

рих на МСР та його ступенем ($p < 0,05$). Тобто, вираженість лейкоцитурії напряду пов'язана з тяжкістю ступеня МСР.

Висновки.

1. Проведене нами дослідження показало, що більшість клінічних та лабораторних проявів МСР не корелює зі ступенем вираженості МСР.

2. Встановлена наявність чіткої позитивної кореляції ступеня МСР з віком та вираженістю лейкоцитурії.

3. МСР є лише однією з ланок складного патологічного процесу, що розвивається в сечових шляхах, при НДСМ і стан хворих необхідно оцінювати з урахуванням не тільки ступеня МСР, а й інших його проявів.

Література. 1. *Возіанов О.Ф., Сеймівський Д.А., Бліхар В.Є.* Вроджені вади сечових шляхів у дітей. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – 218 с. 2. *Джавад-Заде М.Д., Абдуллаєв К.И., Акперов Т.Р. и др.* Патогенез и лечение пузырно-мочеточникового рефлюкса при незаторможенном мочевом пузыре у детей // Урол. и нефрол. – 1998. – № 6. – С. 3-8. 3. *Лопаткин Н.А., Пузачев А.Г.* Пузырно-мочеточниковый рефлюкс. М.: Медицина, 1990. – 203 с. 4. *Лопаткин Н.А., Пузачев А.Г., Кудрявцев Ю.В.* Патогенетические основы выбора лечения пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей // Урология. – 2002. – № 1. – С. 47-50. 5. *Dewan P.A.* Vesicoureteric Reflux: The Evolution of the Understanding of the Anatomy and the Development of Radiology // European Urology. – 1999. – V. 36 (6). – P. 559-565.

CLINICO-LABORATORY MANIFESTATIONS OF VESICoureTERAL REFLUX MANIFESTATIONS IN NEUROGENIC DYSFUNCTIONS OF THE CHILDEN'S URINARY BLADDER

S.V.Nikitaiev

Abstract. The study was carried out on 279 patients with vesicoureteral reflux (VUR) that arose against a background of neurogenic dysfunctions of the urinary bladder. The signs of infra-vesical obstruction and other anatomical anomalies of the urogenital system or diseases of the central nervous system were absent in each patient. It has been demonstrated that the majority of clinical and laboratory VUR manifestations do not correlate with the degree of VUR frankness. A well-marked correlation of the VUR degree with the age and leukocyturia intensity has been established. This makes it possible to realize that VUR is one of the components of a complex pathological process that develops in the urinary tracts and a patient's condition should be evaluated with due regard for not only the VUR degree, but its other manifestations as well.

Key words: vesicoureteral reflux, neurogenic dysfunctions of the bladder, children.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Надійшла до редакції 28.06.2002 року

УДК 616.831-005.1:577.115.4

С.С.Паляниця

РОЛЬ АНГІОТЕНЗИНУ II І ПЕРОКСИДНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У РОЗВИТКУ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТА

Кафедра нервових хвороб, психіатрії та медичної психології ім. С.М.Савенка
(зав. – проф. В.М. Пашковський)
Буковинської державної медичної академії

Резюме. З метою визначення змін інтенсивності процесів ліпопероксидації у хворих на ішемічний інсульт за блокади рецепторів ангіотензину II лозартаном досліджено вміст у крові продуктів пероксидного окиснення ліпідів та активність ферментів протирадикального захисту. Показано, що застосування лозартану в комплексному лікуванні хворих на гострий ішемічний інсульт сприяє зменшенню рівня в крові дієвих кон'югатів, малонового альдегіду та підвищує активність супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази і каталази.

Ключові слова: інсульт, ліпопероксидація, протирадикальний захист, ангіотензин II, лозартан.

Вступ. Відомо, що ренін-ангіотензинова система відіграє вирішальну роль у підтриманні артеріального тиску у відповідь на гостру гіповолемію. Тобто, фізіологічна роль системи ренін-ангіотензин найбільш очевидна, коли циркуляторний гомеостаз порушується під дією нестачі натрію, гіповолемії або при вертикальному положенні тіла [8]. Водночас показано, що під впливом ангіотензину II (АТ II) у тварин з артеріальною нормотонією одночасно з пресорним ефектом спостерігалось зниження мозкового і ниркового кровотоку. Результати досліджень впливу АТ II на кровообіг у головному мозку за умов артеріальної нормо- і гіпотонії, отримані за методом кліренсу водню, повністю збігаються з даними резистографії і свідчать про те, що внутрішньовенне введення АТ II викликає зниження мозкового і зменшення ниркового кровотоку. Відомо, що при ішемії тканин відбувається активація пероксидного окиснення ліпідів за механізмами “кисневого парадоксу” [3], проте роль АТ II у механізмах активації процесів ліпопероксидації у хворих на ішемічний інсульт (ІшІ) в гострому періоді остаточно не з'ясована.

Мета дослідження. Визначити зміни інтенсивності процесів ліпопероксидації у хворих на ішемічний інсульт за блокади рецепторів АТ II лозартаном.

Матеріал і методи. Досліджено вміст продуктів пероксидного окиснення ліпідів у 43 хворих віком $62,3 \pm 2,25$ року через тиждень від моменту розвитку ішемічного інсульту (ІшІ). Пацієнти I групи (20 хворих) у комплексному лікуванні не отримували інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), хворі II групи (23 пацієнти) лікувалися інгібіторами АПФ як до, так і після розвитку ІшІ. III групу склали 10 хворих (вік - $63,35 \pm 3,14$ року) на ІшІ, яким у комплексному лікуванні призначали блокатор рецепторів АТ II лозартан калію (доза - $0,05$ мг/добу). До складу контрольної групи увійшли 23 практично здорових донори (вік - $46,35 \pm 1,35$ року).

Активність супероксиддисмутази (КФ 1.15.1.1) визначали за методом С.Чеварі та співавт. [6], рівень дієнових кон'югатів - за методом В.Б.Гаврилова, М.І.Мішкорудної [1], малонового альдегіду - за методикою І.Д.Стальної, Т.Г.Гарішвілі [5], активність каталази (КФ 1.11.1.6) - за М.А.Королюком та співавт. [2]. Активність глутатіонпероксидази (КФ 1.11.1.9) досліджували за методикою І.Ф.Мецишена [4].

Результати досліджень опрацьовували методами варіаційного статистичного аналізу з визначенням критерію Стьюдента за програмою “Bio-stat” на РС IBM 586.

Результати дослідження та їх обговорення. Через тиждень лікування у хворих на ІшІ I групи (до комплексної терапії, в яку не входили інгібітори АПФ) вміст у крові дієнових кон'югатів перевищував (табл.) контрольні показники на 43,6%, малонового альдегіду - на 12,9%, що супроводжувалося зниженням активності супероксиддисмутази на 18,9%, каталази - 12,9%, глутатіонпероксидази - на

Таблиця

Характеристика змін інтенсивності ліпопероксидації та активності ферментів протирадикального захисту в плазмі крові у хворих на ішемічний інсульт ($x \pm Sx$)

Показники, що вивчалися	Контроль, n=23	Хворі на інсульт, n=23 <i>I група</i>	Хворі на інсульт, n=20 <i>II група</i>	Хворі на інсульт, n=10 <i>III група</i>
Дієнові кон'югати, мкмоль/г білка	$0,108 \pm 0,012$	$0,155 \pm 0,014$ $p < 0,02$	$0,144 \pm 0,009$ $p < 0,05$	$0,118 \pm 0,007$
Малоновий альдегід, мкмоль/г білка	$0,228 \pm 0,023$	$0,325 \pm 0,016$ $p < 0,01$	$0,269 \pm 0,012$ $p < 0,01$	$0,267 \pm 0,014$ $p_1 < 0,05$
Активність супероксиддисмутази, од/хв мг білка	$0,916 \pm 0,056$	$0,745 \pm 0,030$ $p < 0,02$	$0,801 \pm 0,047$	$0,849 \pm 0,043$
Активність каталази, мкмоль H_2O_2 /хв мг білка	$12,42 \pm 0,77$	$10,82 \pm 0,44$	$12,03 \pm 0,52$	$12,56 \pm 0,65$ $p_1 < 0,05$
Активність глутатіонпероксидази, мкмоль GSH/хв мг білка	$0,711 \pm 0,054$	$0,602 \pm 0,027$	$0,659 \pm 0,030$	$0,464 \pm 0,048$ $p_1 < 0,05$

Примітка. p - ступінь вірогідності різниць показників відносно контролю;
 p_n - ступінь вірогідності різниць показників відносно даних відповідної групи; n - число спостережень.

15,4%. У хворих на ІІІ ІІ групи, яким призначали інгібітори АПФ, рівень у крові дієнових кон'югатів збільшувався на 33,1%, малонового альдегіду - на 17,9%, тобто був меншим за такий у пацієнтів І групи. Водночас активність ферментів протирадикального захисту, навпаки, була більшою, ніж у хворих на ІІІ І, які не отримували інгібіторів АПФ: СОД - на 7,6%, ГПО - на 9,5%, каталази - на 11,2%.

В осіб ІІІ групи спостерігалися найменші величини вмісту в крові дієнових кон'югатів, а рівень малонового альдегіду дорівнював такому в пацієнтів ІІ групи. Активність ферментів протирадикального захисту в ІІ і ІІІ групах вірогідно не відрізнялася, але була суттєво більшою, ніж у хворих на ІІІ І групи.

Отже, застосування в комплексному лікуванні хворих на ішемічний інсульт інгібіторів АКФ і лозартану сприяє зменшенню вмісту в крові продуктів ліпопероксидації і збільшує рівень ферментів протирадикального захисту.

Відомо, що поряд з циркуляцією в крові елементів плазмової ренін-ангіотензинової системи (РАС), доведено її існування в тканинах (автокринної/паракринної), в тому числі в серці, нирках, центральній нервовій системі, судинах, наднирниках і репродуктивних органах. Дослідникам вдалося виділити з ізольованих тканин усі компоненти РАС, а саме: ангіотензиноген, ренін, ангіотензин І, АПФ, АТ ІІ і рецептори ангіотензину; продемонстровано місцевий синтез ангіотензину в ізольованих перфузованих препаратах органів; показано вплив на синтез ангіотензину лікарських засобів, що стимулюють або інгібують РАС. Якщо плазмова РАС задіяна в гострій регуляції змін циркуляторного гомеостазу, то тканинна генерація АТ ІІ бере участь у тонічній регуляції функціонування та структурних змін серцево-судинної системи, що визначає її значний внесок у патофізіологію серцево-судинних захворювань, коронарної хвороби, атеросклерозу [3].

Особливості реакції організму на внутрішньомозкове введення АТ ІІ, такі як підвищення артеріального тиску, активація питної поведінки та стимуляція секреції вазопресину, дозволили висловити припущення про існування в центральній нервовій системі власної, не пов'язаної з функцією нирок, РАС, так званої "ангіотензинутворювальної системи" мозку [7].

Показано, що АТ ІІ надходить у мозкові структури в тих ділянках, де підвищена проникливість гематоенцефалічного бар'єра: передня третина дна третього шлуночка (так звана ділянка AV3V), субфортікальний орган, *organum vasculosum laminae terminate*, сірий горбик, *area postrema* та ін. Як відомо, саме ці зони беруть участь у регуляції вказаних вище функцій. Таким чином, результати введення екзогенного АТ ІІ в мозкові шлуночки відповідають ефектам як власного ангіотензину мозку, так і пептиду, який надходить у ЦНС з кров'ю. Ця дія мало чим відрізняється від добре вивченого впливу АТ ІІ на судини, клубочкову зону і мозковий шар наднирників, серце та інші органи-мішені [12].

Відомі клітинні механізми дії АТ ІІ на трансмембранний обмін Na^+ та Ca^{2+} пояснюють дані про вплив пептиду на нейрональну активність. У культурах нейронів спинного мозку АТ ІІ збільшує вхідний опір, тобто викликає гіперполяризацію за рахунок впливу на провідність хлору. Показано, що центральні ефекти АТ ІІ не залежать від тону судин мозку. Таким чином, змінюючи активність "межуючих" по відношенню до гематоенцефалічного бар'єра нейронів і пов'язаних з ними структур мозку, системний АТ ІІ здатен модулювати численні регуляторні реакції. Цю дію АТ ІІ можна назвати центральним ефектом периферичної ренін-ангіотензинової системи [11].

При таких типових стимулах ангіотензинутворювальної системи мозку, як спрага чи змінення концентрації натрію в спинномозковій рідині, відбувається активація адренергічних систем. Присутність ангіотензинергічних нейронів у таких відділах проміжного мозку і стовбуру, як *area postrema*, ядра солітарного тракту, парамедіанні ядра, дорсомедіальне ядро гіпоталамуса, ділянка AV3V та інших, по яких здійснюється потік баро- і хеморецепторної інформації, свідчить про участь ангіотензинутворювальної системи у процесах переробки аферентних імпульсів. Спинний мозок людини містить порівняно мало реніну та інших компонентів ангіотензинутворювальної системи, але стовбур мозку характеризується наявністю усіх її компонентів. Так, багато реніну знайдено в середньому мозку, голубій плямі, ядрах солітарного тракту, перегородці, ретикулярній формації. Рецептори АТ ІІ в стовбурі мозку локалізуються в нижніх олівах, вентролатеральній частині медули, перегородці та середньому мозку, *area postrema*, верхніх горбиках чотиригорбкових тіл, субталамусі, ядрах солітарного тракту. У таламусі людини також знайдено ренін. У корі великих півкуль людини є лише окремі нейрони, які містять ренін, проте в стріатумі активність АПФ дуже велика, чому відповідає високий вміст

АТ II. Лімбічна система також містить усі компоненти ангіотензинутворювальної системи: ренін - переважно в мигдаликах. Гіпоталамус, який є ключовою зоною реалізації домінуючих мотивацій, за даними, що отримані на різних видах тварин і в людини, містить максимальну кількість усіх без винятку компонентів ангіотензинутворювальної системи. Головним джерелом реніну, АПФ, АТ II та III в гіпоталамусі є супраоптичні і паравентрикулярні ядра, а також супрахіазматичне ядро, перивентрикулярні ядра, агеа преоптична [10].

Ренін виявляється імуногістохімічним методом у тілах нейронів і глії, а також у синаптичних закінченнях, біохімічними дослідженнями - у фракції синапсом. Ренін-субстрат знаходять як у клітинній рідині, так й інтранейронально. Очевидно, він не тільки синтезується в нейронах, але і виділяється з них, як з депо, у зв'язку з чим цей білок виявляється у спинномозковій рідині людини у концентраціях, які складають 1/10 від плазмового рівня. ДНК і мРНК, які визначають синтез ренін-субстрату, у мозку і печінці ідентичні, однак ангіотензиноген мозку містить додаткові субодиниці і відрізняється за вмістом сіалових кислот. Очевидно, синтез цього глікопротеїду кодується одним геном, але ступінь його експресії органоспецифічна. Так, збільшення синтезу ренін-субстрату після нефректомії зростає в печінці у 7 разів, а в мозку - лише у 2 рази і до того ж на 8 годин пізніше [12].

Спільна локалізація ренін-субстрату і норадреналіну в нервових закінченнях вказує, що останній бере участь у регуляції першого. Враховуючи важливу роль катехоламінів у виникненні гіпертензії, цими даними можна пояснити збільшення концентрації ренін-субстрату в спинномозковій рідині у хворих на гіпертонічну хворобу [9].

Отримані нами результати свідчать про те, що в гострому періоді ішемічного інсульту РАС здатна брати безпосередню участь в активації процесів пероксидного окиснення ліпідів за ішемічним механізмом, оскільки активність ферментів протирадикального захисту при цьому знижується.

Висновок. Застосування лозартану в комплексному лікуванні хворих на гострий ішемічний інсульт сприяє зменшенню інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів та підвищує активність ферментів протирадикального захисту.

Література. 1. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лаб. дело. - 1983. - № 3. - С.33-36. 2. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. - 1988. - №1. - С.16-19. 3. Метелица В.И. Блокаторы рецепторов ангиотензина II // Терапевт. арх. - 1996. - Т.68, №8. - С.64-67. 4. Мецишвиц И.Ф. Механизм действия четвертичных аммониевых соединений (этония, тиония, додециония и их производных) на обмен веществ в норме и патологии: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. К., 1991. - 37 с. 5. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии. - М.: Медицина, 1977. - С.66-68. 6. Чевари С., Чаба И., Секкей Й. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения сФ в биологических материалах // Лаб. дело. - 1985. - № 11. - С.678-681. 7. Anthes N., Schmid H.A., Hashimoto M. et al. Heterogeneous actions of vasopressin on ang II-sensitive neurons in the subfornical organ of rats // Amer. J. Physiol. - 1997. - V.42, № 6. - P. 2105-2111. 8. Atlas S.A. The renin-angiotensin system revisited - classical and nonclassical pathways of angiotensin information // Mount sinai journal of medicine. - 1998. - V. 65, № 2. - P. 87-96. 9. Davison R.L., Yang G.Y., Beltz T.G. et al. The brain renin-angiotensin system contributes to the hypertension in mice containing both the human renin and human angiotensinogen transgenes // Circulat. Res. - 1998. - V. 83, № 10. - P.1047-1058. 10. Krukoff T.L. Central regulation of autonomic function - no brakes // Clin. and experim. pharmacol. and physiol. - 1998. - V. 25, № 6. - P. 474-478. 11. Lu D., Yang H., Raizada M.K., Raizada M.K. Attenuation of ang-II actions by adenovirus delivery of AT(1) receptor antisense in neurons and smc // Amer. j. physiol. - 1998. - V. 43, № 2. - P. 719-727. 12. McKinley M.J., Allen A.M., Burns P. et al. Interaction of circulating hormones with the brain - the roles of the subfornical organ and the organum vasculosum of the lamina terminalis // Clin. and experim. pharmacol. and physiol. - 1998. - V. 25. - P.61-67.

THE ROLE OF ANGIOTENSIN II AND LIPID PEROXIDATION IN THE DEVELOPMENT OF ISCHEMIC STROKE

S.S.Palianytsia

Abstract. For the purpose of determining changes of the processes of lipoperoxidation in patients with ischemic stroke in case of blocking the receptors of angiotensin II by losartan the author has studied the blood content of lipid peroxidation products and the activity of the enzymes of the antiradical protection. It has been shown that the use of losartan in multimodality treatment of patients with acute ischemic stroke favours a decrease of the blood level of dien conjugates, malone dialdehyde and increases the activity of superoxide dismutase, glutathione peroxidase and catalase.

Key words: stroke, lipoperoxidation, antiradical protection, angiotensin II, losartan

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Надійшла до редакції 13.05.2002 року