегородки мозку, центральному ядрі мигдалика та полі CA3 гіпокампа достовірних відмінностей не виявлено.

Вікова різниця особливо помітна в досліджених частках кори головного мозку та полях гіпокампа CA1 і CA2, а в ядрах гіпоталамуса вона найменша.

У цілому, отримані результати узгоджуються з даними інших дослідників, згідно яких при старінні в деяких структурах мозку знижується вміст катехоламінів, що супроводжується порушенням пам'яті, сповільненням реакцій, зниженням переносимості різних навантажень [8].

За даними А.Г.Резникова и др. [7] катехоламінова система гіпоталамуса старих самців зазнає значних змін - у них вміст норадреналіну в гіпоталамусі суттєво нижчий (приблизно вдвічі), ніж у дорослих. Однак характерно, що при цьому зберігається його здатність реагувати зниженням на гострий стрес.

Виявлені відмінності у тварин обраних вікових груп, ймовірно, можна пояснити залежністю цих структур від рівня статевих гормонів в організмі, їх метаболізму в різних ділянках мозку, різницею в інтенсивності біосинтезу нейростероїдів, які здатні модулювати як ефекти нейромедіаторів, так і їх метаболізм [7].

20-хвилинна каротидна ішемія призвела до зниження інтенсивності флуоресценції катехоламінів майже у всіх досліджених структурах мозку тварин обох вікових груп, крім ядра кінцевої смужки дорослих, преоптико-латерального і вентромедіального ядер гіпоталамуса старих щурів, що вказує на неспецифічність такої реакції та свідчить про виснаження джерел катехоламінів у мозку.

По закінченні одногодинної реперфузії в більшості досліджених ядер структур мозку дорослих щурів інтенсивність флуоресценції катехоламінів або відновлювалася до контрольного рівня, або наближалася до нього. Виняток становили аркуатне ядро гіпоталамуса, центральне і базолатеральне ядра мигдалика. У старих щурів повного або часткового відновлення зазнали досліджені параметри в меншій кількості структур. Не відбулося суттєвих зрушень інтенсивності флуоресценції катехоламінів у дорзальному, латеральному ядрах перегородки, паравентрикулярному, преоптикомедіальному, аркуатному ядрах гіпоталамуса, кортикомедіальному, центральному та базолатеральному ядрах мигдалика, полі CA1 гіпокампа, а в решті структур ступінь відновлення був значно меншим порівняно з дорослими тваринами.

За даними літератури однією з причин менш вираженої реакції катехоламінів мозку на його ішемію є накопичення в різних відділах головного мозку старих щурів вільних жирних кислот. Це, у свою чергу, призводить до змін функціонального стану рецепторного апарату нервових клітин, а у плазматичних мембранах – до зниження чутливості A1-аденозинових рецепторів. Встановлено, що останні є на поверхні нервових клітин різних відділів головного мозку, зокрема неокортексу та гіпокампа (клітин піраміди, полів CA1, CA3 і гранулярних клітин зубчастої фасції). Активація пресинаптичних A1-аденозинових рецепторів супроводжується Ca^{2+}-залежним інгібуванням вивільнення норадреналіну в синаптичний простір, а постсинаптичних – стимулює ефекти катехоламінів через α_1-адренорецептори. Таким чином, накопичення вільних жирних кислот у клітинах мозку щурів при старінні може зумов-

лювати порушення чутливості нервових клітин до дії нейротрансмітерів і змін функціонування в клітинах систем сигнальної трансдукції [1] .

Висновки

1. Старіння щурів супроводжується зниженням вмісту катехоламінів у корі мозку, полях гіпокампа, ядрах перегородки та мигдалеподібного комплексу мозку.

2. 20-хвилинна неповна глобальна ішемія головного мозку знижує інтенсивність флуоресценції катехоламінів у більшості досліджених структур мозку дорослих та старих щурів.

3. Протягом одногодинної реперфузії в більшості досліджених структур мозку дорослих щурів (15 із 20 вивчених) інтенсивність флуоресценції катехоламінів повертається до нормальних показників або наближається до них, у старих щурів подібне відновлення має місце лише в дев'яти із 20 досліджених.

Перспективи подальших досліджень

Отримані результати свідчить про доцільність подальшого вивчення ролі катехоламінів мозку та їх рецепторів у процесах старіння за умов норми та патології.

Література. 1.*Вікові* особливості вмісту сигнальних ліпідів у печінці та мозку щурів / Л. Х. М. Хассунех, Я. О. Семенова, О. А. Красильникова [та ін.] // Фізіол. журн. - 2006.-Т.52,№6.-С.79-84. 2.*Возрастная* динамика активности моноаминоксидазы и содержание продуктов перекисного окисления липидов в мозге человека / И.А. Волчегорский, С.Е. Шемяков, В.В. Турыгин [и др.] // Журн. неврол. и психиатрии.-2003.-№1.-С. 46-48. 3.*Гусев Е.И.* Ишемия головного мозга / Е.Гусев, В.Скворцова. - М.:Медицина, 2001.-328с. 4.*Исмагилов М.Ф.* Ишемический мозговой инсульт: терминология, эпидемиология, принципы диагностики, патогенетические подтипы, терапия острого периода заболевания / М.Ф.Исмагилов // Неврол. вестник. - 2005.- Т.37, вып.1-2.- С.67-76. 5.*Катехоламинаминергическая* система мозга при ишемии / [Т.Г. Гукасян, А.А. Петросян, М.Э. Ширинян и др.] // Нейрохимия.- 2000.-Т.17, №1.- С. 13-22. 6.*Микроспектрофлуориметр* с выводом информации на перфоратор / Буданцев А.Ю., Жариков С.И., Барилко Ш.И. [и др.] //Цитология.- 1978.- №4.- С.476-479. 7.*Пренатальный* стресс и нейроэндокринная патология / А.Г. Резников, В.П. Пишак, Н.Д. Носенко [и др.] - Черновцы: Медакадемія, 2004.- 351 с. 8.*Рейхардт Б.А*. Динамика нарушений регуляторных систем нейронов мозга при возрастной амнезии у крыс / Б.А. Рейхардт, О.Г Куликова, Н.С.Сапронов // Психофармакология и биол. наркология. -2001.-Т.1,№1.-С. 38-42. 9.*Скворцова В.И*. Механизмы повреждающего действия церебральной ишемии и нейропротекция / В.И. Скворцова // Вестник РАМН. -2003.-№11.-С. 74-80. 10.*Участие* моноаминергических клеток гипоталамуса в регуляции стрессорной реакции организма при старении / Е.В.Черниговская, Е.Д.Бажанова, Ж.Тибо [и др.] // Журн. эволюц. биохимии и физиол.-1999.-Т.35,№1.-С. 48-52. 11.*Blockade* of central histaminergic H2 receptors facilitates catecholaminergic metabolism and aggravates ischemic brain damage in the rat telencephalon / R.Otsuka, N.Adachi, G. Hamami [et al.] // Brain Res.-2003.-Vol.974,№.1-2.-P.117-126. 12.*Falck B.* A detailed description of the fluorescence method for the cellular localization of biogenic monoamine / B.Falck, C.Owman // Acta Univ.Lundesis. -1965. - S.II. - P. 7-49. 13.*Haque M.E.* Relationship between locomotor activity and monoamines following single and double transient forebrain ischemia in gerbils / M.E.Haque, K.Tanaka, N.Ogawa // Neurochem. Res.-2001.-Vol.26,№.4.- P.401-406. 14.*Konig J.F*. The rat brain. A stereotaxis atlas of forebrain and lower part of the brain stem/ J.F.Konig, P.A.Klippel - Baltimora:The Williams @ Wilkins Comp., 1963.- 162p. 15.*Monoamine* metabolism and sympathetic nervous activation following subarachnoid haemorrhage: influence of gender and hydrocephalus / G. Lambert, S. Naredi, E. Eden [et al.] // Brain Res Bull.-2002.-Vol.58,№.1.- P.77-82.

ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ КАТЕХОЛАМИНОВ В ОТДЕЛЬНЫХ СТРУКТУРАХ МОЗГА КРЫС РАЗНОГО ВОЗРАСТА ПРИ ДВУСТОРОННЕЙ КАРОТИДНОЙ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ

С. С. Ткачук, Т. И. Бойчук, В. Ф. Мыслицкий

Резюме. Исследовано влияние ишемии головного мозга с последующей реперфузией на реакцию катехоламинов коры, гиппокампа, ядер гипоталамуса, перегородки, миндалевидного комплекса у взрослых и старых крыс. Показано, что реакция катехоламинов упомянутых структур в постишемическом периоде похожа у крыс обеих возрастных групп, а восстановление содержания катехоламинов в течение реперфузионного периода у старых крыс сравнительно со взрослыми замедлено.

Ключевые слова: каротидная ишемия-реперфузия, катехоламины мозга, старые крысы.

DYNAMICS OF CATECHOLAMINES CONTENT OF SOME RATS BRAIN STRUCTURES OF DIVERSE AGE IN CASE OF BILATERAL CAROTID ISCHEMIA-REPERFUSION

S. S. Tkachuk, T. I. Boichuk, V. F. Myslytskyi

Abstract. The effect of cerebral ischemia with further reperfusion to the reaction of the catecholamines of the cerebral cortex, hippocamp, the nuclei of hypothalamus, the septum and the amygdaloid complex in adult and old rats has been inverstigated. It has been established that the reaction of catecholamines of this structure during the postischemic period is similar in the rats of both age groups, whereas a restoration of the content of catecholamines during the reperfusion period in the old rats is retarded in comparison with the adult ones.

Key word: carotid ischemia-reperfusion, brain catecholamines, old rats.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2010.- Vol.9, №1 (31).-P.81-84.

Надійшла до редакції 25.02.2010
Рецензент – д.мед.н. Р. Є. Булик
© С. С. Ткачук, Т. І. Бойчук, В. Ф. Мислицький, 2010

УДК 611. 32/. 33. 013: 611.018

Ю. В. Товкач
І. О. Бабенчук
М. В. Боровська
А. Ю. Гринкевич
А. В. Палійчук

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

ОСОБЛИВОСТІ МІКРОСКОПІЧНОЇ АНАТОМІЇ СТРАВОХІДНО-ШЛУНКОВОГО ПЕРЕХОДУ В ПЛОДІВ ЛЮДИНИ

Ключові слова: *стравохідно-шлунковий перехід, кардіальний сфінктер, плід, анатомія*

Резюме. *Гістологічним методом дослідження особливості стравохідно-шлункового переходу в плодів людини серії гістологічних зрізів робили в трьох проекціях (сагітальній, фронтальній, горизонтальній) з наступним вивченням під світловим мікроскопом інтенсивних процесів судиноутворення в слизовій оболонці протягом плодового періоду, що свідчить про формування венозного судинного сплетення. У підслизовій пластинці в ділянці стравохідно-шлункового переходу в плодовому періоді спостерігається формування і накопичення кардіальних залоз. Найбільш інтенсивно процес формування залоз проходить з 7 по 10 місяць внутрішньоутробного розвитку. Потовщення м'язових волокон, утворення багатої кровоносними судинам складок слизової оболонки в плодів свідчить про формування нижнього травного сфінктера.*

Вступ

Захворювання стравохідно-шлункового переходу призводять до тяжких ускладнень, які здатні до безперервно-рецидивуючого перебігу та злоякісного переродження [2, 3]. У новонароджених дисфункція може спровокувати езофагіти, стриктури, блювання, зменшення маси тіла, обструктивне апное, брадикардії і тому вивчення особливостей будови стравохідно-шлункового переходу (СШП) залишається актуальним питанням теоретичної та практичної гастроентерології [4, 5]. Величезна кількість способів хірургічного лікування недостатності СШС свідчить про відсутність адекватних методик лікування, розуміння етіопатогенезу, особливостей його розвитку і становлення варіантів будови [6-8].

Мета дослідження

Визначити гістотопографічні особливості стравохідно-шлункового переходу в плодів людини.

Матеріал і методи

Дослідження виконано на 25 трупах плодів людини 161,0-500,0 мм тім'яно-п'яткової довжини (ТПД) із використанням гістологічного методу дослідження. Серії гістологічних зрізів виготовляли в трьох взаємноперпендикулярних площинах (сагітальній, фронтальній, горизонтальній). Гістологічні зрізи фарбували гематоксилін-еозином і за методом ван Гізон із наступним вивченням під світловим мікроскопом.

Обговорення результатів дослідження

До складу наддіафрагмальної частини стравоходу плодів 4-х місяців входить три оболонки (слизова, м'язова, серозна), з чітким просвітом овальної форми, без виражених складок і виступів.

Наддіафрагмальний сегмент стравоходу плодів п'яти місяців характеризується утворенням складок слизової оболонки. Кількість складок у просвіті стравоходу становить від 4-х до 6-ти. Слизова оболонка представлена багатошаровим плоским незроговілим епітелієм, який утворює 4-6 шарів. Епітелій слизової оболонки характеризується наявністю численних мітозів, має виражену конденсацію хромосом у клітинах. Інтенсивніша конденсація хроматину спостерігається в шарах, що прилягають до базальної мембрани. На поверхні багатошарового плоского епітелію слизової оболонки відмічаються клітини, які повністю втратили характерну целюлярну організацію і піддаються злущуванню (десквамації). Клітинні елементи власного шару слизової оболонки представлені фібробластами. Характерною для них є розвинута сітка гранулярного ретикулуму. Міжклітинні простори заповнені волокнами проколагенових і колагенових волокон із різною орієнтацією. Циркулярний м'язовий шар товстіший, ніж повздовжній (рис. 1).

Просвіт стравоходу поступово зменшується за рахунок потовщення всіх шарів його стінки, повздовжній шар м'язових волокон збільшується нерівномірно. Кожний м'язовий шар покритий

© Ю. В. Товкач, І. О. Бабенчук, М. В. Боровська, А. Ю. Гринкевич, А. В. Палійчук, 2010

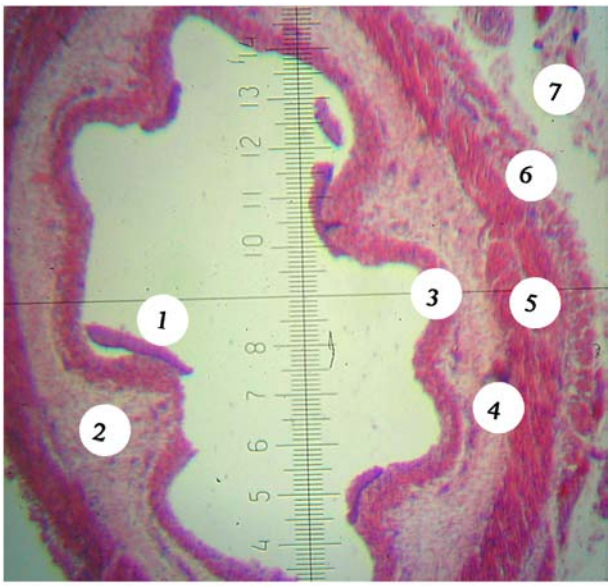

Рис. 1. Горизонтальний зріз наддіафрагмального сегмента стравоходу плода 220,0 мм ТПД. Забарвлення гематоксилін-еозином. Мікрофото. Об. 8. 1 – десквамований епітелій; 2 – підслизовий шар; 3 – слизова оболонка; 4 – м'язова пластинка підслизового шару; 5 – циркулярний м'язовий шар; 6 – поперечно-косий м'язовий шар; 7 – лімфоїдні вузлики.

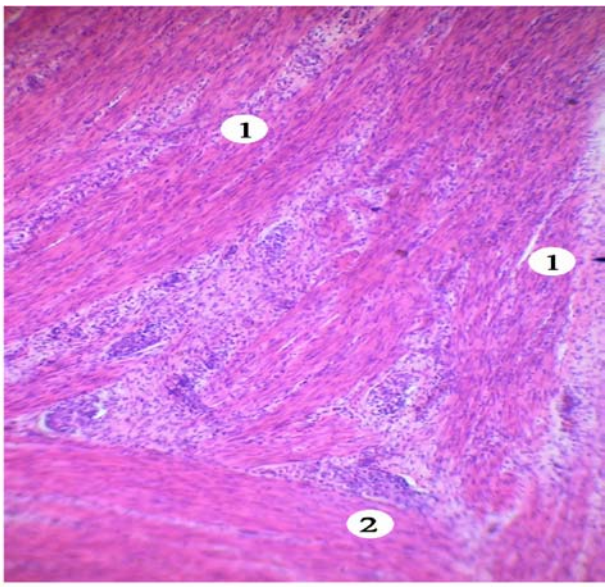

Рис. 2. Горизонтальний зріз стравохідно-шлункового переходу плода 370,0 мм ТПД. Забарвлення гематоксилін-еозином. Мікрофото. Об. 40. 1 – м'язова оболонка стравоходу; 2 – м'язова оболонка шлунка.

товстою сполучнотканинною оболонкою, від якої в товщу м'яза прямують кровоносні судини. Ззовні до м'язового шару прилягає шар адвентиційних клітин із добре вираженими кровоносними судинами.

Під епітелієм спостерігається чітко виражена базальна мембрана, назовні від якої розміщена підслизова основа, яка включає м'язову пластинку. У серозній оболонці, починаючи з 4-го місяця, розрізняють лімфоїдні вузлики.

У ділянці переходу стравоходу в шлунок поодинокі ділянки багатошарового плоского епітелію слизової оболонки стравоходу чергуються з одношаровим призматичним епітелієм слизової оболонки шлунка. Власна пластинка слизової оболонки представлена пухкою неоформленою сполучною тканиною, в якій багато призматичних клітин. М'язова пластинка слизової оболонки представлена переривчастим тонким шаром гладеньких поздовжніх м'язових волокон.

У підслизовій основі стравоходу знаходяться повнокровні різнокаліберні судини, нервові сплетення та залози. На межі переходу стравоходу в шлунок у підслизовій стравоходу розміщуються кардіальні залози, вони пронизують власну пластинку слизової оболонки стравоходу і відкриваються на поверхні багатошарового плоского незроговілого епітелію. Поряд із цими залозами у власній пластинці слизової оболонки шлунка на межі переходу стравоходу в шлунок розміщуються подібні кардіальні залози (прості трубчасті залози) разом з одиничними альвеолярно-трубчастими слизовими залозами стравоходу.

М'язова оболонка стравоходу поступово переходить у м'язову оболонку шлунка (рис. 2).

Двома шарами гладеньких м'язових волокон, м'язова оболонка представлена в ділянці кардіальної вирізки і на малій кривині шлунка . М'язові волокна внутрішнього циркулярного шару потовщені, складаються з безперервних пучків гладеньких м'язових волокон, що мають косий напрямок. Зовнішній шар утворений переривчастими поздовжніми пучками гладеньких м'язових волокон, що розходяться в різних напрямках [9].

За даними В.Б. Рева [1], функцію стравохідно-шлункового сфінктера (СШС) виконує діафрагма, циркулярний і поздовжні м'язовий шар є лише гістологічним артефактом, що суперечить даним нашого дослідження.

У ділянці кардіальної вирізки циркулярний м'язовий шар потовщується, а в межах дна шлунка він тоншає. Підслизовий шар багатий на кровоносні судини, рельєф слизової оболонки стравоходу набуває складчатості шлунка.

На рівні переходу стравоходу в шлунок – підслизова і м'язова оболонки є спільними для слизової стравоходу і шлунка (рис. 3).

Висновки

1. Інтенсивні процеси судиноутворення в слизовій оболонці свідчать про формування венозного судинного сплетення.

2. У підслизовій оболонці в ділянці стравохідно-шлункового переходу даний період продов-

жується формування і накопичення кардіальних залоз.

3. Потовщення циркулярного м'язового шару, утворення своєрідного слизового клапана, багатого на кровоносні судини, в плодів 4-5 місяців свідчить про утворення СШС.

Перспективи подальших досліджень

Поєднання морфологічних і клінічних методів дослідження, які доповнять один одного і дадуть змогу більш детально описання топографо-анатомічні особливості СШП на даному етапі онтогенезу людини.

Література. 1. *Некоторые* аспекты развития рефлюкс-эзофагита у больных с грыжами пищеводного отверстия диафрагмы / [В.Б. Рева, В.И. Гребенюк, А.А. Алексеенко и др.] // Вестн. хирургии. – 2001. – № 4. – С. 14-15. 2. *Маслов В.И.* Методика наложения инвагинационных пищеводно-кишечных и пищеводно-желудочных анастомозов / В.И. Маслов // Хирургия. – 2002. – № 2. – С. 14-17. 3. *М'ясоєдов С.Д.* Рефлюксна хвороба стравоходу / С.Д. М'ясоєдов: Автореф. дис… д-ра мед. наук: 14.01.03 / Ін-т хірург. та трансплант. – К., 2003. – 31 с. 4. Булынин В.И. Арефлюксный пищеводно-желудочный анастомоз / В.И. Булынин, Ю.А. Пархисенко // Хирургия. – 1997. – № 6. – С. 64-65. 5. *Галимов О.В.* Патогенетические аспекты хирургического лечения рефлюкс-эзофагита / О.В. Галимов, Э.Н. Праздников // Клин. хирургия. – 1992. – № 9-10. – С. 61-64. 6. *Свінціцький А.С.* Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба як актуальна проблема сучасної клінічної практики / А.С. Свінціцький, М.І. Дземан, П.В. Шило // Укр. мед. часопис. – 1999. – № 5. – С. 50-55. 7. *Диагностика* и лечение гастроэзофагеального рефлюкса у детей / [В.Г. Баиров, В.Ф. Приворотский, Б.Д. Азизов и др.] // Вестн. хирургии. – 1999. – № 3. – С. 38-41. 8. *Гистотопография* пищеводно-желудочного, желудочно-двенадцатиперстного и подвздошно-слепокишечного переходов / [С.С. Селиверстов, Н.П. Амбросьева, Д.В. Шутов и др.] // Структурные преобразования органов и тканей на этапах онтогенеза человека в норме и при воздействии антропогенных факторов. Экология и здоровье населения. Актуальные проблемы биологии и медицины: Матер. Междунар. конф. – Астрахань, 2000. – С. 141-142. 9. *Колесников Л.Л.* Анатомо-топографические исследования сфинктера пищеводно-желудочного перехода у человкка / Л.Л. Колесников // Арх. анат. гистол. и эмбриол. – 1990. – Т. 98, № 3. – С. 76-84.

ОСОБЕННОСТИ МИКРОСКОЧЕСКОЙ АНАТОМИИ ПИЩЕВОДНО-ЖЕЛУДОЧНОГО ПЕРЕХОДА У ПЛОДОВ ЧЕЛОВЕКА

Ю. В. Товкач, І. О. Бабенчук, М. В. Боровська, А. Ю. Гринкевич, А. В. Палийчук

Резюме. Гистологическим методом исследовано особенности пищеводно-желудочного перехода у плодов человека. Серии гистологических срезов делали в трех проекциях (сагиттальной, фронтальной, горизонтальной) с последующим изучением под световым микроскопом. Интенсивные процессы сосудообразования в слизистой оболочки на протяжении плодового периода свидетельствуют о формировании венозного сосудистого сплетения. В подслизистой пластинке в участке пищеводно-желудочного перехода в плодовом периоде наблюдается формирование и накопление кардиальных желез. Наиболее интенсивно процесс формирования желез происходит с 7 по 10-й месяц внутриутробного развития. Утолщение циркулярных мышечных волокон, образование богатой кровеносными сосудами складок слизистой оболочки у плодов свидетельствует о формировании нижнего пищеводного сфинктера.

Ключовые слова: пищеводно-желудочный переход, кардиальный сфинктер, плод, анатомия.

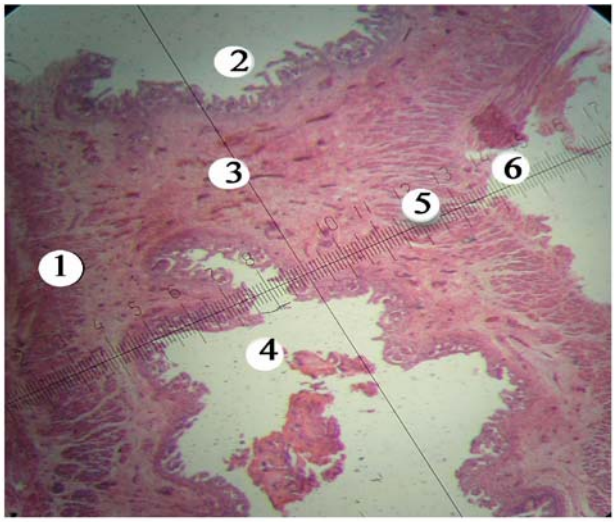

Рис. 3. Горизонтальний зріз стравохідно-шлункового переходу плода 315,0 мм ТПД. Забарвлення гематоксилін-еозином. Мікрофото. Об. 8. 1 – ділянка малої кривини шлунка; 2 – просвіт шлунка; 3 – підслизова основа; 4 – просвіт стравоходу; 5 – м'язовий шар; 6 – кут Гіса.

SPECIAL FEATURES OF MICROSCOPIC ANATOMY OF ESOPHAGUS-GASTRIC TRANSITION IN THE HUMAN FETUSES

U. V. Tovkach, I. O. Babenchuk, M. V. Borovska, A. U. Grynkevych, A. V. Paliichuk

Abstract. Special features of gullet-gastric transition in the human fetuses were observed by means of histological method. The series of histological cuts were made in three planes (sagital, frontal, and horizontal) with the next study under a light microscope. The intense process of vessel formation in the mucous shell bears testify to the formation of venous vessel plexus. During the fetus period in submucosa of the esophagus-gastric transition region the formation and accumulation of cardiac glands are observed. The process of gland formation occurs most intensively during 7-10 months of intrauterine development. Thickening of the circulatory muscle fibers, the formation of folds of mucous membrane rich in blood vessels testify to the formation of the inferior esophageal sphincter.

Key words: esophagus-gastric transition, cardial sphincter, fetus, anatomy.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2010.- Vol.9, №1 (31).-P.85-87.

Надійшла до редакції 25.02.2010
Рецензент – проф. Б. Г. Макар
© Ю. В. Товкач, І. О. Бабенчук, М. В. Боровська, А. Ю. Гринкевич, А. В. Палійчук, 2010

УДК 616.12 – 085.217.32 – 06:616.12 – 002.4 – 085.352] – 055 – 092.9

М. Р. Хара
В. Є. Пелих

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

ОСОБЛИВОСТІ ХОЛІНЕРГІЧНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ СЕРЦЯ САМОК ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ЗАМІСНОЇ ГОРМОНОТЕРАПІЇ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ РОЗВИТКУ НЕКРОТИЧНОГО ПРОЦЕСУ

Ключові слова: *некроз міокарда, холінорецептори, гонадектомія, замісна гормонотерапія, самка.*

Резюме. *В експериментах на статевозрілих гонадектомованих самках щурів вивчено особливості холінергічної регуляції серця при застосуванні замісної гормонотерапії гексестролом та прогестероном для корекції розвитку некротичного процесу, модельованого внутрішньом'язевим уведенням адреналіну. Аналізували інтенсивність брадикардії при електричній стимуляції блукаючого нерва, інтенсивність та тривалість брадикардії при внутрішньовенному уведенні ацетилхоліну. Оваріоектомія зменшує чутливість холінорецепторів та змінює динаміку адаптаційної перебудови їх чутливості в серці при пошкодженні міокарда адреналіном. Гексестрол не відновлює чутливість серця до екзогенного ацетилхоліну та подразнення блукаючого нерва і не забезпечує аналогічної, до особин зі збереженими монадами, адаптаційної перебудови холінореактивності серця в умовах некротичного пошкодження. Поєднання гексестролу та прогестерону відновлює холінореактивність міокарда на рівні пре- та постсинаптичних холінорецепторів, що забезпечує аналогічну тваринам зі збереженими гонадами динаміку чутливості синусового вузла до екзогенного ацетилхоліну та подразнення блукаючого нерва при розвитку некротичного процесу в міокарді.*

Вступ

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) на сьогоднішній день є основною причиною смерті як чоловіків, так і жінок. За результатами багатьох звітів ВООЗ захворюваність на серцево-судинну патологію домінує у чоловіків лише до певного вікового періоду. Збільшення тривалості життя людей істотно змінило ставлення до цієї статистики, адже очевидно, що серед кардіологічних пацієнтів старшого віку переважають жінки, що зумовлено настанням менопаузи, зменшенням рівня естрогенів, їхнього кардіо- та вазопротекторного впливів [4, 5, 8].

До потужних механізмів захисту серця в умовах гострої чи хронічної гіпоксії/ішемії відносять стрес-лімітувальні ефекти холінергічної ланки автономної нервової системи. Експериментально доведено, що серце самок тварин стійкіше в умовах стресу та гіперадреналемії саме завдяки помірному домінуванню блукаючого нерва у формуванні ритму, регуляції метаболізму та активності надниркових залоз [1, 6, 8]. Разом із тим, пояснень механізмів впливу жіночих статевих гормонів на холінореактивність міокарда в доступній літературі недостатньо, оскільки традиційним об'єктом при вивченні патогенезу патології серця залишаються тварини-самці, а дослідження та застосування замісної гормонотерапії (ЗГТ) в період менопаузи викликає гостру дискусію про безпечність такого роду терапії з метою профілактики ССЗ [9]. Та найголовнішим на сьогоднішній день є усвідомлення недостатності наших знань про вплив ЗГТ на серцево-судинну систему [10].

Мета дослідження

Встановити вплив замісної гормонотерапії на чутливість холінорецепторів при розвитку некротичного процесу в міокарді оваріоектомованих самок.

Матеріал і методи

Досліди проводили на статевозрілих нелінійних гонадектомованих самках білих щурів масою 0,17–0,23 кг. Замісну гормональну монотерапію проводили 0,02% олійним розчином гексестролу («Синестрол» Біофарма, Україна, 0,1 мг/кг), комбіновану терапію – гексестролом у вказаній дозі з 0,5% розчином прогестерону («Прогестерон» Фармак, Україна, 0,5 мл/кг). Тварин спостерігали через 4 тижні після гонадектомії. Адреналінове

© *М. Р. Хара, В. Є. Пелих, 2010*

пошкодження міокарда викликали внутрішньом'язевим уведенням адреналіну в дозі 1 мг/кг. Запис електрокардіограм проводили за допомогою приладу «Кардіолаб СЕ». Чутливість холінорецепторів оцінювали за показниками інтенсивності ($ІБ_{АХ}$) та тривалості ($ТБ_{АХ}$) брадикардії, яка виникала після уведення в яремну вену екзогенного ацетилхоліну хлориду (АХ) (у дозі 0,05 мг/кг) та інтенсивність брадикардії (ІБnv) при електричній стимуляції периферичного відрізка правого n.vagus за допомогою приладу ЭСЛ-2 протягом 60 секунд, електричними імпульсами тривалістю 5 мс, частотою 50 Гц, амплітудою 5 В, затримка імпульсів 0,1 с. Величину інтенсивності брадикардії обраховували за формулою: L_1/L_0 (L_0 – середня величина кардіоінтервалів на ЕКГ до уведення ацетилхоліну (АХ) чи електричної стимуляції n. vagus, L_1 – максимальне значення кардіоінтервалу, що реєструвався після уведення АХ чи стимуляції n. vagus). Тривалість брадикардії дорівнювала часовому відрізку (сек) між появою та зникненням від'ємного хронотропного ефекту на уведення екзогенного АХ.

Обговорення результатів дослідження

Оваріоектомія зменшує інтенсивність брадикардії, після уведення АХ в яремну вену (табл. 1) на 36%, що свідчить про зниження чутливості постсинаптичних холінорецепторів синусового вузла і підтверджується зменшенням тривалості брадикардичного ефекту на 34% (табл. 2).

Замісна монотерапія гексестролом збільшує відмінність від контрольного показника до 45%, а тривалість брадикардії за таких умов ще зменшується, що збільшує різницю між 1 та 2 групами тварин до 70%. Застосування комплексу гормонів – гексестролу та прогестерону – збільшує чутливість холінорецепторів міокарда до екзогенного АХ, про що свідчить зростання інтенсивності та тривалості брадикардії.

Разом із тим, аналізовані параметри за застосування комбінованої ЗГТ не були аналогічними до тих, які реєстрували в самок зі збереженими гонадами. За таких умов ступінь брадикардії був на 5,5% меншим, а тривалість – на 20% більшою за показник контролю, що дозволяє думати про підключення інших механізмів забезпечення адекватної холінореактивності міокарда. Серед них може бути зменшення швидкості гідролізу АХ або сповільнення ефекту функціональної десенситизації [2, 3].

Реакція серця оваріоектомованих самок на подразнення блукаючого нерва (табл. 3) також суттєво зменшилася (на 74%), що на тлі зниженої чутливості до екзогенного АХ свідчило ще й про зменшення запасів медіатора в пресинаптичному відділі.

Незважаючи на проведення ЗГТ гексестролом, відновлення аналізованого параметру не відбулося. Попри збільшення відповіді серця на стимуляцію блукаючого нерва, ступінь брадикардії при цьому залишався меншим на 25% від показника тварин 1-ї групи. Адекватним для відновлення реакції серця оваріоектомованих тварин на стимуляцію n. vagus було лише застосування гексестролу в комбінації з прогестероном. Про це свідчила відсутність різниці між величинами інтенсивності брадикардії у тварин 1-ї та 4-ї груп.

Таблиця 1

Інтенсивність брадикардії при уведенні ацетилхоліну в яремну вену (M±m), n=6

Група тварин	1 група Контроль	2 група Гонадектомія	3 група Гонадектомія + гексестрол	4 група Гонадектомія + гексестрол + прогестерон
Контроль	4,26±0,06	3,13±0,03*	2,93±0,04*	4,04±0,06*
АПМ 1 год	3,86±0,05#	4,05±0,07#	3,59±0,12#	3,19±0,14*#
АПМ24 год	4,31±0,06	3,94±0,02*#	3,91±0,05*#	4,04±0,07*

Примітка. * – достовірна різниця в порівнянні з показниками тварин 1 групи (по горизонталі); # – достовірна різниця в порівнянні з показниками тварин 1 групи (по вертикалі)

Таблиця 2

Тривалість брадикардії (сек) при уведенні ацетилхоліну в яремну вену (M±m), n=6

Група тварин	1 група Контроль	2 група Гонадектомія	3 група Гонадектомія+ гексестрол	4 група Гонадектомія+ гексестрол+ прогестерон
Контроль	23,9±0,9	17,9±0,3*	14,1±0,2*	28,7±1,1*
АПМ 1 год	14,1±0,2#	26,0±0,6*#	17,5±0,5*#	13,8±0,5#
АПМ24 год	21,8±0,6	32,1±1,0*#	25,0±0,6*#	24,0±0,7*#

Примітка. * – достовірна різниця в порівнянні з показниками тварин 1 групи (по горизонталі); # – достовірна різниця в порівнянні з показниками тварин 1 групи (по вертикалі)

Таблиця 3

Інтенсивність брадикардії при електричній стимуляції блукаючого нерва (M ± m), n=6

Група тварин	1 група Контроль	2 група Гонадектомія	3 група Гонадектомія+ гексестрол	4 група Гонадектомія+ гексестрол+ прогестерон
Контроль	6,44±0,21	3,70±0,04*	5,16±0,17*	6,09±0,12
АПМ 1 год	6,73±0,09	5,65±0,10*#	6,14±0,15 *#	6,71±0,18#
АПМ24 год	4,43±0,20#	2,71±0,07*#	3,56±0,07*#	4,13±0,09#

Примітка. * – достовірна різниця в порівнянні з показниками тварин 1 групи (по горизонталі); # – достовірна різниця в порівнянні з показниками тварин 1 групи (по вертикалі)

Уведення кардіотоксичної дози адреналіну оваріоектомованим самкам викликало іншу, ніж у тварин 1-ї групи, закономірність динаміки інтенсивності брадикардії, яка виникала при дії екзогенного АХ та залишалася на 24 год розвитку некротичного процесу (пік некрозоутворення) на 9% меншою. Це свідчило про нижчу чутливість постсинаптичних холінорецепторів міокарда. Динаміка тривалості брадикардії була аналогічною тій, що реєстрували у тварин зі збереженими гонадами, тобто зростала при розвитку некротичного процесу. Проте на 1 та 24 год АПМ аналізований показник переважав значення 1-ї групи тварин на 84 та 47% відповідно.

ЗГТ із використанням гексестролу та прогестерону спричиняла аналогічну до 1-ї групи динаміку показників інтенсивності та тривалості брадикардії в умовах розвитку АПМ. Відмінність стосувалася лише абсолютного значення показника ІБах, яке за застосування комбінованої ЗГТ було на 1 год АПМ (початок некротизування та гіперкатехоламінемія) меншим на 21%.

Очевидно, що описані вище зміни за різних схем ЗГТ носили адаптаційно-компенсаторний характер, були спрямовані на підтримання балансу холінореактивності міокарда в умовах патогенного впливу адреналіну і за застосування гексестролу та прогестерону були майже аналогічними до тих, що реєстрували в 1 групі, тобто адекватними для забезпечення достатньої реактивності постсинаптичних холінорецепторів.

Динаміка інтенсивності брадикардії, якою відповідало серце оваріоектомованих самок на подразнення блукаючого нерва в умовах патології, була аналогічною тій, що реєстрували у тварин 1 групи. Проте абсолютні значення і на 1, і на 24 год АПМ залишалися меншими, відповідно на 19 та 63%, що слід оцінити як прояв дефіциту запасів АХ в пресинаптичних структурах n. vagus. За застосування для корекції гексестролу в динаміці розвитку АПМ зміни показника ІБnv були на 1 та 24 год АПМ аналогічними до таких, що реєстрували у тварин 1 групи, але абсолютні значення – меншими, відповідно на 10 та 24%. Комбінована ЗГТ сприяла повному відновленню абсолютних значень ІБnv, про що свідчила відсутність різниці між 1 та 4 групами тварин при аналогічній динаміці аналізованого показника.

Підсумовуючи отримані результати слід зауважити, що дисонанс у спрямуванні змін аналізованих параметрів виникав лише в експериментах із вивчення реакції серця на внутрішньовенне уведення АХ у гонадектомованих тварин. Це дозволяє стверджувати про суттєвішу роль жіночих статевих гормонів у регуляції функціональної активності постсинаптичних холінорецепторів, що підтверджується ефектами ЗГТ. Разом із тим, аналіз ступеня змін реакції серця на подразнення блукаючого нерва показав не менш важливу роль жіночих статевих гормонів у здатності пресинаптичних структур накопичувати та виділяти в синаптичну щілину адекватну кількість АХ при розвиту некротичного процесу в міокарді, забезпечуючи стрес-лімітувальні ефекти. Найбільш адекватною виявилося поєднане використання гексестролу та прогестерону, що свідчить про важливу роль обох гормонів у функціональній активності холінорецепторів синусового вузла.

Висновки

1. Оваріоектомія зменшує чутливість холінорецепторів та змінює динаміку адаптаційної перебудови їхньої чутливості в серці при пошкодженні міокарда адреналіном.

2. Замісна гормонотерапія гексестролом не сприяє відновленню чутливості серця до екзогенного ацетилхоліну та подразнення блукаючого нерва і не забезпечує аналогічної до особин зі збереженими гонадами адаптаційної перебудови холінореактивності серця в умовах некротичного пошкодження, що свідчить про недостатню її ефективність.

3. Замісна гормонотерапія гексестролом та прогестероном відновлює холінореактивність міокарда на рівні пре- та постсинаптичних холінорецепторів, що забезпечує аналогічну тваринам зі

збереженими гонадами динаміку чутливості синусового вузла до екзогенного ацетилхоліну та подразнення блукаючого нерва при розвитку некротичного процесу в міокарді.

Перспективи подальших досліджень

Зважаючи на отримані дані, які показують позитивний ефект комплексної ЗГТ естрогенами та прогестинами в плані відновлення чутливості холінорецепторів міокарда, що виявляється при розвитку некротичного процесу, перспективним є дослідження ізольованого впливу прогестерону на функціональний стан холінорецепторів міокарда в умовах оваріоектомії та гіперкатехоламінемії.

Література. 1.*Анищенко Т.Г.* Половые различия холинергического статуса у белых крыс / Т.Г.Анищенко, Б.Н.Мамонтов, А.Н.Шорина //Бюлл. эксперим. биол. и мед.– 1992.– Т. 114,№ 10.– С. 351-353. 2.*Гиниатуллин Р.А.* Десенситизация постсинаптической мембраны нервно-мышечного синапса, вызванная спонтанной квантовой секрецией медиатора / Р.А.Гиниатуллин, Л.Г.Магазаник // Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 1997. – Т. 83, № 3. – С. 67-72. 3.*Гиниатуллин Р.А.* Неквантовая секреция медиатора как фактор, определяющий последствия ингибирования ацетилхолинэстеразы / Р.А.Гиниатуллин, Р.Н.Хазипов, Т.И.Оранская // Бюлл. экспер. биол. и мед. – 1992. – Т. 114, № 7. – С. 6-7. 4.*Матюшин А.И.* Эстрогены и инфаркт миокарда / А.И.Матюшин // Патол. физиол. и эксп. тер. – 2001. - № 3. – С. 32-35. 5.*Поворознюк В.В.* Женщина в постменопаузе: всестороннее рассмотрение проблемы / В.В.Поворознюк, Н.Н.Середюк, О.С.Чабан / http://www.health-ua.com/articles/2578.html. 6.*Хара М.Р.* Вплив кастрації на холінергічні реакції серця щурів різної статі в умовах розвитку адреналінової міокардіодистрофії / М.Р.Хара // Вісн. наук. досл. – 2004. - № 1. – С. 91-93. 7.*Хара М.Р.* Динаміка показників гліколізу, ПОЛ та АОС у самців і самок щурів з адреналіновою міокардіодистрофією / М.Р.Хара // Мед. хімія. – 2002. – Т. 4, № 4. – С.73-75. 8.*17Beta-estradiol* as a receptor-mediated cardioprotective agent / E.A. Booth, M. Marchesi, E.J. Kilbourne, B.R. Lucchesi // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2003. – V. 307, N 1. – P. 395-401. 9.*Chase S.K.* Postmenopausal hormone replacement and cardiovascular disease: incorporating research into practice / Chase S.K., Youngkin E.Q. // J. Obstet. Gynecol. Neonatal. Nurs. – 2004. – V. 33, № 5. – P. 648-656. 10.*Herrington D.M.* The HERS trial results: paradigm lost? / D.M. Herrington // Ann. Intern. Med. – 1999. – V. 131. – P. 463-466.

ОСОБЕННОСТИ ХОЛИНЕРГИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЦА САМОК ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНОТЕРАПИИ ДЛЯ КОРЕКЦИИ РАЗВИТИЯ НЕКРОТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА

М. Р. Хара, В. Е. Пелих

Резюме. В экспериментах на половозрелых гонадектомированых самках крыс изучено особенности холинергической регуляции сердца при применении заместительной гормонотерапии для коррекции развития некротического процесса, моделированного внутримышечным введением адреналина. Анализировали интенсивность брадикардии при электрической стимуляции блуждающего нерва, интенсивность и длительность брадикардии при внутривенном введении ацетилхолина. Овариэктомия уменьшает чувствительность холинорецепторов и изменяет динамику адаптационной перестройки их чувствительности в сердце при повреждении миокарда адреналином. Гексестрол не способствует возобновлению чувствительности сердца к экзогенному ацетилхолину и раздражению блуждающего нерва, не обеспечивает аналогичной к особям с сохраненными гонадами адаптационной перестройки холинореактивности сердца в условиях некротического повреждения. Сочетание гексестрола и прогестерона возобновляет холинореактивность миокарда на уровне пре- и постсинаптических холинорецепторов, что обеспечивает аналогичную животным с сохраненными гонадами динамику чувствительности синусового узла к экзогенному ацетилхолину и стимуляции блуждающего нерва при развитии некротического процесса в миокарде.

Ключевые слова: некроз миокарда, холинорецепторы, гонадэктомия, заместительная гормонотерапия, самка.

PECULIARITIES OF CHOLINERGIC REGULATION OF THE FEMALE'S HEART USING HORMONE REPLACEMENT THERAPY FOR CORRECTION OF NECROTICAL PROCESSES DEVELOPMENT

M. R. Khara, V. Ye. Pelykh

Abstract. In the experiments on mature female rats after removed gonad the features of cholinergic regulation of heart using substitutive endocrinotherapy for correction of the development of necrotizing process, modeled by intramuscular injection of adrenalin were studied. The intensity of bradycardia at the electric stimulation of vagus nerve, intensity and duration of bradycardia at intravenous injection of acetylcholine were analyzed. Ovariectomy decreases the sensitiveness of cholinoreceptors and changes the dynamics of adaptation alteration of their sensitiveness in the heart in case of myocardium damage with adrenalin. The substitutive endocrinotherapy of hexestrole does not promote the renewal of sensitiveness of the heart to exogenous acetylcholine and irritation of vagus nerve, does not provide similar to the individuals with preserved gonads adaptation alteration of cholinoreactivity of the heart in the conditions of necrotizing damage. The substitutive endocrinotherapy of hexestrole and progesterone renews cholinoreactivity of the myocardium at the level of pre- and postsynaptic cholinoreceptors that provides similar to the animals with preserved gonads dynamics of sensitiveness of sinus node to exogenous acetylcholine and irritation of nervus vagus in the development of necrotizing process in myocardium.

Key words: necrosis of myocardium, cholinoreceptors, gonadectomy, replacement hormone therapy, female.

I. Ya. Horbachevsky State Medical University (Ternopil)

Clin. and experim. pathol.- 2010.- Vol.9, №1 (31).-P.88-91.

Надійшла до редакції 25.02.2010
Рецензент – проф. В. Ф. Мислицький
© М. Р. Хара, В. Є. Пелих, 2010

УДК 616-005.1-08:616-008.92

В. І. Швець
В. А. Дорошко
В. Я. Трутяк
С. І. Анохіна

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

ВПЛИВ УМОВ ВОДНОЇ ДЕПРИВАЦІЇ НА АГРЕГАТНИЙ СТАН КРОВІ ПРИ ДІЇ ГОРМОНІВ ВОДНО-СОЛЬОВОГО ОБМІНУ

Ключові слова: *депривація, гемостаз, фібриноліз, регуляція*

Резюме. *Дослідження проведені з метою з'ясування ролі вазопресину, альдостерону та ренін-ангіотензинової системи в регуляції агрегатного стану крові в білих щурів в умовах водної депривації. Установлено, що через 48 год. водної депривації у щурів зменшується інтенсивність генерації тромбіну по внутрішньому шляху утворення протромбіназного 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-годинного 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 надниркові залози, нирки, головний мозок, серце, клітини гладенької мускулатури і симпатичну нервову систему. На даному рівні він бере участь у процесах 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 кров'яний тиск, секрецію альдостерону і реабсорбцію іонів натрію. Останніми роками стало відомо, 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 у білих щурів за умов 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 силіконованим шприцом. Кров стабілізували цитратом натрію, послідовно центрифугували при 1000 та 3000 об/хв., відокремлювали плазму від еритроцитів.

Оцінку стану гормональних систем регуляції водно-сольового обміну проводили на підставі радіоімунного визначення в плазмі крові активності реніну (CIS International, Франція), концентрацій альдостерону (CIS International, Франція), вазопресину (Buhlmann Lab. AG., Швейцарія) і α-передсердного натрійуретичного пептиду (Alpha Rat Atrial Natriuretic Polipeptide, Peninsula Lab. Inc., США).

Стан тромбоцитарної ланки первинного гемостазу аналізували за відсотком адгезивних тромбоцитів [4] та індексом їх спонтанної агрегації. 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", Украина): при інкубації азофібрину в присутності активаторів та інгібіторів фібринолізу,

© В. І. Швець, В. А. Дорошко, В. Я. Трутяк, С. І. Анохіна, 2010

які містяться в плазмі крові, утворюється плазмін. Інтенсивність фібринолізу оцінюється за ступенем забарвлення розчину в лужному середовищі (спектрофотометр "СФ-46") в присутності е-амінокапронової кислоти (неферментативний фібринолиз) 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 раза, однак не впливала на показники протромбінового часу. Отже, на тлі зневоднення організму тварин зменшується інтенсивність генерації тромбіну за внутрішнім шляхом утворення протромбіназного 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 її прокоагуляційного і підвищення фібринолітичного потенціалу. Для визначення у зазначених процесах ролі гормонів, що регулюють водно-сольовий обмін, 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, вірогідних змін не зазнавав 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 другий – антидіуретична система [2].

Кореляційний аналіз виявив у контрольних тварин лише один зв'язок на міжсистемному рівні – концентрація в плазмі крові вазопресину була позитивно взаємозв'язаною з активністю реніну плазми: АДГ – АРП: r = 0,685; n=24; p<0,001 (рівняння лінійної регресії y = 0,3703+0,6545x) [К1]. На рівні внутрішньосистемної взаємодії також встановлена одна позитивна кореляційна залежність – між показниками, що характеризують функціональну активність

Таблиця

Зміни параметрів гемостазу і гормональної регуляції водно-сольового обміну в умовах водної депривації (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 p<0,001
Ферментативна фібринолітична активність, мкг азофібрину/1мл за 1 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 вірогідності різниць показників відносно контролю; n – число спостережень.

тромбоцитів: ВАТ – ІСАТ: r = 0,962; n=24; p<0,001 (рівняння лінійної регресії y = 0,2906+19,57x) [К2].

В умовах депривації кількість кореляційних зв'язків зростала, з'явилася кореляція між параметрами фібринолізу та показниками гормональної регуляції водно-сольового обміну: АДГ – ФФА: r = 0,948; n=22; p<0,001 (рівняння лінійної регресії y = 0,3471+1,51x) [Д1]. Отже, рівень вазопресину крові при зневодненні організму з високою силою позитивно корелює з інтенсивністю ферментативного плазмового фібринолізу. Решта кореляційних зв'язків виявлені всередині системи гемостазу: ВАТ – ІСАТ: r = 0,996; n=22; p<0,001 (рівняння лінійної регресії y = 5,6+7,61x) [Д2], ВАТ – АПТЧ: r = -0,585; n=22; p<0,01 (рівняння лінійної регресії y = -4,295+38,89x) [Д3], ІСАТ – АПТЧ: r = -0,567; n=22; p<0,01 (рівняння лінійної регресії y = -0,7399+44,2x) [Д4]. Наявність негативної кореляційної залежності між показниками функціональної активності тромбоцитів і активованим парціальним тромбопластиновим часом (Д3, Д4) може свідчити про те, що в умовах депривації інтенсивність утворення тромбіну за внутрішнім шляхом згортання крові цілком залежить від стану тромбоцитарної ланки первинного гемостазу.

Висновки

1. В умовах 48-годинної водної депривації зменшується інтенсивність генерації тромбіну за внутрішнім шляхом утворення протромбіназного комплексу, 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 (вазопрессин) і антинатрійуретичних систем (ренін-ангіотензин-альдостеронова система).

3. Рівень вазопресину крові при 48-годинному зневодненні організму з високою силою позитивно корелює з інтенсивністю ферментативного плазмового фібринолізу.

Перспективи подальших досліджень

Перспективним видається вивчення взаємозв'язку між механізмами взаємодії систем регуляції агрегатного стану крові та водно-сольового обміну.

Література. 1.*Гланц С.* Медико-биологическая статистика / С.Гланц//– М.: Практика, 1999. – 459 с. 2. *Гормоны* и почки / Под. ред. П.А. Филлипс, С.И. Джонсон. – пер. с англ.. – М.: Наука, 2000. – 98 с. 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.14.03.05 / 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 // Физиологический журнал. – 1980. – Т. 26, № 2. – С.282-283. 5. *In vivo* effect of losartan on platelet aggregation in patients with hypertension /[R.Akdemir, H. Ozhan, M. Yazici et al] // Heart Vessels. – 2004. – Vol. 19. – P.167-171. 6. *Amano S* Angiotensin II stimulates platelet-derived growth factor-B gene expression in cultured retinal pericytes through intracellular reactive oxygen species gent ration / [S. Amano , S Yamagishi., Y. Inagaki, T. Okamoto] // 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/ Castro-Chaves P., Leite-Moreira A.F // Rev.Port.Cardiol. 2004. – Vol. 23, Suppl 2.– P.1161-1177. 9. *Chlopicki S.* Antiplatelet action of losartan involves TXA2 receptor antagonism but not TXA2 synthase inhibition/ S.Chlopicki // J. Physiol. Pharmacol. – 2000. – Vol. 51. – P.715-722.

ВЛИЯНИЕ УСЛОВИЙ ВОДНОЙ ДЕПРИВАЦИИ НА АГРЕГАТНОЕ СОСТОЯНИЕ КРОВИ ПРИ ДЕЙСТВИИ ГОРМОНОВ ВОДНО-СОЛЕВОГО ОБМЕНА

В. И. Швець, В. А. Дорошко, В. Я. Трутяк, С. И. Анохина

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 то же 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: депривация, гемостаз, фибринолиз, регуляция

INFLUENCE OF TERMS OF WATER DEPRIVATION ON THE AGGREGATE BLOOD STATE OF HORMONES WATER-SALT EXCHANGE

V. I. Shvets, V. A. Doroshko, V. Ja. Trutiak, S. I. Anokhina

Abstract. The research has been carried out to elucidate the role of vasopressin, aldosterone and renin-angiotensin system in regulation of aggregate blood state in white rats under conditions of water deprivation.It has been established that in 48 hours of water deprivation the intensity of thrombin generation decreases in accordance with the internal way of the formation of the prothrombinase complex, whereas the external mechanisms of blood clotting remain constant. Simultaneonsly, there occurs an inhibition of the functional activity of thrombocytes. In response to exsiccosis during 48 hours 100% water deprivation there occurs a simultaneous activation of antidiuretic (vasopressin) and antidiuretic systems (renin-angiotensin-aldosterone system). The level of blood vasopressin in case of 48 hours exciccosis with high power positively correlates with the intencity of enzymatic plasma fibrinolysis.

Key words: deprivation, hemostasis, fibrinolysis, regulation.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2010.- Vol.9, №1 (31).-P.92-94.

Надійшла до редакції 25.02.2010
Рецензент – проф. Ю. Є. Роговий
© В. І. Швець, В. А. Дорошко, В. Я. Трутяк, С. І. Анохіна, 2010

УДК 618:15–002:616.992.282]:612.017.1–07

Н. Д. Яковичук
І. Й. Сидорчук
В. Б. Дриндак

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

ПОРІВНЯЛЬНИЙ КІЛЬКІСНИЙ АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ СТАНУ СИСТЕМНОГО ІМУНІТЕТУ В ЖІНОК, ХВОРИХ НА КАНДИДОЗНИЙ ТА БАКТЕРІАЛЬНИЙ ВАГІНІТ

Ключові слова: *кандидозний вагініт, бактеріальний вагініт, імунітет.*

Резюме. *Вивчено стан клітинної, гуморальної ланок системного імунітету, неспецифічної ефекторної системи протиінфекційного захисту, а також концентрації окремих прозапальних цитокінів у жінок, хворих на кандидозний та бактеріальний вагініт. У результаті проведення порівняльного аналізу одержаних результатів встановлено, що специфічна імунна відповідь залежить від збудника запального процесу.*

Вступ

За даними різних авторів кандидозний вагініт - хвороба сучасної цивілізації. Захворювання на кандидоз в останнє десятиліття зросло більше ніж у 2 рази, що становить 15–45% серед всіх випадків інфекційної патології сечостатевої системи [1,4,11]. Відомо, що дріжджоподібні гриби роду Candida можуть входити до складу нормальної мікрофлори вагіни та під дією різних провокуючих чинників (застосування оральної контрацепції, нераціональної антибіотикотерапії, кандидозної інфекції в статевих партнерів, змін механізмів імунітету, цукрового діабету та ін.) сприяють порушенню мікроекології організму [3,9,10,11], що призводить до розмноження умовно патогенних мікроорганізмів на тлі зменшення (або зникнення) облігатної мікрофлори.

Визначити справжню причину бактеріального вагініту, практично неможливо, оскільки в третини жінок це захворювання перебігає безсимптомно, але у 2-6 разів збільшує ризик розвитку таких ускладнень як невиношування вагітності, хоріоамніоніт, передчасні пологи, внутрішньоутробне інфікування плоду, післяпологовий ендометрит, ускладнення після викиднів, дисплазію шийки матки, а також як бактеріальний вагініт є кофактором розвитку папіломовірусної інфекції [2,3,6].

Тому, в останні роки при профілактиці та лікуванні кольпіту в жінок лікарі акушер-гінекологи часто призначають імунокорегуючі препарати [3,6,8].

Мета дослідження

Визначити зміни в ефекторній неспецифічній системі протиінфекційного захисту та у специфічному імунному захисті, з метою імунологічної діагностики та імунореабілітації пацієнток, хворих на кандидозний та бактеріальний вагініт.

Матеріал і методи

Оскільки, провідними збудниками вагініту в жінок є бактерії, що належить до різних таксономічних груп, а також дріжджоподібні гриби роду Candida, нами виділено 2 групи жінок, хворих на бактеріальний та кандидозний вагініт. Першим етапом було вивчення показників клітинної та гуморальної ланки системи протиінфекційного захисту, а також концентрації окремих про- та протизапальних цитокінів у жінок, хворих на кандидозний вагініт, де провідним збудником є дріжджоподібні гриби роду Candida, а бактеріальні та інші мікроорганізми супроводжували (перша група, 57 жінок) та у жінок, хворих на бактеріальний вагініт, де провідними збудниками були патогенні (гонококи) та умовно патогенні аеробні та анаеробні бактерії, що належали до 17 таксономічних груп (друга група, 46 жінок).

Для вирішення поставленої мети використані та проведені сучасні загальноклінічні методи дослідження [1,5,7,8,9].

Обговорення результатів дослідження

Нами встановлено, що провідний збудник вагініту (дріжджоподібні гриби роду Candida та бактерії, що належать до різних таксономічних груп) впливає на видовий склад та популяційний рівень мікрофлори вмісту порожнини товстої кишки. Крім того, відомо, що форма та сила специфічної імунної відповіді залежить від збудника запального процесу. Тому для порівняння змін в ефекторній неспецифічній системі протиінфекційного захисту, а також у специфічному імунному захисті, які можна використати для імунологічної діагностики та формування терапії (імунореабілітації) пацієнтів, що хворіють на кандидозний та бактеріальний вагініт, нами проведено порівняльний аналіз одержаних результатів показників імунологічного захисту жінок, хворих на кандидозний та бактеріальний вагініт.

Показники клітинної провідної ланки системного імунітету в жінок, хворих на кандидозний та бактеріальний вагініт, наведені в табл. 1.

© Н. Д. Яковичук, І. Й. Сидорчук, В. Б. Дриндак, 2010

Таблиця 1

Показники клітинної ланки системного імунітету в жінок, хворих на кандидозний та бактеріальний вагініт (M±m)

Показники	Одиниця виміру	Жінки, хворі на:		P
		Кандидозний вагініт (n=57)	Бактеріальний вагініт (n=29)	
T-CD $^{3+}$	%	59,5 ± 1,10	51,5 ± 1,10	< 0,01
T-CD $^{4+}$	%	29,4 ± 1,10	34,5 ± 1,20	< 0,05
T-CD $^{8+}$	%	31,9 ± 1,50	21,1 ± 1,10	< 0,01
Імунорегуляторний індекс		0,9 ± 0,20	1,6 ± 0,10	< 0,05
РБТЛ з ФГА	%	36,3 ± 3,10	49,6 ± 4,20	< 0,05

Таблиця 2

Показники гуморальної ланки системи імунітету в жінок, хворих на кандидозний та бактеріальний вагініт (M±m)

Показники	Одиниця виміру	Жінки, хворі на:		P
		Кандидозний вагініт (n=46)	Бактеріальний вагініт (n=46)	
B-CD $^{22+}$-лімфоцити	%	22,3 ± 1,6	25,4 ± 2,1	> 0,05
Концентрація Ig M	г/л	1,93 ± 0,06	4,31 ± 0,07	< 0,001
Концентрація Ig G	г/л	16,4 ± 0,27	23,1 ± 0,47	< 0,001
Концентрація Ig A-сироваткового	г/л	4,1 ± 0,07	5,1 ± 0,13	< 0,01
IgM + IgG + IgA/B-CD $^{22+}$- лімфоцити		0,9 ± 0,13	1,2 ± 0,12	> 0,05
IgM/B CD $^{22+}$-лімфоцити		0,08 ± 0,01	0,17 ± 0,02	< 0,05
IgG/B CD $^{22+}$- лімфоцити		0,69 ± 0,10	0,9 ± 0,12	> 0,05
IgA/B CD $^{22+}$- лімфоцити		0,17 ± 0,04	0,2 ± 0,04	> 0,05
Циркулюючі імунні комплекси	ум. од.	117,4 ± 3,6	137,0 ± 8,7	< 0,05

Одержані та наведені в табл. 1 результати вивчення провідних показників Т-системи імунітету показують, що при кандидозному вагініті зростає відносна кількість загального пулу Т-лімфоцитів (T-CD $^{3+}$) на 15,5% та цитолітичних лімфоцитів (T-CD $^{8+}$), що здійснюють кілінгову функцію у клітинній імунній відповіді, на 51,2%. Зростання відносної кількості Т-лімфоцитів та T-CD $^{8+}$-лімфоцитів засвідчує, що в жінок, хворих на кандидозний вагініт, формується, переважно, клітинна імунна відповідь, при якій ефекторними клітинами виступають T-CD $^{8+}$- лімфоцити.

Крім того, у жінок, хворих на кандидозний вагініт, виявляється зменшення на 17,3% відносної кількості T-CD $^{4+}$-лімфоцитів у порівнянні з жінками, хворими на бактеріальний вагініт, а також зменшення потенційної здатності до проліферації Т-лімфоцитів – на 36,7% та імунорегуляторного індексу – на 77,2%.

Таким чином, у жінок, хворих на кандидозний вагініт, провідним збудником якого є дріжджоподібні гриби роду Candida, має місце зростання відносної кількості загальної пулу Т-лімфоцитів за рахунок збільшення відносної кількості цитолітичних лімфоцитів. З нашої точки зору, кандидозна інфекція в організмі жінок інгібує процеси розпізнання (зменшення відносної кількості T-CD^{4+}-лімфоцитів), проліферацію Т-лімфоцитів, а також порушує процеси автономної саморегуляції у системі імунітету. Останнє зумовлено значним зниженням показника імунорегуляторного індексу.

Разом з тим, у жінок, хворих на бактеріальний вагініт, збільшується відносна кількість T-CD $^{4+}$-лімфоцитів на 17,3% та потенційна здатність до проліферації Т-лімфоцитів на 36,7%. Провідні збудники бактеріального вагініту – патогенні та умовно патогенні бактерії різних таксономічних груп не впливають або впливають несуттєво на автономну саморегуляцію імунної відповіді. Вони сприяють зменшенню на 15,5% відносної кількості загального пулу Т-лімфоцитів за рахунок зниження на 51,2% цитолітичних лімфоцитів.

Перераховане вище засвідчує, що в жінок, хворих на кандидозний вагініт, у порівнянні з жінками, хворими на бактеріальний вагініт, у перших сформована переважно клітинна імунна відповідь, а у другій групі переважає гуморальна імунна відповідь, що викладено нижче.

Результати вивчення основних показників гуморальної ланки системи імунітету в жінок, хворих на кандидозний та бактеріальний вагініт, наведені в табл. 2.

Одержані та наведені в табл. 2 результати вивчення провідних показників гуморальної ланки системи імунітету у жінок, хворих на кандидозний та бактеріальний вагініт, засвідчують про більш виражену гуморальну імунну відповідь у жінок, хворих на бактеріальний вагініт, ніж у пацієнтів з кандидозним вагінітом.

У жінок, хворих на бактеріальний вагініт, формується переважно гуморальна відповідь. При цьому змінюються всі показники, що характеризують не тільки кількісні показники В-лімфоцитів (збільшення відносної кількості на 13,9%), а також і функціональні ознаки В-системи імунітету та

Таблиця 3

Показники неспецифічної ефекторної системи протиінфекційного захисту організму жінок, хворих на кандидозний та бактеріальний вагініт (M±m)

Показники	Одиниця виміру	Жінки, хворі на:		P
		Кандидозний вагініт (n=46)	Бактеріальний вагініт (n=37)	
О-лімфоцити	%	16,2 ± 1,4	23,1 ± 0,3	< ,05
Природні кілери (Nk) CD^{16+}	%	15,6 ± 0,7	15,8 ± 0,7	> 0,05
Фагоцитарна активність	%	62,1 ± 1,7	79,1 ± 2,7	< 0,01
Фагоцитарний показник		4,1 ± 0,2	4,09 ± 0,10	> 0,05
НСТ – тест спонтанний	%	8,7 ± 0,4	10,1 ± 0,3	< 0,05
НСТ – тест стимульований	%	22,7 ± 0,8	26,7 ± 0,9	< 0,05
Резерв бактерицидної активності фагоцитуючих клітин	%	14,0 ± 0,7	16,6 ± 0,6	< 0,05
Титр системи комплементу	мл	0,08 ± 0,01	0,07 ± 0,01	> 0,05
Титр природних антитіл	Сгп	4,01 ± 0,2	4,8 ± 0,2	< 0,05

функціональної адекватності гуморальної імунної відповіді на антигени патогенних та умовно патогенних бактерій, а саме спостерігається зростання циркулюючих імунних комплексів на 16,7%.

Порівнюючи показники гуморальної імунної відповіді в жінок, хворих на бактеріальний та кандидозний вагініт, можна припустити, що дріжджоподібні гриби роду Candida, якщо вони виступають як провідний збудник, пригнічують гуморальну імунну відповідь, а патогенні та умовно патогенні бактерії навпаки стимулюють ефективну гуморальну імунну відповідь.

Таким чином, у жінок, хворих на бактеріальний та кандидозний вагініт, формується переважно гуморальна імунна відповідь, а у жінок, хворих на кандидозний вагініт, формується переважно клітинна імунна відповідь.

Результати вивчення показників неспецифічної ефекторної системи протиінфекційного захисту організму жінок, хворих на кандидозний та бактеріальний вагініт, наведені в табл. 3.

Розглядаючи основні показники неспецифічної ефекторної системи протиінфекційного захисту в жінок, хворих на кандидозний та бактеріальний вагініт, можна заключити, що в жінок, хворих на кандидозний вагініт, усі показники знижені порівняно з такими в жінок, хворих на бактеріальний вагініт.

У жінок, хворих на кандидозний вагініт, знижена відносна кількість О-лімфоцитів - на 42,6%, фагоцитарна активність поліморфноядерних лейкоцитів - на 27,4%, бактерицидна активність фагоцитуючих клітин - на 16,1%, потенційна здатність нейтрофільних лейкоцитів до бактеріцидної активності - на 17,6%, резерв бактерицидної активності поліморфноядерних лейкоцитів - на 18,6%, а також титр природних антитіл на 19,7%.

Наведені результати засвідчують, що дріжджоподібні гриби роду Candida, які персистують на слизовій оболонці вагіни у високому (>3,0 lgКУО/г) популяційному рівні, призводить до зниження основних показників неспецифічної ефекторної системи протиінфекційного захисту, тобто до імунодефіцитного стану. Майже всі перераховані в табл. 3 показники неспецифічного протиінфекційного захисту в жінок, хворих на бактеріальний вагініт, вищі від таких, що виявляються в жінок, хворих на кандидозний вагініт. Все це засвідчує про зниження неспецифічного протиінфекційного захисту в жінок, хворих на кандидозний вагініт.

Таким чином, у жінок, хворих на кандидозний вагініт, спостерігається значне зниження основних показників неспецифічного протиінфекційного захисту, що потребує додаткового призначення засобів та проведення заходів, які стимулюють фагоцитарну функцію поліморфноядерних лейкоцитів та активують систему комплементу.

Визначені в жінок, хворих на кандидозний та бактеріальний вагініти, зміни показників клітинної та гуморальної ланок системного імунітету, а також неспецифічної ефекторної системи протиінфекційного захисту можуть призвести до змін медіаторів імунокомпетентних клітин, що регулюють формування різних форм імунної відповіді. Результати вивчення концентрації протизапальних цитокінів у периферичній крові жінок, хворих на кандидозний та бактеріальний вагініт, наведені в табл. 4.

Концентрація IL-Iβ, ФНП-α та γ-інтерферону дещо відрізняється в жінок, хворих на кандидозний та бактеріальний вагініти, але ця різниця статистично не вірогідна. У даному випадку можливо говорити про збільшення на 7,7% IL-Iβ у жінок, хворих на кандидозний вагініт, тільки як можливу тенденцію до збільшення. Зменшення в крові ФНП-α на 19,9% і γ-інтерферону на 22,3% також характеризується як тенденція. Разом з тим, у периферійній крові жінок, хворих на кандидозний вагініт, виявляється значна (на 79,6%) концентрація інтерлейкіну-2, що можна пояснити його стимулюючою дією на проліферацію та диференціацію Т-лімфоцитів, активацію клітинної ланки системи імунітету, відносна кількість яких зростає. Зростання концентрації IL-6 у жінок, хворих на

Таблиця 4

Концентрація окремих протизапальних цитокінів у периферичній крові жінок, хворих на кандидозний та бактеріальний вагініт (M±m)

Цитокіни	Одиниця виміру	Жінки, хворі на:		P
		Кандидозний вагініт (n=9)	Бактеріальний вагініт (n=9)	
Інтерлейкін I-β (IL-Iβ)	кг/мл	77,9 ± 6,1	72,3 ± 6,9	< 0,05
Інтерлейкін–2 (IL-2)	кг/мл	164,7 ± 10,1	91,7 ± 7,1	< 0,01
Інтерлейкін–6 (IL-6)	кг/мл	81,6 ± 7,1	147,9 ± 12,1	< 0,05
Фактор некрозу пухлин-α (ФНП-α)	кг/мл	47,3 ± 4,1	56,7 ± 4,7	> 0,05
Інтерферон–гама (іФН-γ)	кг/мл	58,3 ± 5,1	71,3 ± 5,2	> 0,05

бактеріальний вагініт, очевидно зумовлена тим, що в цих пацієнток посилена проліферація В-лімфоцитів, що проявляється у формуванні переважно гуморальної імунної відповіді.

Висновки

1. При кандидозному вагініті у жінок формується переважно клітинна імунна відповідь, а у хворих на бактеріальний вагініт, перевагу має формування гуморальної імунної відповіді.

2. У жінок, хворих на кандидозний вагініт, процес запалення формується на тлі послаблення факторів та механізмів неспецифічного протиінфекційного захисту.

3. У жінок, хворих на бактеріальний вагініт, перевагу має інтерлейкін-6 (IL-6), який активує В-лімфоцити, що призводить до посилення гуморальної відповіді, а в жінок хворих на кандидозний вагініт, переважає концентрація IL-2, який підсилює клітинну імунну відповідь – цитотоксичну дію Т-CD $^{8+}$-лімфоцитів та інших кілерних клітин.

Отже, отримані дані свідчать про відмінність у формуванні імунної відповіді у жінок, хворих на кандидозний та бактеріальний вагініт відповідно до даних результатів, рекомендовано, застосування в комплексній терапії цих захворювань профілактичні імуномодулюючі препарати, що будуть посилювати проліферативну функцію лімфоцитів.

Перспективи подальших досліджень

Перспективою подальших досліджень є вивчення показників специфічної та неспецифічної ланок імунітету у жінок, хворих на кандидозний та бактеріальний вагіноз за умов застосування імунокорегувальних засобів.

Література. 1. *Боднарюк Н.Д.* Стан системного імунітету в жінок, хворих на кандидозний вагініт / *Н.Д. Боднарюк, І.Й. Сидорчук* // Клінічна та експериментальна патологія. – 2004. – Т. 3, № 1. – С. 12 – 15. 2. *Воронова О.А.* Научные подходы к изучению качества жизни больных урогенитальными инфекциями / *О.А. Воронова, Н.М. Герасимова* // Вестн. дерматол. и венерол. - 2009. - № 2. – С. 20 – 24. 3. *Молочкова В.А.* Инфекции, передаваемые половым путем. Клиника, диагностика, лечение / *В.А. Молочкова, О.И. Иванова, В.В. Чеботарева.* – М.: Медицина, 2006. – 632 с. 4. *Ковалева Л.Н.* Тактика врача при урогенитальном кандидозе у женщин / *Л.Н. Ковалева, А.А. Симовских, А.А. Демский* // Здоровье женщины. – 2009. - № 3 (39). – С. – 30 – 33. 5. Медицинские лабораторные технологии. (в 2-х томах). – Том 2. – Справочник / Под редакцией проф. *А.И. Карпищенко.* – Санкт-Петербург: Интермедика, 2002. – 600 стр. с ил. 6. *Муслимова С.З.* Современные представления о бактериальном вагинозе / *С.З. Муслимова* // Рос. вест. акуш.-гинек. – 2008. – Т. 8, № 1. – С. 13 – 17. 7. *Бурместер Г.-Р.* Наглядная иммунология / *Г.-Р. Бурместер, А. Пецутто с участием Т. Улрихса и А. Айхера; [пер. с анг. Т. П. Мосоловой. Под ред. Л. В. Козлова]*. – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2007. – 320 с. – (Наглядная медицина). 8. *Медуницын Н.В.* Основы иммунопрофилактики и иммунотерапии инфекционных болезней : [учеб. пособие] / *Н.В. Медуницын, В.И. Покровский.* – М. : ГЭОТАР - Медиа, 2005 – 528 с. 9. *Рабсон А.* Основы медицинской иммунологии / *Рабсон А., Ройт А., Делвз П. ; / пер. с англ. Л.А. Певницкого.* – М. : Мир, 2006. – 320 с. 10. *Тихомиров А.Л.* рациональная терапия кандидозного и смешанных форм вульвовагинита / *А.Л. Тихомиров, Ч.Г Олейник* // Здоровье женщины. – 2009. - № 1 (37). – С. – 80 – 83. 11. *Goswami D.* Pattern of Candida species isolated from patients with diabetes mellitus and vulvovaginal candidialis and their response to single dose oral fluconazole therapy / *D. Goswami, R. Goswami, U. Banerjee* [et al.] // J Infect. – 2006. - № 52.- P. 111 – 117.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СОСТОЯНИЯ СИСТЕМНОГО ИММУНИТЕТА У ЖЕНЩИН, БОЛЬНЫХ КАНДИДОЗНЫМ И БАКТЕРИАЛЬНЫМ ВАГИНИТОМ

Н. Д. Яковичук, И. Й. Сидорчук, В. Б. Дрындак

Резюме. Изучено состояние клеточного, гуморального звена системного иммунитета, неспецифичной эффекторной системы антиинфекционной защиты, а также концентрации отдельных провоспалительных цитокинов у женщин, больных на кандидозный и бактериальный вагиниты. В результате проведенного анализа полученных результатов установлено, что специфический иммунный ответ зависит от возбудителя воспалительного процесса.

Ключевые слова: кандидозный вагинит, бактериальный вагинит, иммунитет.

A COMPARATIVE QUANTITATIVE ANALYSIS OF THE INDICES OF THE STATE OF SYSTEMIC IMMUNITY IN WOMEN, SUFFERING FROM CANDIDAL AND BACTERIAL VAGINITES

N. D. Yakovychuk, I. Y. Sydorchuk, V. B. Dryndak

Abstract. The authors have studied the state of the cellular, humoral components of systemic immunity, the nonspecific effector system of anti-infectious protection, as well as the concentration of individual proinflammatory cytokines in women afflicted with candidal and bacterial vaginites. It has been established that a specific immune response depends on the causative agent of the inflammatory process and a comparative analysis of the obtained findings has been carried out.

Key words: candidal vaginitis, bacterial vaginitis, immunity

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2010.- Vol.9, №1 (31).-P.95-98.

Надійшла до редакції 25.02.2010
Рецензент – доц. С. П. Польова
© Н. Д. Яковичук, І. Й. Сидорчук, В. Б. Дриндак, 2010

УДК 617.7 – 02:575

О. Д. Рудковська

Буковинський державний медичний університет, м.Чернівці

ГЕНЕТИЧНІ ОСНОВИ ЕТІОПАТОГЕНЕЗУ ОЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Ключові слова: *слабкість акомодації, компенсаторні реакції, генетика ока.*

Резюме. *На основі аналітичного дослідження зроблено припущення, що більшість очних нозологій перебігають однотипно і тригерний механізм, який запускає захворювання в оці – може бути один і той же. Можливо, це зумовлена генетично особливість будови ока, яка викликає слабкість акомодації. Для розробки цієї концепції необхідні багато центрові рандомізовані дослідження в галузі генетики, анатомії, патофізіології, медичної статистики очної патології.*

Інвалідність по зору внаслідок більшості очних захворювань за останні десятиріччя не зменшується, не зважаючи на прогресивні технології у діагностиці та лікуванні. Це свідчення неповних знань про невідомі генетичні чинники в етіопатогенезі очних захворювань.

Великий російський вчений М.В.Ломоносов сказав: „Природа проста и не роскошествует причинами". На нашу думку, основна причина розвитку глаукоми, ретинопатії, вікової макулодистрофії, міопії, катаракти і увертів – генетично зумовлена слабкість акомодації. Вказані захворювання розвиваються в анатомічно неблагополучних очах з „тісним" переднім сегментом. У таких очах у певний період життя відстань між циліарним тілом і екватором кришталика стає менше такої, що забезпечує адекватну взаємодію між кришталиком і циліарним м'язом у процесі акомодації. Циннові зв'язки починають дещо провисати, м'яз частково працює без навантаження [13, 14, 15, 16]. Для того, щоб підвищити ефективність роботи акомодаційного апарату, організм може скористатися декількома шляхами. Це – підвищення кровопостачання циліарного тіла (офтальмогіпертензія), ішемізація переднього відрізку ока і розтягнення очного яблука (глаукома, міопія), помутніння оптичних середовищ ока і виникнення патології сітківки (катаракта, увеїти, ретинопатії). Підвищення продуктивності роботи циліарного м'яза; збільшення відстані між циліарним тілом і кришталиком; зниження гостроти зору – все це шляхи створення комфортних умов для роботи акомодаційного апарату. Природа передбачила декілька варіантів „допомоги" акомодаційному апарату, тому що в процесі еволюції здатність ока швидко орієнтуватись у просторі (тобто бачити рівновіддалені предмети) мала вирішальну роль у виживанні людини як виду [10].

Генетичні механізми всіх цих захворювань спрацьовують однаково – порушення перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантного захисту. Вільні радикали індукують патофізіологічні ефекти, які призводять до розвитку глаукоми, міопії, катаракти, увеїтів, ретинопатії, вікової макулодистрофії [1].

Всі ці захворювання в початковій стадії є компенсаторними реакціями на слабкість акомодації, зумовлену генетично. Потім у частини хворих настають незворотні зміни, які призводять до сліпоти. Ось що говорить статистика. Загальнобіологічні закони такі, що приблизно 2/3 людей, які захворіли якоюсь нозологією, одужують або процес стабілізується („м'який перебіг"), у 1/3 хворих процес переходить у хронічну, рецидивуючу стадію („злоякісний перебіг") [16].

Так, наприклад, американськими офтальмологами встановлено, що серед хворих з нормотензивною глаукомою, які не одержували лікування, прогресування захворювання відмічається тільки у 1/3 пацієнтів [5].

При тривалому спостереженні за перебігом офтальмогіпертензії тільки у 1/3 пацієнтів виникали клінічні прояви глаукоми [5].

Серед хворих на глаукому тільки 1/3 попадає в порочне коло і сліпне.

Ті самі тенденції спостерігаються і у людей з іншими очними захворюваннями. Так, повне одужання спостерігається у 2/3 хворих на увеїт, а у 1/3 пацієнтів формується порочне коло і виникають рецидиви захворювання із серйозними ускладненнями, які ведуть до сліпоти та інвалідності по зору [6, 7, 14].

За даними Н.О.Пучківської [12], при тривалому спостереженні за пацієнтами з віковою катарактою у 1/3 виникають покази до оперативного лікування, а у 2/3 – процес стабілізується.

При міопії у 70% хворих (приблизно 2/3) процес стабілізується в межах 3.0 дптр. Така рефракція оптимальна для роботи на близькій відстані („плата за цивілізацію"). Решта хворих (приблизно 1/3) мають міопію середнього і високого ступеня, що потребує спеціальної корекції і лікування.

© О. Д. Рудковська, 2010

Візьмемо на себе сміливість висловити думку, що й оклюзійні процеси в сітківці і зоровому нерві – генетично зумовлені захворювання, які підлягають тим самим біологічним законам. Можна передбачити, що в основі їх виникнення так само лежить слабкість акомодації.

Візьмемо для прикладу тромбоз центральної вени сітківки (ЦВС). Патогенез тромбозу ЦВС залишається до кінця не з'ясованим [3]. Тільки у 2–3% хворих зі змінами очного дна на тлі гіпертонії і атеросклерозу діагностуються тромбози вен сітківки. Отже, гіпертонія і атеросклероз самостійно не зумовлюють розвиток судинних катастроф органа зору [17].

Подивимось на статистику.

У 67% випадків (2/3) – виникає тромбоз гілки ЦВС, в 33% випадків (1/3) – тромбоз ЦВС [8]; 2/3 випадків оклюзії ЦВС – неішемічні, 1/3 випадків оклюзії ЦВС – ішемічні [9].

Цікаві спостереження і при передній ішемічній нейрооптикопатії: однобічне ураження ДЗН – у 2/3 хворих, двобічне ураження ДЗН – у 1/3 хворих [8].

Неврит зорового нерва при розсіяному склерозі – до 1/3 випадків [2].

Ендоваскулярна хірургія, можливо, забезпечить ефективне лікування судинних захворювань сітківки. Доктор Вайсс добився відновлення кровотоку у 2/3 прооперованих очей [4]. Крім того, рекомендовано при рубеозі райдужки використовувати мідріатики, а це прямий вплив на акомодаційну систему ока.

Навіть у розвитку алергії очей суттєву роль виконують генетичні чинники. У 65% пацієнтів (приблизно 2/3), які носять контактні лінзи – обов'язково коли-небудь буде алергічний кон'юнктивіт [11].

Висновок

Таким чином, однотипність перебігу більшості очних захворювань наштовхує на думку, що тригерний механізм, який запускає всі ці процеси, може бути один і той же – слабкість акомодації, зумовлена генетично.

Для підтвердження або спростування цієї концепції потрібні багатоцентрові рандомізовані дослідження в галузі генетики, анатомії, патофізіології, медичної статистики, очної патології.

Література. 1.*Акберова С.И.* Влияние парааминобензойной кислоты на продукцию интерлейкина – 6 у больных герпетическими кератитами / С.И. Акберова, Э.Б. Тазулахова, П.И.Мусаев Галбинур // Вестн. офтальмол. – 2006. – Т.122, №5.– С.23-26. 2.*Бабій Я.С.* Адекватний вибір діагностичних зображень при захворюваннях ока і орбіти / Я.С.Бабій, І.М.Болгова, В.В.Удовиченко // Променева діагностика, променева терапія. - 2004. – №1. – С.36-45. 3.*Белый Ю.А.* Интравитреальное декомпрессионное вмешательство в хирургическом лечении тромбоза центральной вены сетчатки / Ю.А. Белый, А.В.Терещенко, П.Л.Володин // Офтальмология. – 2006. – Т.3, №4. – С.41-45. 4.*Биндер С.П.* Эндоваскулярная хирургия, возможно, обеспечит эффективное лечение сосудистых заболеваний сетчатки / С.П.Биндер // Новое в офтальмологии. – 2007. - №2. – С.69-72. 5.*Волков В.В.* Глаукома при псевдонормальном давлении. Руководство для врачей / В.В.Волков. – М.: Медицина, 2001. – С.162, 173. 6.*Дудник Н.С.* Посттравматический увеит при проникающем повреждении склеры и цилиарного тела (клиника, диагностика, прогноз течения): автореф. дис. на соискание научн. степени канд.мед.наук: спец. 14.01.18 „Офтальмология" / Н.С.Дудник. – Челябинск: Урал.гос.мед. акад.дополн.образов., 2004. – 24 с. 7.*Катаргина Л.А.* Циклоспорин А в лечении эндогенных увеитов у детей и подростков / Л.А.Катаргина, О.С. Слепова, А.В. Старикова // Офтальмология. – 2006. – Т.3, №4. – С.66-71. 8.*Кацнельсон Л.А.* Сосудистые заболевания глаз / Л.А.Кацнельсон, Т.И.Форофонова, А.Я.Бунин. – М.: Медицина, 1990. – С.130, 218. 9.*Киселева Т.Н.* Значение цветового доплеровского картирования в диагностике окклюзионных поражений вен сетчатки / Т.Н.Киселева, О.П. Кошевая, М.В. Будзинская // Вестн.офтальмол. – 2006. – Т.122, №5. – С.4-7. 10.*Кошиц И.Н.* Развитие теории Гельмгольца по результатам исследований исполнительных механизмов аккомодации / И.Н.Кошиц, О.В.Светлова // Вестн. Рос. акад. мед.наук. – 2003. - №5. – С.3-9. 11.*Пухлик Б.М.* Аллергические конъюнктивиты. Актуальность проблемы для Украины / Б.М.Пухлик, Н.В.Левченко // Офтальмол. ж. – 2005. - №3. – С.50-58. 12.*Пучківська Н.О.* Актуальні питання патогенезу, діагностики та лікування сенільної катаракти / Н.О.Пучківська // Ж.акад.мед.наук України. – 1995. – Т.1, №2. – С.245-254. 13.*Рудковская О.Д.* Первичная открытоугольная глаукома, близорукость и возрастная катаракта. Что общего в этиопатогенезе? / О.Д. Рудковская // Окулист. – 2005. - №6. – С.19. 14.*Рудковська О.Д.* Роль акомодації в етіопатогенезі увеїтів / О.Д.Рудковська // Клін. та эксперим. патологія. – 2005. – Т.IV, №3. – С.107-109. 15.*Рудковская О.Д.* К вопросу об этиопатогенезе первичной открытоугольной глаукомы и близорукости / О.Д.Рудковская // Офтальмол. ж. – 2007. - №2. – С.76-78. 16.*Рудковская О.Д.* Офтальмогипертензия и глаукома: механизмы развития (теоретико-клиническое исследование) / О.Д.Рудковская, В.П.Пишак // Буков. мед. вісник. – 2010. – Т.14, №1. – С.142-146. 17.*Соболева И.А.* Роль реологических нарушений и перфузионного давления в развитии тромбозов центральной вены сетчатой оболочки / И.А.Соболева, М.М. Исам Аль Набрауи // Междунар. мед. ж. – 2005. – Т.11, №1. – С.60-62.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА ГЛАЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

О. Д. Рудковская

Резюме. На основании аналитического исследования высказано предположение, что большинство глазных нозологий протекают однотипно и триггерный механизм, запускающий заболевания в глазу – может быть один и тот же. Возможно, это обусловленная генетически особенность строения глаза, вызывающая слабость аккомодации. Для разработки этой концепции необходимы многоцентровые рандомизированные исследования в области генетики, анатомии, патофизиологии, медицинской статистики глазной патологии.

Ключевые слова: слабость аккомодации, компенсаторные реакции, генетика глаза.

GENETIC PRINCIPLES OF ETIOPATHOGENESIS OF EYE DISEASES

O. D. Rudkovska

Abstract. On the basis of an analytical research it has been suggested that the majority of eye nosologies proceed uniformly and the releaser, triggering off a disease in an eye, may be the same. It is, probably, a genetically conditioned characteristic of the ocular structure, inducing a weakness of accommodation. In order to elaborate this concept it is necessary to carry out multicentric randomized investigations in the field of genetics, anatomy, pathophysiology, medical statistics of ocular pathology.

Key words: reduced accommodation, compensatory reactions, ocular genetics.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2010.- Vol.9, №1 (31).-P.99-100.

Надійшла до редакції 25.02.2010
Рецензент – доц. І. В. Ластівка
© О. Д. Рудковська, 2010

УДК 616.718–001.5–073:340.6

І. Г. Савка

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО СТРУКТУРНУ ОРГАНІЗАЦІЮ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ТА ЇХ ПРИКЛАДНЕ ЗНАЧЕННЯ В СУДОВІЙ МЕДИЦИНІ

Ключові слова: *мінеральна речовина, органічна речовина, кісткова тканина.*

Резюме. *На основі аналізу даних наукової літератури розкрито сучасні рівні організації кісткової тканини, а також індивідуальні механічні та функціональні властивості кісток скелета людини при вирішенні судово-медичних експертних завдань.*

Кісткова тканина (КТ) за своїми морфологічними особливостями найбільш тривалий час зберігає ряд ідентифікаційних ознак, сліди травматичних ушкоджень, наслідки дій різних фізичних факторів. Вплив різноманітних чинників зовнішнього середовища, зумисне знищення слідів злочину часто призводять до того, що єдиним джерелом інформації та об'єктом судово-медичних досліджень є кістки скелета людини [1–4].

Окрім того, як вказують ряд дослідників, аналіз механізму виникнення перелому включає вивчення всіх його складових із урахуванням конструкції кістки, її внутрішньої структури та особливостей мікроархітектоніки [5–7].

Все це зумовлює постійний інтерес до КТ, як до об'єкту судово-медичних досліджень, а сучасні відомості про її будову на мікрорівні дозволять розширити уявлення про макро- та мікроструктурні особливості кісток, підвищити об'єктивність та обгрунтованість експертних висновків.

Кістка є живою тканиною, в якій постійно відбуваються процеси внутрішньої руйнації та відновлення структурних компонентів. Фізіологічні властивості кісток змінюються залежно від віку, діяльності залоз внутрішньої секреції, умов харчування, екологічної ситуації у місці проживання та інших факторів.

Як і більшість біологічних тканин, КТ складається із клітин та міжклітинної речовини. Міжклітинна речовина КТ складається із органічного матриксу – 25% (колагенові волокна та зв'язуюча речовина), неорганічного матриксу – 70% (мінеральні солі) та води (5%) [8–10].

Зв'язуюча (цементуюча) речовина, в основному, складається з кислих мукополісахаридів (хондроітинсульфат А, Б, кератосульфат). Включає вона також і значну кількість ШИК-позитивних речовин (полісахариди, глюкопротеїди, ліпіди, фосфоліпіди, білково-мукополісахаридні комплекси).

У міжклітинній речовині кісткової тканини є невеликі овальні порожнини, розмірами від 4х9 до 22х55 мкм, зв'язані між собою тоненькими канальцями. В них розташовані кісткові клітини. Розрізняють три види клітин КТ: остеобласти, остеоцити, остеокласти.

Остеобласти – це клітини, які формують кісткову тканину. Вони розташовуються на поверхні кістки, щільно прилягають до сусідніх клітин і приймають активну участь у контролі обміну електролітів, мінералізації КТ. Остеобласти підрозділяють на активні та, які знаходяться у спокої.

Активні остеобласти – це великі клітини кубічної або циліндричної форми діаметром 20–40 мкм, що покривають 2–8% поверхні кістки. Вони мають короткі мікроворсинки, базофільну цитоплазму та ексцентрично розташоване ядро з великою кількістю РНК. Основна функція активних остеобластів – синтез і секреція компонентів органічного матриксу кістки (колагенових і неколагенових білків), продукція матриксних міхурців, що приймають участь у мінералізації, цитокінів і факторів росту. В активних остеобластах синтетична діяльність може знижуватися і вони переходять у стан спокою, або на певній стадії розвитку стають ізольованими у міжклітинній речовині, втрачають здатність до розмноження і перетворюються в остеоцити. Період життя остеобластів людини складає до 8 тижнів, протягом яких вони збільшують остеоід на 0,5–1,5мм за день [8, 10, 11].

Остеобласти у стані спокою – це клітини, що знаходяться на поверхні КТ, формують своєрідний прошарок, який відіграє важливу роль у забезпеченні бар'єру кров-кістка, але у формуванні кістки участі не приймають. Ці клітини мають видовжену або сплощену форму, велику кількість цитоплазматичних відростків, що формують контакти з відростками інших остеоцитів.

Остеоцити – високодиференційовані клітини КТ, що походять від остеобластів, оточені мінералізованим кістковим матриксом і розташовуються в остеоцитарних лакунах, які заповнені колагеновими фібрилами. Вони менші у розмірах, містять меншу кількість органел синтетичного апарату, для них характерно велике ядерно-цитоплазматичне співвідношення.

У зрілому скелеті людини остеоцити складають 90%. Клітини мають витягнуту форму, розмір біля 15х45мкм, від їх тіл відходять довгі (50–60мкм) цитоплазматичні відростки, товщиною 5–6мкм, що розташовуються в канальцях та утво-

© І. Г. Савка, 2010

рюють анастомози із сусідніми клітинами. Основна функція остеоцитів – забезпечення обміну води, білків та іонів у КТ [12].

Біосинтетична активність остеобластів та остеоцитів залежать від величини і напрямку вектора навантаження та величини гормональних впливів. У зв'язку з цим КТ – це лабільна структура, яка інтенсивно змінюється протягом життя.

Остеокласти – високоспеціалізовані, міграційні, багатоядерні та поляризовані клітини, що несуть в собі необхідний арсенал лізосомальних ферментів. В результаті секреції їх літичних ензимів утворюються резорбційні бухти, розташовані під клітинами і проявляється головна функція остеокластів – резорбція повністю мінералізованої кістки.

Це клітини куполоподібної форми, розміром 150–180мкм, містять від 4 до 20 ядер і мають чітку диференціацію на 4 зони: гофрований край, світлу, везикулярну і базальну зони.

Колагенові волокна органічного матриксу міжклітинної речовини КТ складають від 84 до 96% загального вмісту органічних речовин, 2/3 з них складають гліцин, пролін, гідроксипролін. Поліпептидний ланцюг колагена (первинна структура) складається із 1000 амінокислот і має форму спіралі, що закручена вліво, утворюючи таким чином вторинну структуру. Три поліпептидні ланцюги, але закручені вже спірально вправо – складають третинну структуру у вигляді макромолекули тропоколагена, з молекулярною вагою близько 300 000, довжиною 2800 A^o і діаметром 14 A^o. Тропоколаген формує фібрили, в яких макромолекули тропоколагена одна відносно іншої зміщені по довжині на 1/4 внаслідок взаємодії функціональних груп поліпептидних ланцюгів. Це створює необхідні умови для кристалізації на них солей [11,13-15].

Неорганічний матрикс міжклітинної речовини КТ – це, в основному, різні солі кальцію. Так, свіжа кісткова тканина містить 60% $Ca_3(PO_4)_2$, 5,9% – $CaCO_3$ і 1,4% $Mg_3(PO_4)_2$. Кристали неорганічних речовин у кістці утворюють складний мінерал, який відноситься до класу апатитів. Встановлено, що це кристали гідроксиапатита із формулою $Ca_{10}(PO_4)_6(OH_2)$, які зв'язані певним чином із колагеном, причому довгі осі кристалів орієнтовані паралельно осям фібрил. Наявні вони також і всередині фібрил. Кристали гідроксиапатита мають гексагональну форму із розмірами у поперечнику 4,5х4,5 нм і довжиною 100 нм. На поверхні кристалів гідроксиапатиту адсорбовані у великій кількості іони, що приймають активну участь в обміні з іонами оточуючого середовища. Недостатність ряду мікроелементів (алюміній, кобальт, свинець, мідь, ванадій, стронцій, марганець) порушує процес дозрівання колагена та його просторову агрегацію, а також спотворює диференціювання остеобластів [16, 17].

Таким чином, з позиції біомеханіки кістка виглядає як природний композитний матеріал, де мінеральна частина забезпечує твердість та міцність, а органічна – пружність та в'язкість кісткової тканини.

Кістками, що сприймають основне опорне навантаження тіла людини є довгі трубчасті кістки нижніх кінцівок. У довгих трубчастих кістках розрізняють два види кісткової тканини: грубоволокнисту, яка у свою чергу поділяється на компактну та губчасту і пластинчасту. Основним елементом, що сприймає навантаження є саме компактна речовина КТ, утворена кістковими пластинками, які щільно укладені у певному порядку і з'єднані мукоїдними речовинами. Кісткові пластинки (ламели) формують 4-й структурний рівень організації кісткової тканини та складаються із колагенових волокон із різною орієнтацією розташування, причому у кожній ламелі можна розрізнити один напрямок армування, що переважає. У сусідніх ламелах ці напрямки можуть бути взаємно ортогональними чи кут між ними може постійно змінюватися. Окрім орієнтації армування в сусідніх ламелах може бути різним і вміст колагену: в одних ламелах більше колагену, в інших – неорганічних солей і зв'язуючої речовини.

П'ятим рівнем організації кісткової тканини є остеони, що являють собою кісткову трубку від 20 до 300 мкм, у центральному каналі якої лежить живильна судина та локалізовані остеобласти й остеокласти; навколо центрального каналу концентрично розміщуються кісткові пластинки [13–15].

Губчаста КТ складається із кісткових пластинок, які утворюють розміщені під кутом одна до одної трабекули з формуванням характерної специфічної просторово-організованої пористої конструкції. При цьому ламели у балках кістової речовини розташовуються таким чином, що максимальні навантаження проектуються паралельно поверхні пластинки. Трабекули відходять від поверхні компактної кістки під кутом 26–45^o. Вони зорієнтовані у такому порядку, щоб максимально рівномірно розсіювати навантаження на можливо більшу площу. Губчаста КТ виповнює метаепіфізарні частини трубчастих кісток. У порожнинах, що утворюють трабекули, міститься червоний кістковий мозок. Розміри трабекул коливаються умежах 0,025–0,07мм, а діаметр проміжних просторів – 0,1–1,0мм.

Середня відносна густина трабекулярної кістки – 1,08, кортикальної – 1,85. Відношення повного об'єму губчастої кістки до кортикальної складає 1:4, а маса трабекулярної тканини – 10% загальної маси кістки.

Кістки виключно раціонально відповідають відповідним структурним потребам. При мінімальній вазі, як порожнисті трубки, вони забезпечують високу стійкість проти осьових сил стиснен-

ня. Максимальна межа міцності кістки на розрив наближується до заліза, а їх здатність до поглинання і вивільнення енергії вдвічі більша, ніж у деревини з дуба. При цьому вага кістки відповідає 1/3 ваги сталі [18, 19].

Запас механічної міцності кісток досить значний. Механічні властивості визначаються вмістом мінеральних речовин і води у КТ, співвідношенням компактної та губчастої речовин, орієнтацією колагенових волокон і рядом багатьох інших чинників [20–22].

Слід відмітити, що існують індивідуальні коливання параметрів міцності КТ, які залежать від віку, фізіологічного стану організму, конституції, видів трудової діяльності, захворювань, умов харчування та проживання [23, 24]. Все це необхідно враховувати при дослідженні стану кісткової тканини та її травматичних ушкоджень у судово-медичній практиці.

Висновки

1. Кісткова тканина є одним із важливих об'єктів судово-медичних досліджень, а сучасні уявлення про її структурну організацію на мікро- та субмікроскопічному рівнях значно доповнять об'єм знань практичних експертів.

2. При розв'язанні експертних завдань необхідно враховувати вид кісткової тканини, закономірності її структурної організації, біомеханічні та функціональні особливості кісток, індивідуальні властивості організму, що досліджується.

Література. 1.*Капустин А. В.* Актуальные вопросы идентификации тупых предметов по причиненным ими повреждениям / А. В. Капустин, В. А. Клевно // Судебно-медицинская экспертиза. – 2006. – Т. 49, № 3. – С. 13–17. 2.*Кононов Р. В*. Судебно-медицинская идентификация орудия при травме тупыми твердыми предметами / Р. В. Кононов, В. А. Клевно // Перспективы развития и совершенствования судебно-медицинской науки и практики : Мат. VI всеросс. съезда суд. медиков (посвящ. 30-летию всеросс. общества суд. медиков). – Москва-Тюмень, 2005. – С. 160. 3. *К вопросу* о повреждениях тупыми предметами / [Е. Д. Кузьменко, В. И. Матвеенко, Т. В. Петренко и др.] // Актуальні питання та перспективи розвитку судової медицини та криміналістики : Мат. міжнар. наук.-практ. конф.: (Харків, 14-16 вересня 2005р.). – Х. : Гриф, 2005. – С. 118-119. 4.*Голубович П. Л.* Судово-медичний аспект дослідження губчастої речовини кісток / П. Л. Голубович // Український суд. мед. вісник. – 2000. – № 1(9). – С. 22-24. 5.*Пиголкин Ю. И.* Судебно-медицинская оценка переломов костей / Ю. И. Пиголкин, М. Н. Нагорнов // Судебно-медицинская экспертиза. – 2005. – Т. 48, № 6. – С. 39–42. 6.*Янковский В. Э.* Судебно-медицинская оценка переломов диафизов костей в детском возрасте / В. Э. Янковский, М. П. Филиппов // Судебно-медицинская экспертиза. – 2007. – Т. 50, № 5. – С. 14–17. 7.*Бабенко В. П*. Параметры малоберцовой кости в судебно-медицинском отношении / В. П. Бабенко, Ю. В. Зазулин // Перспективы развития и совершенствования судебно-медицинской науки и практики : Мат. VI всеросс. съезда суд. медиков (посвящ. 30-летию всеросс. общества суд. медиков). – Москва-Тюмень, 2005. – С. 38–39. 8.*Руководство по гистологии* / [Акмаев И. Г., Афанасьев Ю. И., Бобова Л. П. и др.] : под ред. Р. К. Данилова и В. Л. Быкова. – [Т. 1]. – Спб. : Спецлит, 2001. – С. 302-336. 9. *Гістоморфометрія* та клітинний склад регенерату великогомілкових кісток щурів / [В. З. Сікора, В. І. Бумейстер, М. В. Погорєлов, Г. Ф. Ткач] // Вісник морфології. – 2007. – Т. 13, № 2. – С. 275–278. 10.*Пикалюк В. С.* Современные представления о биологии и функции костной ткани / В. С. Пикалюк, С. О. Мостовой // Таврический медико-биологический вестник. – 2006. – Т. 9, № 3 (Ч. 1). – С. 186–194. 11.*Уровни* организации минерального матрикса костной ткани и механизмы, определяющие параметры их формирования (аналитический обзор) / [А. С. Аврунин, Р. М. Тихилов, А. Б. Аболин, И. Г. Щербак] // Морфология. – 2005.– Т. 127, № 2. – С. 78–82. 12.*Аврунин А. С.* Гипотеза о роли клеток остеоцитарного ряда в формировании стабильной морфологической структуры минералов костного матрикса / А. С. Аврунин, Н. В. Корнилов, Ю. Б. Марин // Морфология. – 2002.– Т. 122, № 6. – С. 74–77. 13.*Крюков В.Н.* Основы механо- и морфогенеза переломов / В. Н. Крюков. – М. : Фолиум, 1995.– 232 с. 14. *Наноуровневый* механизм жесткости и прочности кости / [А. С. Аврунин, Р. М. Тихилов, Л. К. Паршин и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2008. – № 2. – С. 77–83. 15.*Ультраструктурная* организация минерального компонента пластинчатой костной ткани у людей зрелого и старческого возраста / [Ю. И. Денисов-Никольский, Б. А. Жилкин, А. А. Докторов, И. В. Матвейчук] // Морфология. – 2002. – Т. 122, № 5.– С. 79–83. 16.*Бурчинська М. К.* Метаболизм кости и возраст / М. К. Бурчинська // Журнал практичного лікаря. – 2005. – № 6. – С. 53–55. 17.*Накоскин А. Н.* Изменение состава костной ткани у людей пожилого возраста / Накоскин А. Н. // Клиническая геронтология. – 2007. – Т. 13, № 2. – С. 24–26. 18.Колодченко В. П. Кісткова система людини та вік / В. П. Колодченко // Вісник ортопедії, травматології та протезування. – 2004. – № 3. – С. 53–58. 19.*Сміян С. І.* Проблема змін мінеральної щільності кісткової тканини у чоловіків з позиції статевого диморфізму. II. Клінічні аспекти / С. І. Сміян, О. М. Масик // Укр. ревматол. журнал. – 2001. – № 2(4). – С. 31–35. 20.*Якименко О. О.* Зміни щільності кісткової тканини у чоловіків залежно від віку / О. Якименко, В. Дець, Г. Грабовська // Одеський мед. журнал. – 2002. – № 1(69). – С. 100–102. 21.*Геник І. Д.* Особливості вікової динаміки мінерального складу кісткової тканини в осіб зрілого віку Прикарпатського регіону / І. Д. Геник, З. З. Масна, О. О. Адамович // Укр. морф. альманах. – 2008. – Т. 6, № 2. – С. 86–87. 22.*Сафонова Ю. С.* Методи визначення щільності кісткової тканини для оцінки її структурно-функціонального стану / Ю. С. Сафонова // Практична медицина. – 2008. – Т. 14, № 6. – С. 75–79. 23.*Золотова-Гайдамака Н. В.* Структурні перебудови в кістковій тканині й остеоцитах в умовах зниження опорного навантаження / Н. В.Золотова-Гайдамака // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2008. – № 3. – С. 77–78. 24.*Золотова-Гайдамака Н. В.* Деякі особливості змін в кістковій тканині і остеоцитах в умовах зниження опорного навантаження / Н. В.Золотова-Гайдамака // Укр. морф. альманах. – 2008. – Т. 6, № 2. – С. 107–109.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СТРУКТУРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ И ИХ ПРИКЛАДНОЕ ЗНАЧЕНИЕ В СУДЕБНОЙ МЕДИЦИНЕ

И. Г. Савка

Резюме. На основании анализа данных научной литературы раскрыты современные уровни организации костной ткани, а также индивидуальные механические и функциональные свойства костей скелета человека во время решения судебно-медицинских экспертных задач.

Ключевые слова: минеральное вещество, органическое вещество, костная ткань.

MODERN NOTIONS OF THE STRUCTURAL ORGANIZATION OF THE OSSEOUS TISSUE AND THEIR APPLIED SIGNIFICANCE IN FORENSIC MEDICINE

I. H. Savka

Abstract. On the basis of an analysis of the findings of scientific literature modern levels of the organization of the osseous tissue and individual mechanical and functional properties of the human skeletal bones, when solving forensic-medical expert tasks, have been disclosed.

Key words: mineral substance, organic substance, osseous tissue.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2010.- Vol.9, №1 (31).-P.101-103.

Надійшла до редакції 25.02.2010
Рецензент – доц. Л. Я. Федонюк
© І. Г. Савка, 2010

УДК 616.32/33+616.342-002-053.2-36 57.086 2/3

Т. В. Сорокман
Н. О. Попелюк
Н. О. Зимагорова*
Н. А. Онофрейчук**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці
*Обласна дитяча клінічна лікарня №2
**Лікарня з поліклінікою СМЗ УМВС України в Чернівецькій області

ВПЛИВ ФАКТОРІВ ПАТОГЕННОСТІ HELICOBACTER PYLORI НА ХАРАКТЕР ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ

Ключові слова: *Helicobacter pylori, фактори патогенності, гастродуоденальна патологія.*

Резюме. *У статті наведений огляд літератури щодо ролі факторів патогенності Helicobacter pylori в розвитку та характеру перебігу гастродуоденальної патології.*

Helicobacter pylori (H.pylori) є визнаним етіологічним агентом запальних та деструктивних уражень слизової оболонки гастродуоденальної ділянки [1, 2]. Здатність H.pylori зумовлювати розвиток цих захворювань залежить від факторів, які відносяться до самого мікроорганізму, організму хазяїна та навколишнього середовища. Бактеріальні фактори, що забезпечують колонізацію слизової оболонки шлунка (СОШ) H.pylori, включають уреазу, джгутики, адгезини, альфа-глутаміл-транспептидазу. Ліпополісахариди, уреаза та вакуолізувальний цитотоксин є факторами, що забезпечують можливість H.pylori персистувати в організмі хазяїна впродовж тривалого часу і викликати інтенсивну запальну відповідь.

Патогенез H. pylori - інфекції в людини може бути представлений у вигляді трьох етапів [3]: 1) надходження в просвіт шлунка, приєднання до епітелію, колонізація СОШ; 2) ухилення від імунної відповіді, порушення або використання імунної системи хазяїна; 3) розмноження, пошкодження тканини, передача новому хазяїну або поширення на сусідні органи.

Фактор вірулентності визначається своєю участю в одному або декількох із цих процесів [3, 4]. У даний час ідентифікований цілий ряд факторів вірулентності H.pylori, в тому числі бактеріальні гени cagA, vacA, iceA. Однак, з іншого боку, накопичені дані про те, що ні один із цих факторів не має специфічного зв'язку з розвитком конкретної форми хвороби. Загальновизнано, що запальна відповідь у СОШ є ключем до розуміння механізмів, що призводять до розвитку тяжких захворювань, асоційованих із H.pylori-інфекцією. Будь-який фактор, що призводить до посилення запальної відповіді в СОШ, може посилювати ризик тяжких наслідків інфікування.

Гени H.pylori в складі "острівка патогенності" cag (cagA pathogenicity island, cag PAI) приймають участь у розвитку запальної відповіді шляхом ініціації каскаду сигнальних трансдукцій, що призводить до продукції інтерлейкіну (ІЛ)-8. У відповідь секреція протизапальних цитокінів та клітинна (Th-1 - опосередкована) відповідь спричиняють подальше прогресування запальної реакції. Активність ферментів NO-синтетази (iNOS) і циклооксигенази може порушувати баланс між процесами апоптозу шлункових епітеліоцитів та їх проліферацією, сприяє в першому випадку деструкції СОШ, а в другому – розвитку пухлин, Th-1-відповіді організму хазяїна та секреції анти-H.pylori антитіл, не сприяє елімінації збудника, що викликає проблеми при розробці імунологічних методів лікування і профілактики патології, що обговорюється.

Деякими авторами висловлено припущення, що щільність cagA (+) штамів H.pylori в СОШ значно перевищує щільність cagA (-) штамів [5], і різниця в інтенсивності запальної реакції, викликаної цими штамами, в основному зумовлена різним ступенем засіювання СОШ. У цьому дослідженні не проводилося співставлення запальної реакції та клінічних проявів хвороби. Наступне дослідження пацієнтів із H.pylori-асоційованим гастритом показало, що не існує різниці в щільності засіювання між cagA (+) і cagA (-) - штамами [6]. Навпаки, щільність засіювання антральної СОШ при H. pylori-асоційованій виразковій хворобі дванадцятипалої кишки (ВХДПК) значно вища, ніж при антральному гастриті. У згаданому дослідженні Atherton та співавт. [6] більшість cagA (+) штамів H.pylori були ізольовані від пацієнтів із ВХДПК. Це дало підставу передбачити, що висока щільність засіювання cagA (+) штамів зумовлена самим захворюванням, а не cagA - статусом. Yamaoka Y. et al. [7] встановили, що засіюваність cagA (+) H.pylori в тілі шлунка була нижчою при ВХДПК, ніж при гастриті, отже,

© *Т. В. Сорокман, Н. О. Попелюк, Н. О. Зимагорова, Н. А. Онофрейчук, 2010*

критичним фактором для колонізації СОШ H.pylori можуть бути фактори організму хазяїна, ймовірніше всього, кислотна секреція. Ті ж автори дослідили продукцію ІЛ-8 у пацієнтів із ВХДПК порівняно з пацієнтами, хворими тільки на гастрит. Середня концентрація ІЛ-8 в антральному відділі шлунка виявилася вищою у хворих на ВХДПК. Однак при порівняльній оцінці числа мікроорганізмів продукція ІЛ-8 виявилася однаковою, незалежно від виду патології, як in vivo, так і in vitro.

У генетичних дослідженнях показана участь генів cag PAI в індукції секреції ІЛ-8 клітинами, що колонізовані H. pylori. Цей феномен може бути зумовлений прозапальними властивостями штаму, а, значить, його вірулентністю. Штами H. pylori, що індукують секрецію ІЛ-8, дійсно асоціюються з наявністю гена cagA та тяжкою патологією [8].

При вивченні cag PAI виявилося, що його неоднорідність стосується не тільки структурної організації, але й функціональної активності. Стосовно пошкодження СОШ це проявляється різною участю компонентів cag PAI в індукції утворення ІЛ-8 [9].

Li et al. [10] виявили, що гени лівої половини PAI (гомологи генів virB9, virBlO, virBll, описані в мікроорганізмів роду Agrobacterium) анулюють індукцію ІЛ-8. Індукція ІЛ-8 ліквідується при порушенні структури генів cag PAI: cagE, G, H, I, L, M. У той же час cagA, cagF, cagN, за даними авторів, є необхідними для індукції ІЛ-8. Точкові мутації більшості генів даного регіону (за виключенням cagA та cagN) призводять до зниження або пригнічення здатності штамів індукувати ІЛ-8 [9].

Механізм індукції ІЛ-8 ще не розкритий. Однак встановлено, що cagPAI є гомологами генів секреторного механізму IV типу, отже, цей регіон кодує секреторний механізм, що приймає участь у прояві вірулентних детермінант [5].

У низці досліджень показано, що cagPAI може виявлятися як у вигляді одного безперервного фрагменту, так і двох, cagl і cagll, розділених додатковою послідовністю IS605 або великою ділянкою хромосомної ДНК, а також знаходитися в стані часткової делеції [11,12].

Додаткова послідовність IS605 може мати місце в будь-якому локусі хромосоми H.pylori і рахується дотичною до процесів реоранжування генів H.pylori [13, 14]. Існує думка, що IS605 була надбана H.pylori еволюційно пізніше cagPAI і наявність цієї послідовності є необхідною передумовою для делеції cagPAI [5], що, однак, не підтверджується іншими дослідженнями [9, 10, 12]. Спірними є також дослідження щодо потенційних маркерів cagPAI: якщо раніше такими рахувалися cagA, то натепер в якості маркерів cagPAI виступають гени picB, virD4 [11, 12], хоча ні один із цих маркерів не забезпечує ймовірності наявності cagPAI в 100% випадків [14]. Оскільки cagPAI може піддаватися частковій делеції знаходиться в різних формах організації, то виявлення одного або навіть декількох генів недостатньо для доказів наявності даного регіону. Звідси стають зрозумілими результати досліджень, отриманих різними авторами, невідповідність структури cagPAI та клінічних проявів патології, асоційованих із H.pylori-інфекцією [8, 11, 12].

Результати останніх досліджень [14] показують, що здатність H.pylori індукувати секрецію ІЛ-8 клітинами лінії HEp-2 залежить від наявності цілого cagPAI, як безперервного, так і у вигляді двох регіонів. Не дивлячись на те, що наявність функціонуючого cagPAI посилює прозапальні властивості штаму H.pylori, прогностична цінність цього феномену щодо розвитку тяжкої асоційованої патології може бути невеликою, оскільки на развиток захворювань впливають інші фактори [6]. Audibert C. et al. [12] повідомляють про можливість індукції секреції ІЛ-8 cagPAI-негативними штамами H.pylori, а також існування cagPAI-позитивних штамів, нездатних індукувати секрецію ІЛ-8.

Отже, cagPAI або його окремі компоненти не єдині елементи, що необхідні для індукції ІЛ-8. Встановлено, що cagPAI-негативні штами H.pylori, які вміщують ген HP0638, кодуючий один із 32 білків зовнішньої мембрани, володіли більш ніж трикратною продукцією ІЛ-8 в порівнянні з cagPAI-негативними штамами H.pylori, які містять не функціонуючий ген HP0638 [11].

Таким чином, характеристика структури cagPAI може бути корисною у визначенні вірулентності даного штаму H.pylori, але недостатньою для визначення характеру клінічного перебігу захворювання. Функціонування cag PAI призводить до збільшення інтенсивності запалення в СОШ, залежного від щільності засіювання cagA(+) штамів H.pylori. При цьому щільність засіювання може визначатися не вірулентними факторами мікроорганізму, а факторами організму хазяїна.

Популяційно-генетичні дослідження продемонстрували важливу роль рекомбінації в розвитку генетичної різоманітності та еволюції H.pylori. Стосовно cagPAI подібна гетерогенність показана в дослідженнях Akopyants et al. [9], які описали організацію cag PAI у штаму H.pylori NCTC 11638. Автори навели докази існування хромосомних реоранжировок із кінцевими крапками cagPAI. Генетичні рекомбінації в H.pylori відбуваються настільки часто, що призводять до переміг-

шуваня послідовностей ДНК та встановлення зв'язаної рівноваги в популяції (так названа панміктична популяційна структура), але клональні відмінності ("слабкі клональні групування") все ж таки визначаються.

Існують прямі докази розвитку рекомбінації в штамів H.pylori, що колонізують людину, між двома і більше ізолятами [8]. Таким чином, горизонтальна передача генів між різними штамами H.pylori, що супроводжується частими рекомбінаціями ДНК, вносить суттєвий вклад у підвищення поліморфізму серед популяції H.pylori.

Мікроорганізми можуть протистояти впливу навколишнього середовища зміною свого генетичного матеріалу (шляхом мутацій або горизонтального переносу генів). На відміну, наприклад, від E.coli, регуляція експресії генів на рівні транскрипції в H.pylori спостерігається рідше. Мабуть, H.pylori вибирають шлях мутацій ДНК в якості стратегії адаптації до зміни зовнішнього середовища. Важливим прикладом цієї стратегії служить развиток антибіотикорезистентності. Не дивлячись на можливість ефективної трансформації H.pylori за допомогою генів резистентності, які наявні в споріднених видів in vitro, всі клінічні спостереження резистентності скоріш за все є результатом мутацій хромосомних генів, ніж приєднанням генів резистентності, що є на плазмідах або транспозонах. 27 генів у геномі H.pylori містять прості нуклеотидні повтори, в їх числі - гени, що кодують зовнішні мембранні білки, компоненти для синтезу ліпополісахаридів та системи рестрикції/модифікації ДНК. Ці прості повтори послідовності є критичними крапками розвитку мутацій, оскільки мутації типу «зсуву рамок зчитування» легко виникають за цих умов шляхом феномену "проковзування" [7]. Це забезпечує H.pylori механізм регуляції генної експресії за допомогою частого включення/виключення визначених генів та дає мікроорганізму вибіркову перевагу при взаємодії з організмом хазяїна за рахунок простих фенотипових варіацій (фазові варіації).

Гіпотеза, згідно якої другий бактеріальний фактор - ген iceA – володіє нозологічною специфічністю, не підтверджена, а натепер не має біологічних або епідеміологічних доказів ролі iceA як вірулентного фактору при H.pylori-асоційованій патології.

Література. 1.*Сорокман Т. В.* Сучасні погляди на етіопатогенез виразкової хвороби в дітей /Т. В. Сорокман, Д. Р. Андрійчук, С. В. Сокольник, Н. Є. Куцобіна, О. В. Макарова //Здоровье ребенка.-2009.-№2.-С. 85-88. 2.*Сорокман Т. В.* Сучасні аспекти діагностики та прогнозування гелікобактерної інфекції в дітей /Т. В. Сорокман, С. В. Сокольник, Н. Є. Куцобіна, Л. В. Швигар //КЕП. - 2008. – Т.7, №1. – С.128-131. 3.*McGee D. J.* Mechanisms of Helicobacter pylori infection: bacterial factors. - In: Gastroduodenal Disease and Helicobacter Pylori. Pathophysiology, Diagnosis and Treatment //D. J. McGee. - Berlin: Springer-Verlag. -2009. - P.155-180. 4.*Suerbaum S.* Pathogenesis and virulence factors of Helicobacter pylori /S. Suerbaum, C. Hur, C. Josenhans, P. Michetti // Curr. Opin. Gastroenterol. -2009. - Vol.15 (suppl. 1). - P. S11-S18. 5.*Covacci A.* Helicobacter pylori virulence and genetic geography /A. Covacci, J. Telford, G. Del Giudice [et al] //Science. - 2008. -Vol.284. 6.*Atherton J. C.* Density of Helicobacter pylori infection in vivo as assessed by quantitative culture and histology /J. C. Atherton, K. T. Tham, R. M. Peek [et al.] //J. Infect. Dis. - 2006. - Vol.174. - P.552-556. 7.*Yamaoka Y.* Relation between clinical presentation, Helicobacter pylori density, interleukin Ib and -8 production and cagA status /Y. Yamaoka, T. Kodama, M. Kita [et al.] // Gut. -2007. - Vol.45. - P.804-11. 8.*Graham Y.* Disease-specific Helicobacter pylori virulence factors: the unfulfilled promise /Y. Graham, Y. Yamaoka //Helicobacter. - 2000. -Vol.5 (suppl.l). - P.S3-S9. 9.*Akopyants N.S.* Analyses of the cag pathogenicity island of Helicobacter pylori /N. S. Akopyants, S.W. Clifton, D. Kersulyte, J. E. Crabtree [et al.] //Mol Microbiol. 2008. - Vol. 28. - P.37-53. 10.*Li S. D.* Multiple genes in the left half of the cag pathogenicity island of Helicobacter pylori are required for tyrosine kinase-dependent transcription of interleukin-8 ingastric epithelial cells /S. D. Li, D. Kersulyte, I. J. D Lindley [et al.] //Infect Immun. -2006. - Vol.67. - P.3893-3899. 11.*Maeda S.* Structure of the cag pathogenicity island in Japanese Helicobacter pylori isolates /S. Maeda, H. Yoshida, T. Ikenoue [at al.] //Gut. - 2008. - Vol.44. - P.336-341. 12.*Jenks P.J.* Clinical outcome after infection with Helicobacter pylori does not appear to be reliably predicted by the presence of any of the genes of the cag pathogenicity island /P.J. Jenks, F. Megraud, A. Labigne // Gut.-2008. - Vol.43. - P.752-758. 13.*Yamaoka Y.* Variants of the 3 region of the cagA gene in Helicobacter pylori isolates from patients with different H. pylori - associated diseases /Y. Yamaoka, T. Kodama, K. Kashima //J. Clin Microbiol. -2008. - Vol.36. - P.2258. 14.*Audibert C.* Implication of the structure of the Helicobacter pylori cag pathogenicity island in induction of interleukin-8 secretion /C. Audibert, C. Burucoa, B. Janvier, J. L. Fauchere //Infect Immun. - 2006 -Vol.69, No.3. - P. 1625-1629.

ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ ПАТОГЕННОСТИ HELICOBACTER PYLORI НА ХАРАКТЕР ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

Т. В. Сорокман, Н. О. Попелюк, Н. О. Зимагорова, Н.А.Онофрейчук

Резюме. В статье приведен обзор литературы о роли факторов патогенности Helicobacter pylori в развитии и характере течения гастродуоденальной патологии.

Ключовые слова: Helicobacter pylori, факторы патогенності, гастродуоденальная патология.

INFLUENCE OF PATHOGENECITY FACTORS ON THE DEVELOPMENT OF GASTRODUDENAL PATHOLOGIES

T. V. Sorokman, N. O. Popeliuk, N. O. Zimagorova, N. A. Onofreichuk

Abstract. A bibliographic review pertaining to Helicobacter pylori pathogenicity in the development and character of gastroduodenal pathologies course is adduced in the article.

Key words: Helicobacter pylori, pathogenecity factors, gastroduodenal a pathology.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2010.- Vol.9, №1 (31).-P.104-106.

Надійшла до редакції 25.02.2010
Рецензент – доц. Н. В. Черновська
© Т. В. Сорокман, Н. О. Попелюк, Н. О. Зимагорова, Н. А. Онофрейчук, 2010

УДК 616.693

П. М. Ляшук, А. А. Ілюшина
Г. Д. Коваль, Р. П. Ляшук
С. В. Глуговська

Буковинський державний медичний університет, м.Чернівці

ЧОЛОВІЧИЙ КЛІМАКС

Ключові слова: *чоловічий клімакс, патогенез, діагностика, лікування.*

Резюме. *У статті коротко викладені сучасні дані з питань патогенезу, клініки, діагностики, диференційної діагностики та лікування чоловічого клімаксу.*

Клімакс – це фізіологічний синдром, зумовлений віковими зрушеннями в гормональному і загальному обміні, і, насамперед згасанням функцій статевих залоз. У чоловіків він настає пізніше, ніж у жінок, перебігає менш помітно і зливається з ознаками старості [3] . Термін "чоловічий клімакс" запропонував A.Werner у 1939 році [11]. У 1994 році спілкою урологів Австрії був започаткований термін "часткова андрогенна недостатність чоловіків літнього віку" (PAD AM – partial androgen deficiency in aging male) [4]. Хоча описані численні випадки збереження фертильності до глибокої старості, незаперечним є наявність у віці 50-65 років певної перебудови чоловічого організму.

Патогенез. В інволюційному віці підвищується поріг чутливості гіпоталамуса (він старіє в першу чергу) до дії статевих гормонів, що призводить до підвищення рівня гонадотропінів на тлі відносно повільного зниження в крові концентрації андрогенів. Ця вікова перебудова гіпоталамуса в більшості чоловіків проходить без особливих змін самопочуття, а в 25-30% випадків одночасно збуджуються й інші гіпоталамо – гіпофізарні структури, що й зумовлює клінічну симптоматику, об'єднану в поняття "патологічний чоловічий клімакс". На відміну від гіпофіза яєчка втрачають свої екскреторні та інкреторні функціональні особливості [5]. Зміна гормонального тла і пов'язана з нею перебудова психічних і нейрогуморальних компонентів копулятивного циклу лежать в основі порушень копулятивної функції [3].

Клініка. Зниження "андрогенної насиченості" проявляється зменшенням продукції сперми та її фертильних властивостей, зниженням кількості андрогенозалежного волосся на тілі, зменшенням м'язової маси та сили і фізичної витривалості, лібідо і сексуальності, збільшенням частоти імпотенцій. Хоча остання рідко має чисто ендокринне походження, а частіше – судинні (атеросклероз), неврогенні та соціально-психогенні причини. Послаблення статевої функції може проявлятися слабкою ерекцією, передчасною еякуляцією [5]. Порушення метаболізму тестостерону в тканині простати сприяє місцевому накопиченню дигідротестостерону, що в кінцевому підсумку може спричинити виникнення аденоми і рідше раку передміхурової залози.

Особливість клінічного перебігу клімаксу в чоловіків полягає в тому, що зовнішні його прояви виражені менше, ніж у жінок. Сюди відносяться: загальна слабкість, подразливість, нервовість, швидка втомлюваність, розбитість, пітливість, порушення сну, капризи. На цьому фоні в одних випадках спостерігаються судинні розлади: "припливи - відпливи" жару, головний біль, вегетативна нестійкість, коронарна недостатність. Для другого варіанту типові психічні розлади: депресія, зниження самокритики, продуктивності мислення. Можливі несподівані реакції, наприклад, підвищений інтерес до молодих жінок. А третій варіант проявляється різними вегетативними кризами, диспепсією, запамороченням, нестійкістю ходи, збільшенням маси тіла [1, 6]. Закономірно розвивається остеопороз [8]. До дуже пізніх проявів належить постандропаузна деменція (хвороба Альцгеймера). Крім того, з віковим дефіцитом тестостерону асоціюється розвиток метаболічного синдрому [5].

Вираженість змін, строки та темпи їх розгортання є індивідуальними і визначаються також перебігом супутніх захворювань. У більшості випадків клімактеричний період може розтягуватися на десятиліття.

У свій час образно підкреслив деякі прояви патологічного клімаксу англійським поет – лірик Дж. Байрон:

И средние века не так страшны,
Как страшен средний возраст нашей жизни.
То глупы мы, то мудры, то смешны,
И с каждым днем становимся капризней.
Уж многие страницы прочтены
И скомканы в бессильной укоризне.
Седеют наши кудри с каждым днем,
И мы самих себя не узнаем.

© П. М. Ляшук, А. А. Ілюшина, Г. Д. Коваль, Р. П. Ляшук, С. В. Глуговська, 2010

Діагностика чоловічого клімаксу ґрунтується на характерній клінічній симптоматиці та ознаках андрогенної недостатності і дисгормонозу.

До певної міри може полегшити діагностику опитувальник (скринінг), створений Д Морлеєм [7]. У випадку, коли пацієнт відповідає на перше і сьоме питання або будь-які три інші ствердно, то результат опитування вважається позитивним і можна запідозрити дефіцит тестостерону в організмі:

1. Чи є у Вас зниження статевого потягу?
2. Чи відчуваєте Ви брак енергії?
3. Чи відчуваєте Ви зниження сили і витривалості?
4. Чи знизився Ваш зріст?
5. Чи відзначаєте Ви зниження "насолоди життям"?
6. Чи схильні Ви до відчуття смутку і дратівливості?
7. Чи стали Ваші ерекції менш сильними?
8. Чи помітили Ви недавнє зниження здатності до занять спортом?
9. Чи відчуваєте Ви потребу сну після обіду?
10. Чи помітили Ви останнім часом погіршення здатності до роботи?

З лабораторних методів перевагу варто надавати визначенню рівнів статевих гормонів і гонадотропінів у крові з використанням чутливих біохімічних, хімічних методик, зокрема радіоімунних, оскільки концентрація тестостерону в плазмі крові коливається в межах 20%, а максимальний рівень реєструється в ранкові години. З віком у чоловіків зменшується концентрація загального і вільного тестостерону в плазмі крові. Біологічно активними фракціями тестостерону є вільна і зв'язана з альбуміном [9]. Встановлено, що при зміні рівня загального тестостерону в плазмі крові, згідно з механізмом зворотного зв'язку, змінюється вміст лютинізуючого гормону. Тому нормалізація його рівня може служити критерієм для підбору лікувальної дози андрогенних препаратів [10].

Аналізи секрету передміхурової залози і еякуляту теж дозволяють дати непряму оцінку ендокринного статусу організму. Інформативним є ультразвукове дослідження органів малого тазу (стан передміхурової залози і сім'яних міхурців).

Оскільки в літньому віці є в наявності поліорганна патологія, то таких пацієнтів повинні проконсультувати відповідні спеціалісти – кардіолог, гастроентеролог, невропатолог, ендокринолог, психіатр.

Диференційну діагностику часто доводиться проводити із захворюваннями серцево-судинної системи, зокрема стенокардією (табл.) [6].

Лікування [3,4,5,6]. Лікування рекомендується проводити в тих випадках, коли прояви клімаксу значною мірою виходять за фізіологічні межі, зумовлюючи розлади важливих функціональних систем організму, тобто у випадку патологічного клімаксу.

Терапія клімактеричних розладів має бути комплексною і вимагає різнобічного індивідуального підходу. Не можна забувати таких чинників, як відпочинок, раціональне збалансоване харчування, гімнастика, масаж, водні процедури, психотерапія. Пацієнтам необхідні розуміння, турбота, увага, ласка, терпіння тих, хто знаходиться поруч. Не слід відмовлятися від сексуальної активності – це стимул, що приносить відчуття радості життя, сприяє збереженню подружньої гармонії. Ідея про "статевий відпочинок" під час лікування не витримала перевірки медичною практикою, як і довготривалі перерви взагалі, які пригнічують умовно-рефлекторний процес.

Таблиця

Диференційно-діагностичні ознаки клімактеричного неврозу і стенокардії

Ознаки	Клімактеричний невроз	Стенокардія
Характер болю в ділянці серця	Ниючий, колючий, стискуючий, з чіткою локалізацією і емоційними забарвленнями	Стискуючий з типовою іррадіацією
Тривалість болю	Години	Хвилини
Зв'язок з фізичним напруженням	Рідко	Постійно
Зв'язок з хвилюванням	Типовий	Часто
"Припливи"	Типові	Не бувають
Характер перебігу	Хвилеподібний	Часто прогресуючий
Задишка	Часто в спокої, незадоволення вдихом	При фізичному напруженні
Гіперестезія шкіри в ділянці серця	Характерна	Не характерна
Зміни на ЕКГ	Відсутні або нестабільні	Закономірні
Зміни на БКГ	Рідко	Часто
Ефект від нітрогліцерину	Відсутній або невизначений	Закономірний

З метою запобігання надмірним навантаженням статеве життя повинно бути змінене таким чином, щоб фрикційний період став коротшим з подовженим і посиленим періодом прелюдії.

Одночасно призначають седативні засоби, транквілізатори, ноотропи, препарати фосфору, полівітаміни і адаптогени (спиртові настойки женьшеню, заманихи, ехінацеї пурпурової, китайського лимоннику, простагландини та ін.). У зв'язку з остеопорозом рекомендуються препарати кальцію: кальцитонін, кальцій-Д3 нікомед. До призначення вазоактивних препаратів (йохімбін, віагра, оргазекс пароксетин та ін.) слід відноситися обережно. На фармацевтичному ринку країни з'явився препарат тонгкат алі плюс, котрий стимулює продукцію тестостерону і є безпечним за наявності супутніх серцево-судинних захворювань.

Оскільки в патогенезі клімаксу провідну роль відіграють гормональні розлади, патогенетичною є замісна андрогенна терапія (тестостерон, омнадрен, провірон, андріол та ін.). Необхідною умовою призначення замісної терапії є огляд уролога, ультразвукове дослідження передміхурової залози і визначення рівня у крові простатоспецифічного антигену для запобігання стимуляційного впливу на цю залозу. Наявність злоякісного утворення в передміхуровій і грудній залозах є абсолютним протипоказанням до призначення андрогенних препаратів.

Ефективність лікування андрогенами оцінюють насамперед за динамікою клінічних проявів клімаксу: 1) підвищення статевого потягу; 2) зменшення ступеня прояву чи зникнення психічних і вегетативно-судинних розладів; 3) збільшення маси м'язів, зменшення ступеня вісцерального ожиріння і підвищення щільності кісток у разі тривалого лікування.

Свідченням ефективності лікування є також підвищення рівня гемоглобіну, кількості еритроцитів, зниження рівня ліпопротеїдів низької щільності.

За наявності порушень артеріо-венозної циркуляції або оклюзії проводять фаллопротезування, реконструктивне мікрохірургічне втручання.

Література. 1. *Горпиченко И.И.* Андрологические проблемы пожилых / И.И. Горпиченко // Здоровье мужчин. – 2007. – №1. – С.66-69. 2. *Горпиченко И.И.* Гормонотерапия половых расстройств у мужчин и другие методы медикаментозного лечения / И.И.Горпиченко, Л.П.Имшинецкая. – К.: Компполис, 2001. – 48с. 3. *Гульчій М.* Чоловічий клімакс / М.Гульчій // Медична сестра. – 2007. - №4. – С.14-18. 4. *Ковальчук Л.Я* Андропауза / Л.Я.Ковальчук, С.І.Сміян, Р.Ю.Кузібаєв та ін.// Вісник наукових досліджень. – 2008. - №1 (50). – С.44-48. 5. *Лучицький Є.В.* Андрогенодефіцитниі стани у чоловіків / Є.В.Лучицький. - Чернівці: Медуніверситет, 2003. – С.38-43. 6. *Ляшук П.М.* Клінічна ендокринологія / П.М.Ляшук. – Чернівці: Медуніверситет, 2006. – С.96-99. 7. *Морлей Дж.Е.* Проблема возрастного дефицита андрогенов у мужчин и женщин. Реферативный обзор / Дж.Е.Морлей // Андрология и генитальная хирургия. – 2004. - №1-2. – С. 79-80. 8. *Поворознюк В.В.* Андропауза та остеопороз. Частина II / В.В. Поворознюк //Мистецтво лікування. – 2004. - №8. – С.46-52. 9. *Tenover J.L.* Male hormone replacement therapy including "andropausa" // Endocrinol.Metab.Clin.North.Am. – 1998. – Vol.27.-P.969-972. 10. *Tenover J.S.* Testosterone replacement therapy for older men / J.S.Tenover // Int. J. Androl. – 1999. – Vol.22. – P.300-306. 11. Werner A.A. The male climacteric / A.A.Werner // J.Am.Med.Ass. – 1939. – Vol.112. – P.1441-1443.

МУЖСКОЙ КЛИМАКС

П. М. Ляшук, А. А. Илюшина,
Г. Д. Коваль, Р. Л. Ляшук, С. В. Глуговская

Резюме. В статье кратко изложены современные данные по вопросам патогенеза, клиники, диагностики, дифференциальной диагностики и лечения мужского климакса.

Ключевые слова: мужской климакс, патогенез, диагностика, лечение.

CLIMACTERIUM VIRILE

P.M.Liashuk, A.A.Iliushina, G.D.Koval,
R.P.Liashuk, S. V. Glugovska

Abstract. The paper presents a brief account of modern findings, dealing with the pathogenesis, clinical picture, diagnostics, differentials diagnosis and treatment of climacterium virile.

Key words: climacterium virile, pathogenesis, diagnostics, treatment.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2010.- Vol.9, №1 (31).-P.107-109.

Надійшла до редакції 25.02.2010
Рецензент – проф. В. Ф. Мислицький
© П. М. Ляшук, А. А. Ілюшина, Г. Д. Коваль, Р. П. Ляшук, С. В. Глуговська, 2010

Міхньову Володимиру Анатолійовичу – 70 !

Володимиру Анатолійовичу Міхньову - відомому ученому-патофізіологу, педагогу і організатору науки виповнилося 70 літ. Він народився 25 лютого 1940 р. У 1963 р. закінчив із відзнакою Київський медичний інститут і його ім'я було занесено до «Золотої книги пошан» alma mater. По закінченні аспірантури при кафедрі патологічної фізіології (1966 р.) працював на кафедрі на посадах асистента, доцента, а з 1989 р. - професором кафедри. Колеги й студенти високо цінують його надзвичайну ерудицію і викладацьку майстерність.

В. А. Міхньов - учень член-кор. АМН СРСР проф. М. Н. Зайка і продовжує плідно розвивати важливу загальнобіологічну і медичну проблему-нервової трофіки і неврогенних дистрофій.

Одним із напрямів його широких наукових інтересів є вивчення впливу порушення чутливої інервації на розвиток трофічних розладів у тканинах. Ним були створені експериментальні моделі, які дозволили встановити тонкі структурні і цитохімічні зміни в посмугованих м'язах і епітеліальній тканині після їх деаферентації, дослідити патогенез нейротрофічних виразок, зрозуміти закономірності процесів регенерації в денервованих тканинах. Ці роботи дозволили з'ясувати значення афферентних нейронів у регуляції трофічних процесів, зокрема в тканинах, що іннервуються трійчастим нервом (ока, язика, пародонту, біляносових пазух).

Ще один напрям його наукової роботи пов'язаний з дослідженням нервових впливів на структуру, функцію і метаболізм непосмугованих м'язів. Зокрема, ним вивчено закономірності розвитку трофічних порушень в гладеньких м'язах шлунка. Використавши як об'єкт досліджень м'язовий шлунок птахів, він уперше виконав великий цикл досліджень із вивчення особливостей біоенергетичних процесів у гладеньких м'язах у порівнянні з скелетними м'язами як в нормі, так і при порушенні їх нервової регуляції. Ця модель дозволила йому вперше провести також фундаментальні дослідження з порівняльного вивчення становлення енергетичного обміну в гладеньких і скелетних м'язах на різних стадіях ембріонального і постембріонального розвитку.

У цьому ж напрямку виконані дослідження, присвячені експериментальному вивченню впливу ваготомії на структуру і метаболізм м'язової оболонки шлунка.

Важливе теоретичне і практичне значення мають роботи з дослідження енергетичного обміну в гладеньких м'язах товстої кишки при порушенні їх інервації у дітей із хворобою Гіршпрунга.

Вагомий внесок зробив Володимир Анатолійович в розвиток патофізіології як вузівської дисципліни. Він є співавтором підручника з патологічної фізіології для студентів медичних вузів, що витримав чотири видання російською, українською та румунською мовами, співавтором посібників до практичних занять з патологічної фізіології, автором українсько-російсько-латинського тлумачного словника з патологічної фізіології. Професор В. А. Міхньов бере активну участь у створенні навчальних програм з патологічної фізіології для вищих медичних навчальних закладів та їх постійному вдосконаленні. Володимир Анатолійович - автор більше сотні наукових праць.

У 1997 р. В. А. Міхньова обрано головним ученим секретарем АМН України, членом Президії Академії медичних наук України. На цій посаді він веде значну науково-організаційну роботу: є членом наукової ради з теоретичної медицини при Президії АМН, членом Вченої медичної ради Міністерства охорони здоров'я, членом правління Українського і Київського наукових това-

риств патофізіологів, членом редколегії Журналу Академії медичних наук України, Українського журналу патології, членом низки міжвідомчих експертних рад і комісій. Був головою експертної ради ВАК України.

Плодотворна діяльність Володимира Анатолійовича Міхньова дістала високу оцінку наукової громадськості і держави. Він є лауреатом Державної премії в галузі науки і техніки. Його обрано членом-кореспондентом АМН України, йому присвоєне почесне звання Заслуженого діяча науки і техніки, він нагороджений орденом «За заслуги» III ступеня, Почесною грамотою Верховної Ради України та орденом Преподобного Агапіта Печерського II ступеня Української православної церкви.

Дорогий Володимире Анатолійовичу!

З нагоди славного ювілею патофізіологи Буковини шлють Вам наші щиросердні вітання та побажання міцного здоров'я, особистого щастя, подальших творчих успіхів і натхнення у Вашій благородній діяльності.

В. П. Пішак
В. Ф. Мислицький
С. С. Ткачук

За редакцією
С. Є. Дейнеки,
Л. Л. Дейнеки

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

INTERNET-НОВИНИ КЛІНІЧНОЇ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ. ЧАСТИНА XXVII.

Серце здатне відновляти клітини мускулатури. Шведські вчені показали, що в 25-літніх людей щорічно обновляється 1% кардіоміоцитів, з віком цей показник знижується (до 0,45% в 75-літніх). Тобто протягом усього життя змінюється біля половини клітин серцевого м'яза. Учені вважаються, що й цієї швидкості відновлення в деяких випадках цілком достатньо для того, щоб відновитися після інфаркту. Виявити цей факт учені змогли, розробивши свій власний метод визначення тривалості життя клітин. Він заснований на вимірі вмісту ізотопу вуглецю-14 (http://sohmet.ru/news/item/f00/s01/n0000125/index.shtml).

Створили працюючий серцевий м'яз. Ученим із Гарварда вдалося створити працездатну м'язову тканину шлуночків серця мишей, відокремлюючи клітини попередниці серцевої м'язової тканини від інших типів клітин у тканинах серця, на підставі чого можна розробити методики відновлення тканин серця людини. Учені думають, що ця методика може бути розвинена до медичної практики, в якій вона буде використовуватися для виділення унікальних для кожного пацієнта клітин-попередниць. На основі цих клітин можна буде формувати нову серцеву тканину (http://inauka.ru/news/article96213?subhtml).

Голландські вчені запропонували новий спосіб боротьби з інфекцією. Він заснований на порушенні здатності бактерій обмінюватися хімічними сигналам. Для синьогнійної палички (Pseudomonas aeruginosa), наприклад, такими сигнальними молекулами є лактони. Як тільки рівень лактонів стає критичним, збудник інфекції переходить з неактивного режиму в активний і починає синтез токсинів та атакує клітини організму, усередині якого перебуває. Голландські вчені, позбавивши мікроорганізми можливості спілкуватися, зупинили їх ріст. Розв'язати це завдання вони змогли шляхом дослідження білкових молекул ферменту, здатного розщеплювати лактони. А це, у свою чергу, дозволяє сподіватися й на створення ліків, здатних позбавляти бактерій голосу. Причому ці ліки не будуть пригнічувати активність власних клітин людини й страждаючих від антибіотиків корисних мікроорганізмів (http://www.medlinks.ru/article.php?sid=39308).

Відкрито нове джерело нервових клітин у мозку. Дослідницька група з Мюнхена зробила значний крок уперед у розумінні процесів регенерації в головному мозку. Дослідники виявили клітини-попередники, які можуть утворювати нові глутаматергічні нейрони після ушкодження кори головного мозку. Зовсім недавно вважалося, що нейрогенез неможливий у дорослому мозку. Потім дослідники відкрили області в передньому мозку людини, в яких нові нервові клітини утворюються впродовж усього життя – це, так звані, гамкергічні клітини. Крім цього дослідники з Мюнхена встановили, що в передньому мозку існують й інші нервові клітини, які регулярно діляться - так звані глутаматергічні нервові клітини. Дослідники стовбурних клітин можуть довести це за допомогою конкретного фактору транскрипції: Tbr2 є тільки в клітках-попередниках глутаматергічних нервових клітин. Ці клітини мігрують у сусідні ділянки ушкодження тканин головного мозку й утворять зрілі нейрони (http://www.medlinks.ru/article.php?sid=39128).

Виявлені антитіла, що ліквідують рак простати. Американські дослідники виявили антитіло, яке полює за клітинами раку передміхурової залози й знищує їх навіть на пізній стадії. Антитіло F77 при цьому менш охоче зв'язувалося з «нормальними» тканинами й клітинами, а також з пухлинами в інших ділянках організму (перевірено на товстій кишці, нирках, шиї, підшлунковій залозі, легенях, шкірі й шлунку). У 97% випадків антитіло вражало тканини з раковими клітинами й в 85% - метастази (http://sohmet.ru/news/item/f00/s01/n0000157/index.shtml).

Екстракт вітаміну Е здатний убивати клітини ракових пухлин. Уведення екстракту вітаміну Е в кровотік має дуже швидкий ефект: упродовж 24 годин ракова пухлина починає зменшуватися в розмірах, а через десять днів майже повністю зникає, стверджують британські вчені з університету Глазго. Щоб упевнитися в тому, що

екстракт досягне мети й потрапить саме в ракову пухлину, фахівці помістили вітамін у тисячі мікроскопічних кульок, зроблених з жиру, а жирові кульки покрили білком трансферином — основним переносником заліза в організмі. Ракові клітини мають потребу в залізі, тому на їх поверхні є велика кількість рецепторів, які зв'язують трансферин. Жирові кульки, начинені вітаміном Е і покриті трансферином, потрапляють усередину ракових клітин, жир розчиняється й вітамінний екстракт убиває пухлину. На даний момент дослідники встановили, що вітамін Е здатний знаходити й руйнувати пухлини при раку шкіри. Однак вони впевнено заявляють, що даний вид терапії буде придатний для боротьби й з іншими видами раку (http://medicinform.net/news/news16861.htm).

Розроблено безпечний метод визначення статі плоду на перших тижнях вагітності. Однією з переваг нового методу є те, що стать дитини визначається за зразками крові батька й матері вже на п'ятому тижні вагітності. Учені з Нідерландів виділяли ДНК із крові вагітних, а потім аналізували її на наявність генів Y-хромосоми: SRY, який відповідає за розвиток сім'яників, і гена DYS-14, що визначає чоловічу стать дитини. Для встановлення жіночої статі плода виявляли в зразках материнської крові фрагменти ДНК, так звані ділянки генетичного поліморфізму. Новий метод дозволить уникнути ускладнень, які виникали при використанні традиційних способів визначення статі дитини (амніоцентезу й аналізу ворсин хоріону), вони є травматичними для матері, тому що вимагають пункції плодового міхура. Ученим удалося провести аналізи в 189 жінок, у всіх випадках результати досліджень виявилися вірними (www.medportal.ru/mednovosti/news/2009/12/22/gender/).

Американські вчені вивели мишей з людською печінкою. Захворювання печінки, зокрема інфекційні, особливо складно вивчати в лабораторних умовах, оскільки більшість вражаючих її інфекцій специфічні для людини, тобто ними неможливо заразити лабораторних тварин. Американським ученим удалося вивести мишей із печінкою, що складається з людських гепатоцитів. Щоб перевірити можливості такої моделі, дослідники ввели експериментальною тваринам віруси гепатитів В і С, до яких звичайні миші стійкі. Обидва віруси викликали захворювання в цих тварин. Більше того, лікування традиційними людськими препаратами виявилося в таких мишей ефективним, що підтверджує успіх експерименту (http://medportal.ru/mednovosti/news/2010/02/25/liver/).

Регулярний прийом аспірину знижує ймовірність смерті від раку грудей. Учені зі США з'ясували, що регулярне приймання аспірину поліпшує показники виживання в пацієнток із раком грудей. Дослідники виявили чітку залежність між частотою приймання аспірину й імовірністю смерті від раку, а також розвитку його рецидивів. При цьому виявлені співвідношення не залежали від стадії онкологічного захворювання (http://medportal.ru/mednovosti/news/2010/02/17/aspirin/).

Виявлено генетичні причини заїкуватості. Учені зі США вивчивши геном майже 400 пацієнтів, що страждали заїкуватістю, у десяти відсотків з них виявили мутації трьох генів. Ці гени регулюють роботу ферменту, який забезпечує переварювання речовин, що надходять у клітину. Серед членів контрольної групи, що не страждали заїкуватістю, ці мутації не зустрічалися (http://medportal.ru/mednovosti/news/2010/02/11/stuttergene/).

"Круглі" відмінники вчетверо частіше попадають до психлікарні. Дослідники зі Швеції й Великобританії з'ясували, що учні, які одержували лише відмінні оцінки, страждають біполярним розладом значно частіше учнів із середньою успішністю. У ході дослідження вчені зрівняли дані про результати іспитів майже 714 тисяч шведських школярів зі статистикою госпіталізації із приводу зазначеного розладу (http://medportal.ru/mednovosti/news/2010/02/03/abipolar/).

Учені виявили генетичні причини суїцидального поводження. Міжнародна група вчених з'ясувала, що суїцидальна поведінка зумовлена мутаціями гена, що кодує рецептор білка, який відповідає за розвиток і активність нервових клітин. За даними дослідження, носії трьох мутацій цього гена намагалися зробити самогубство в 4,5 раза частіше, ніж пацієнти, у геномі яких були нормальні варіанти цього гена (http://medportal.ru/mednovosti/news/2010/02/02/suicidegen/).

Американські вчені змогли перетворити клітини шкіри в нейрони. Учені зі США розробили методику, яка дозволяє перетворити клітини шкіри в нейрони, минаючи стадію стовбурових клітин. Дослідники виявили три гени, які потрібно замінити для того, щоб перетворення клітин відбулося. Для переносу генетичної інформації вчені використовували лентивірус. Протягом тижня після заміни генів клітин шкіри, взятих у мишей, 20 відсотків з них перетворилися на нейрони (http://medportal.ru/mednovosti/news/2010/01/28/switch/).

Рак легенів будуть визначати за запахом. Учені зі США у ході експериментів на мишах з'я-

сували, що кількість деяких речовин у сечі здорових і хворих раком тварин сильно відрізнялася. Оцінивши зміни хімічного складу сечі, учені змогли точно визначити наявність злоякісних пухлин легенів у 47 з 50 обстежених мишей (http://medportal.ru/mednovosti/news/2010/01/27/cansmell/).

Учені відкрили процес розмноження тромбоцитів. Міжнародна група вчених з'ясувала, що тромбоцити здатні розмножуватися. Це відбувається шляхом подовження частин клітини й утворення ланцюжка, що нагадує намисто. Дослідники відзначили, що утворені в такий спосіб тромбоцити не відрізняються від своїх попередників. Крім того, учені спостерігали процес розмноження тромбоцитів у препаратах крові для переливання (http://medportal.ru/mednovosti/news/2010/01/27/platelets/).

Виявлено молекулярний механізм розвитку раку при палінні. Тайванські вчені виявили молекулярний механізм за яким тютюновий дим викликає виникнення й розвиток раку легенів. Виявилося, що канцерогенний нітрозамін, який міститься в тютюні, значно підвищує ступінь метилювання "протиракових" генів у легеневих клітинах. Це інактивує ці гени і сприяє розвитку пухлини (http://medportal.ru/mednovosti/news/2010/01/20/nnk/).

Хіміки навчилися робити штучні кістки з дерева. З неорганічного мінералу гідроксиапатиту складаються 65-70% костей людей і тварин. Італійським ученим з Інституту науки й технології керамічних матеріалів уперше вдалося одержати гідроксиапатит із дерева, щоб використовувати його для створення протезів кісток. Звичайно ж, дерево необхідно піддати серйозній обробці: процес складається з п'яти основних кроків. Спочатку вчені запускають піроліз, тобто термічне розкладання. Структури, що при цьому утворюються, піддають обвуглецьовуванню для одержання карбіду кальцію. Потім починається окисний процес перетворення карбіду кальцію в оксид кальцію. Пізніше отримують карбонат кальцію, а вже з нього – гідроксиапатит. Учені випробовують імплантати на вівцях (http://sohmet.ru/news/item/f00/s01/n0000134/index.shtml).

Певні види стресу корисні для здоров'я. Широко поширена думка, що стрес небезпечний для здоров'я. Але, як стверджують американські дослідники, короткострокові спалахи стресу, які швидко проходять, можуть мати зовсім протилежний ефект, стаючи свого роду загартуванням для організму людини, що згодом допомагає зберігати здоров'я й з меншими втратами виходити з важких життєвих ситуацій. Учені з Дослідницького центру штату Огайо провели досліди, у ході яких піддослідних мишей піддавали короткостроковому стресу. У результаті виявилося, що миші, які пережили короткостроковий стрес, були набагато менше піддані інфікуванню вірусом грипу. У цілому ряді інших досліджень був установлений зв'язок між короткостроковим стресом і зменшенням ризику розвитку різних захворювань, включаючи серцево-судинні й онкологічні захворювання (http://www.medlinks.ru/article.php?sid=39133).

Жіноча самітність значно збільшує ризик розвитку раку грудей. Даний висновок був зроблений в американському Університеті Чикаго на основі вивчення самок щурів, в яких розвилося у 84 рази більше пухлин, якщо вони утримувалися в клітці одні. Дані цього експерименту підтвердили більш ранні дослідження, котрі показали, що в півторарічних щурів, ізольованих від родичів, розвивалися пухлини на 30% частіше, ніж у щурів, які були поміщені разом з іншими гризунами (http://www.medlinks.ru/article.php?sid=39095).

Чоловіки більше не потрібні - учені одержали сперму із пробірки. Британські вчені заявили, що їм уперше вдалося одержати людську сперму з ембріональних стовбурових клітин. Вони виділили зародкові клітини, які містили парну хромосому XY (що вказує, на приналежність до чоловічої статі). Якийсь час клітини зберігалися в рідкому водні, після чого вони були нагріті до температури людського тіла й поміщені в спеціальний розчин, що дозволяє закінчити процес поділу (мейоз). У результаті був отриманий зрілий дорослий сперматозоїд, що одержав назву IVD - In-Vitro Derived sperm (сперма із пробірки) (http://sohmet.ru/news/item/f00/s01/n0000130/index.shtml).

ЄДИНІ ВИМОГИ ДО ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ

1. Журнал приймає до опублікування оригінальні 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 97 або більш пізньої версії. Ім'я файла (латинськими літерами) має відповідати прізвищу першого автора.

4. Текст статті повинен бути роздрукований шрифтом Times New Roman, кегль 14, міжрядковий інтервал - полуторний. Одна сторінка роздрукованого тексту повинна вмішувати 28-30 рядків, 60-65 знаків у рядку. Не рекомендується переносити слова в текстовому редакторі. **Грецькі символи (α,β,γ – тощо), необхідно наводити саме так, а не повною назвою літер (альфа, бета, гамма - тощо). Імуноглобуліни скорочують латинськими 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 кирилиці поки не існує аналогів (G-білки, фактори транскрипції генів тощо). Латинські назви генів наводяться курсивом, а білків - прямим шрифтом. Особливу увагу необхідно звертати на скорочення - загальноприйняті абревіатури (ЕКГ, ЕЕГ, ЕМГ, УЗД, ТТГ, ЛГ, ФСГ тощо) розшифрування не вимагають. Способи уведення препаратів (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 перевіряти 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 співробітниками різних установ, необхідно вказати розгорнуту 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 англійською мовою

Якщо текст статті набраний російською мовою - резюме на українській та англійській, якщо англійською - резюме на українській та російській мовах. Тексти резюме мають бути автентичними.

У розділі "Матеріал і методи" необхідно:

1) конкретно і чітко описати організацію проведення даного дослідження;

2) вказати варіант дослідження: одномоментне (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 методики) при розподілі пацієнтів по групах, а також на наявність або відсутність маскування ("осліплення") при використанні плацебо або лікарських препаратів у клінічних дослідах;

5) детальний опис використаної літератури і діагностичної техніки, з наведенням її основних характеристик, фірм-виробників;

6) дати назви комерційних наборів для гормональних і біохімічних досліджень, їх виробників, нормальних значень для окремих показників;

7) при використанні загальноприйнятих 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 1975р. і її переглянутого варіанта 1983р. 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 Першим 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 компонентом розділу "Матеріал і методи". Обов'язково вказується: а) прийнятий в даному дослідженні критичний рівень значущості "р"(наприклад "критичний рівень значущості при перевірці статисти-

чних гіпотез у даному дослідженні приймали рівним 0,05"). У кожному конкретному випадку вказується фактична величина рівня значущості "p" для використовуваного статистичного критерію (а не просто p<0,05 або p>0,05). Крім того, необхідно вказувати конкретні значення отриманих статистичних критеріїв (наприклад, критерія χ^2=12,3; число ступенів свободи df=2, p=0,0001). Середні величини не варто наводити точніше, ніж на один десятковий знак у порівнянні з вихідними даними, середньоквадратичне 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 таблицями, рисунками, графіками, схемами, діаграмами, 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 файлі на дискеті. Таблиці повинні мати вертикальну орієнтацію і створюватися за допомогою "мастера таблиц" (опція "Таблица - вставить таблицу" редактора Word). Таблиця повинна мати заголовок і номер (якщо їх 2 й більше). Мікрофотографії надписуються 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 належать, 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 підписах до мікрофотографій обов'язково вказувати збільшення, метод фарбування (або імпрегнації). Кількість рисунків не повинна перевищувати 3, дані рисунки не повинні повторювати матеріали таблиць.

9. Покажчик літератури (не більше 15 джерел для статті і 50 - для огляду) наводиться в алфавітному списку. Не допускаються посилання на неопубліковані роботи. У тексті дається посилання на порядковий номер списку (у квадратних дужках). Для журнальних статей наводяться автори, назва статті, скорочена назва журналу або збірника, рік, том, номер і сторінки; для книг - 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 назві статті, висновках і резюме. Назви ферментів, тканинних препаратів, буферів суспензованих середовищ і експериментальних методів не скорочуються. Хімічні елементи і прості неорганічні сполуки потрібно позначати хімічними формулами.

11. Підписавшись під статею, автор тим самим гарантує що стаття оригінальна і ні вона сама, ні малюнки до неї не були опубліковані в інших журналах.

12. **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.

13. 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 підтримувати зв'язок з редакцією. Ця інформація вноситься також у файл.

14. Направлення від установи і заключения експертної комісії обов'язкові.

Зміст		*Contents*
Оригінальні дослідження		***Original researches***
В. М. Багрій ***Патогенетичне обгрунтування диференційованого лікування Helicobacter pylori-асоційованої пептичної виразки у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень***	*1*	***V. M. Bagrii*** ***Pathogenetic substantiation of differentiated treatment of Helicobacter pylori – associated peptic ulcer in patients with chronic obstructive pulmonary disease***
О. В. Глубоченко ***Особливості гістоморфологічних змін гастродуоденальної слизової оболонки при курсовому лікуванні настоянкою перстачу прямостоячого в умовах експериментального ерозивно-виразкового ураження гастродуоденальної зони щурів***	*5*	***O. V. Glubochenko*** ***The features of histomorphological changes of gastroduodenal mucous membrane during the course treatment by the Potentilla erecta tincture in the conditions of the experimental erosive-ulcerous lesion of the rats' gastroduodenal zone***
А. В. Гошовська ***Зміни гормональної системи в діагностиці фетоплацентарної дисфункції у вагітних, хворих на туберкульоз***	*9*	***A. V. Goshovska*** ***The changes of hormonal system in diagnostics of fetoplacental dysfunction in pregnant women with tuberculosis***
Д. Б. Домбровський, Т. Д. Задорожня, М. Ф. Дрюк ***Імуногістохімічна характеристика процесів після трансплантації стромальних клітин жирової тканини при ішемії кінцівок в експерименті***	*12*	***D. B. Dombrovsky, T. D. Zadorozhnia, M. F. Driuk*** ***Immunohistochemical characteristics of the process following transplantation of stem cells of adipose tissue in case of extremity ischemia in experiment***
О. Ю. Жураківська ***Нові прогностичні можливості N-термінального мозкового натрійуретичного пропептиду***	*17*	***O. Yu. Zhurakivs'ka*** ***New prognostic abilities of the N-terminal portion of the cerebral natriuretic peptide***
И. А. Зупанец, А. Н. Семенов ***Влияние производных D-(+)-глюкозамина на содержание и распределение ионов кальция в субклеточных структурах кардиомиоцитов при экспериментальной кардиопатии***	*20*	***I. A. Zupanets, A. M. Semenov*** ***Influence of D-(+)-glucosamine derivatives on the contents and distribution of calcium ions in subcellular structures of cardiac hystiocytes at experimental cardiomyopathy***

Л. В. Івасюк, В. П. Пішак
Характеристика впливу ендотоксинів грамнегативної та грампозитивної мікрофлори на вміст цитокінів у склистому тілі ока кроликів із проникним пораненням склери 24

І. Г. Кушнір
Вплив серотоніну на екскреторну функцію нирок за умов зміненої фотоперіодичності 27

І. В. Ластівка, Н. І. Підвисоцька, С. М. Антофійчук
Досвід роботи виїзних бригад лікарів-генетиків Чернівецького обласного медико-діагностичного центру та Буковинського державного медичного університету 30

С. А. Левицька
Чинники і механізми неспецифічної резистентності у дітей, хворих на гнійний синуїт 33

Є. А. Ліксутов
Моделювання гнійно-некротичного процесу при експериментальному алоксан-індукованому цукровому діабеті 36

А. Г. Маркарян
Семейно-брачная структура врачей 41

В. Ф. Мислицький, Н. В. Гребенюк
Особливості порушень в організмі дітей залежно від термінів інфікування внутрішньоутробно, інтранатально чи постанатально 45

Ж. А. Нечіпай
Функціонально-морфологічні зміни шлунка у хворих на цукровий діабет у динаміці лікування ліпофлавоном та кораргіном 49

L.V. Ivasiuk, V. P. Pishak
A charactereristic of the effect of endotoxins of gramnegative and grampositive microflora on the content of cytokines in the vitreous body of the eye of rabbits with a penetrating wound of the sclera 24

I. G. Kushnir
Influence of serotonin on the renal excretory function under conditions of photo-periodicity 27

I. V. Lastivka, N. I. Pidvysotska, S. M. Antofiichuk
Work experience of the mobile medical teams of geneticists of the Chernivtsi Regional Medico-Genetic Centre and Bukovinian State Medical University 30

S. A. Levytska
Factors and mechanisms of non-specific resistance in children afflicted with purulent sinusitis 33

I. A. Liksutov
The modeling of necrotic suppurative process in experimental alloxan-induced diabetes 36

A. G. Margarian
Family-marriage structure of physicians 41

V. F. Myslitsky, N. V. Hrebeniuk
Characteristics of disturbances in the children's organism depending upon the periods of intrauterine, intranatal or postnatal infection 45

Zh. A. Nechipai
Functional and morphologic changes of the stomach in diabetes mellitus patients in dinamics of treatment by lipoflavon and korargin 49

Д. Ю. Нечитайло, І. Д. Шкробанець *Особливості периферійної мікроциркуляції у дітей з перинатальною патологією в анамнезі*	*52*	*D. Yu. Nechytailo, I. D. Shkrobanets* *Peculiarities of peripheral microcirculation in children with perinatal pathology in anamnesis*
О. В. Павлюкович *Динаміка зміни ступеня деполяризації лазерного випромінювання різних довжин хвиль, розсіяного тканиною печінки, для визначення причини та давності настання смерті*	*55*	*O. V. Pavlyukovich* *The dynamics of a change of the degree of depolarization of laser irradiation for different spectral ranges scattered by the hepatic tissue for the purpose of identifying the cause of the prescription of death coming*
Р. С. Пшик, В. М. Шевага, Н. П. Яворська, С. С. Пшик, З. О. Пшик *Взаємозв'язок мікроелементного гомеостазу і вмісту жиророзчинних вітамінів (А і Е) в крові та їх вплив на симптоми прояви у хворих із неврологічними проявами остеохондрозу поперекового відділу хребта*	*60*	*R. S. Pshyk, V. M. Shevaga, N. N. Yavorska, S. S. Pshyk, Z. O. Pshyk* *Interrelation between microelement homeostasis and lipid-soluble vitamins (A and E) content in blood and their influence upon patients with neurological manifestations of lumbar osteochondrosis.*
С. І. Сажин *Діагностична цінність показників неспецифічної гіперсприйнятливості дихальних шляхів у дітей, хворих на бронхіальну астму*	*65*	*S. I. Sazhyn* *The diagnostic value indicators of nonspecific hyperreceptiveness of bronchial tubes in school-age children with bronchial asthma*
С. М. Смірнов, Т. В. Лежньова, А. С. Смірнов, І. Г. Клевака *Стан мітохондрій головних, парієтальних та слизових клітин фундальних залоз шлунка щурів після впливу хронічної гіпертермії середнього ступеня тяжкості та інозину*	*69*	*S. M. Smirnov, T. V. Lezhniova, A. S. Smirnov, I. G. Klevaka* *Mitochondria State of the principle, parietal and mucous cells of fundus glands of rats after the influence of chronic hyperthermic of medium severity and inozyn*
О. В. Стасюк *Оцінка ефективності комбінованого інгібування ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда з супутньою артеріальною гіпертензією та без такої за добового моніторування*	*72*	*O. V. Stasjuk* *Estimation of efficiency of combined inhibition of the rennin-angiotensin-aldosterone system for patients after the massive heart attack in case of hypertension and without it*

О. В. Ткачук ***Диференціація лімфоцитів у тимусі щурів зі стрептозотоцин-індукованим діабетом, ускладненим ішемічно-реперфузійним пошкодженням головного мозку***	*77*	***A. V. Tkachuk*** ***Differentiation of lymphocytes in thymus of rats with streptozotocin-induced diabetes complicated with ischemia-reperfusion of brain***
С. С. Ткачук, Т. І. Бойчук, В. Ф. Мислицький ***Динаміка вмісту катехоламінів в окремих структурах мозку щурів різного віку при двобічній каротидній ішемії-реперфузії***	*81*	***S. S. Tkachuk, T. I. Boichuk, V. F. Myslytskyi*** ***Dynamics of catecholamines content of some rats brain structures of diverse age in case of bilateral carotid ischemia-reperfusion***
Ю. В. Товкач, І. О. Бабенчук, М. В. Боровська, А. Ю. Гринкевич, А. В. Палійчук ***Особливості мікроскопічної анатомії стравохідно-шлункового переходу в плодів людини***	*85*	***U. V. Tovkach, I. O. Babenchuk, M. V. Borovska, A. U. Grynkevych, A. V. Paliichuk*** ***Special features of microscopic anatomy of esophagus-gastric transition in the human fetuses***
М. Р. Хара, В. Є. Пелих ***Особливості холінергічної регуляції серця самок при застосуванні замісної гормонотерапії для корекції розвитку некротичного процесу***	*88*	***M. R. Khara, V. Ye. Pelykh*** ***Peculiarities of cholinergic regulation of the female's heart using hormone replacement therapy for correction of necrotical processes development***
В. І. Швець, В. А. Дорошко, В. Я. Трутяк, С. І. Анохіна ***Вплив умов водної депривації на агрегатний стан крові при дії гормонів водно-сольового обміну***	*92*	***V. I. Shvets, V. A. Doroshko, V. Ja. Trutiak, S. I. Anokhina*** ***Influence of terms of water deprivation on the aggregate blood state of hormones water-salt exchange***
Н. Д. Яковичук, І. Й. Сидорчук, В. Б. Дриндак ***Порівняльний кількісний аналіз показників стану системного імунітету в жінок, хворих на кандидозний та бактеріальний вагініт***	*95*	***N. D. Yakovychuk, I. Y. Sydorchuk, V. B. Dryndak*** ***A comparative quantitative analysis of the indices of the state of systemic immunity in women, suffering from candidal and bacterial vaginites***
Наукові огляди		***Scientific Reviews***
О. Д. Рудковська ***Генетичні основи етіопатогенезу очних захворювань***	*99*	***O. D. Rudkovska*** ***Genetic principles of etiopathogenesis of eye diseases***

І. Г. Савка *Сучасні уявлення про структурну організацію кісткової тканини та їх прикладне значення в судовій медицині*	101	*I. H. Savka* *Modern notions of the structural organization of the osseous tissue and their applied significance in forensic medicine*
Т. В. Сорокман, Н. О. Попелюк, Н. О. Зимагорова, Н. А. Онофрейчук *Вплив факторів патогенності Helicobacter pylori на характер гастродуоденальної патології*	104	*T. V. Sorokman, N. O. Popeliuk, N. O. Zimagorova, N. A. Onofreichuk* *Influence of pathogenecity factors on the development of gastrodudenal pathologies*
Практичному лікарю		***For practician***
П. М. Ляшук, А. А. Ілюшина, Г. Д. Коваль, Р. П. Ляшук, С. В. Глуговська *Чоловічий клімакс*	107	*P. M. Liashuk, A. A. Iliushina, G. D. Koval, R. P. Liashuk, S. V. Glugovska* *Climacterium virile*
Ювілеї		***Anniversaries***
Міхньов В. А.	110	*Mihniov V. A.*
Новини інтернет		***Internet News***
За редакцією С. Є. Дейнеки, Л. Л. Дейнеки *INTERNET-НОВИНИ КЛІНІЧНОЇ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ. ЧАСТИНА XXVII.*	112	*S.Ye. Dejneka, L. L. Dejneka* *INTERNET NEWS OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL PATHOLOGY. PART XXVII*
Єдині вимоги до оформлення статей	115	*Requirements for Drawing up Manuscripts*