

Клінічна та
експериментальна
ПАТОЛОГІЯ



Том X, №2 (36), Ч.1, 2011

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

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

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

Головний редактор

Т. М. Бойчук

Перший заступник головного редактора

В. Ф. Мислицький

Відповідальні секретарі:

С. Є. Дейнека

О. С. Хухліна

Секретар

Г. М. Лапа

Наукові редактори випуску:

д. мед. н., проф. О. І. Денисенко

д. біол. н., проф. Ю. М. Нечитайло

д. мед. н., проф. С. С. Руденко

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.

Сидорчук І. Й.

Сорокман Т. В.

Адреса редакції: 58002, Чернівці, пл. Театральна, 2, видавничий відділ БДМУ.

Тел./факс: (0372) 553754. E-mail: vfmyslickij@bsmu.edu.ua

Повнотекстова версія журналу представлена на сайті: <http://www.bsmu.edu.ua/KEP>

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Березнякова А. І. (Харків)
Братусь В. В. (Київ)
Донченко Г. В. (Київ)
Калита М. Я. (Київ)
Казимірко Н.К. (Луганськ)
Клименко М. О. (Харків)
Ковальчук Л. Я. (Тернопіль)

Колесник Ю. М. (Запоріжжя)
Мойбенко О. О. (Київ)
Резніков 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 № 10 від 27.05.2011 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.), 2011
©Клиническая и экспериментальная
патология (Клин. и эксперим. патол.), 2011

© Clinical and experimental pathology
(Clin. and experim. pathol.), 2011
Founded in 2002
Publishing four issues a year

© Буковинський державний медичний університет, 2011 р.

УДК 616. 831 - 053

В. О. Бобков

ДУ «Інститут нейрохірургії імені акад.
А.П.Ромоданова АМН України», м. Київ
ОКУ «Лікарня швидкої медичної
допомоги», м. Чернівці

КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ ДИФУЗНОГО АКСОНАЛЬНОГО ПОШКОДЖЕННЯ ГОЛОВНОГО МОЗКУ У ХВОРИХ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП

Ключові слова: черепно-мозкова травма, дифузне аксональне пошкодження, кома, вегетативний стан.

Резюме. Вивчені клінічні прояви дифузного аксонального пошкодження (ДАП) головного мозку в 72 пацієнтів у гострому періоді. Відмічено, що ДАП частіше зустрічається в хворих молодого та зрілого віку. Частіше спостерігається при шляхово-транспортних пригодах, кататравмах. Характерною особливістю є коматозний стан, що розвивається відразу після травми, високий відсоток стовбурових симптомів в гострий період ДАП. У клінічному перебігу відмічалось два варіанта виходу з коматозного стану: відновлення елементів свідомості за типом «вмикання» та поступовий перехід в стійкий або транзиторий вегетативний стан.

Вступ

В останні роки в усіх країнах світу відмічається ріст загального травматизму та зокрема ріст черепно – мозкової травми (ЧМТ). За даними ВООЗ, за останні 10-15 років ЧМТ збільшується на 2% за рік. ЧМТ в структурі загального травматизму складає 30 – 40% та є основною причиною летальних наслідків (до 2/3 від усіх травм) та інвалідації населення (25 – 30% випадків від загальної кількості визнаних інвалідами внаслідок травм різних локалізацій) [3,4,5,6,7].

Значною тяжкістю відрізняються черепно – мозкові травми, які виникли унаслідок шляхово-транспортних пригод, при кататравмах. При цьому спостерігаються як вогнищеві ушкодження головного мозку (вогнищеві забої головного мозку, внутрішньочерепні гематоми, тощо), так і дифузні пошкодження. В сучасних класифікаціях окремо виділяють *дифузне аксональне пошкодження головного мозку (ДАП)* - клінічну форму ЧМТ, яка має дуже тяжкий перебіг.

За даними [2] – летальність при ДАП складає 22%, в 44% випадків настає груба інвалідація або вегетативний стан, в 26% - помірна інвалідація та тільки у 8% постраждалих спостерігалися сприятливі наслідки.

Мета дослідження

Вивчити особливостей клінічних проявів дифузного аксонального пошкодження мозку у хворих різних вікових груп.

Матеріал і методи

Під спостереженням знаходилося 72 хворих з дифузним аксональним пошкодженням (ДАП)

головного мозку. Згідно прийнятої класифікації черепно – мозкової травми (ЧМТ) усі хворі з ДАП мали тяжку ЧМТ. Серед хворих переважали особи чоловічої статі: чоловіки – 55 (76,4%), жінки – 17 (23,6 %).

Критеріями включення були: тяжка ЧМТ, тривалий коматозний стан при поступленні в спеціалізоване відділення, відсутність поширених травматичних пошкоджень речовини головного мозку при проведенні нейровізуалізаційних обстежень, нейровізуалізаційні ознаки дифузного аксонального пошкодження. Обмежень за віком, статтю, супутніми пошкодженнями не було.

При виконанні роботи дотримано основних вимог біоетики згідно Наказу МОЗ України №281 від 01.11.2000 р., Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини, GCP та інших нормативно-законодавчих актів у сфері біоетики. Для математичного аналізу використано статистично-аналітичні методи, інтегровані в програмний пакет MS®Office 2010 Professional+.

Обговорення результатів дослідження

Вік хворих варіював від 6 до 58 років. Середній вік складав – 30,4 років.

Розподіл хворих за віковими групами представлений в табл. 1.

Як свідчать дані табл. 1, ДАП частіше зустрічається в хворих молодого та зрілого віку.

У 51 (70,8 %) хворих була закрита ЧМТ (з них жінок – 11, чоловіків – 40), у 21 (29,2 %) – відкрита ЧМТ (з них жінок – 6, чоловіків – 15).

Таблиця 1

Розподіл хворих із ДАП у різних вікових групах

№	Вікові групи	0 - 14	15 – 29	30 - 44	45 - 59	Всього
1	Кількість хворих	6	38	14	14	72
2	%	8,3	52,7	19,5	19,5	100

Таблиця 2

Термін госпіталізації хворих до нейрохірургічного відділення

Строки поступлення	1-6 год	7-12 год	13-24 год	1-7 діб	8-14 діб	> 14 діб	Всього
Кількість хворих	45	4	11	9	3	0	72
%	62,5	5,5	15,3	12,5	4,2	0	100

Таблиця 3

Стан хворих при поступленні (за ШКГ)

Глибина коми	Кількість хворих	%
Помірна кома (6 – 7 балів за ШКГ)	40	55,6
Глибока кома (4 – 5 балів за ШКГ)	30	41,7
Термінальна кома (3 бала за ШКГ)	2	2,7
Всього	72	100

Таблиця 4

Тривалість коматозного стану у хворих із ДАП

Тривалість коми	Кількість хворих	%
До 1 доби	0	0
1 – 7 діб	36	50
8 – 14 діб	12	16,7
15 – 21 доба	8	11,1
Більше 21 доби	7	9,7
Кома до моменту смерті	9	12,5
Всього	72	100

Таблиця 5

Виразність стовбурової симптоматики у хворих із ДАП

Стовбурові симптоми	Кількість хворих	%
Анізокорія	18	25
Зниження корнеальних рефлексів	41	56,9
Порушення фотореакцій	38	52,7
Обмеження погляду догори	29	44,3
Окулоцефалічний рефлекс	32	44,4
Косоокість (збіжна, розбіжна)	22	30,5
Дихальні порушення	25	34,7

Таблиця 6

Варіанти виходу з коми при ДАП по вікових групах

	0 – 14	15 - 29	30 - 44	45 - 59	Всього
По типу «вмикання»	4	32	8	7	51
Транзиторний вегетативний стан	2	2	1	1	6
Стійкий вегетативний стан		4	1	1	6

Переломи кісток черепа спостерігались у 28 (38,9 %) хворих.

У 17 (23,6 %) хворих була поєднана ЧМТ. У 12 випадках мали місце переломи кісток скелету. У 5 хворих були переломи довгих трубчастих кісток, в 1 випадку – перелом кісток тазу, у 6 випадках – переломи мілких кісток скелету. Пошкодження ребер та травма органів грудної клітини спостерігались у 7 (9,7 %) хворих. В одному випадку ЧМТ поєднувалася з травмою кісток лицевого черепа. У трьох випадках відмічалася поєднання травми кісток скелету та травма грудної клітини (у 2 випадках мало місце поєднання легких пошкоджень).

П'ятеро хворих отримали травму в стані алкогольного сп'яніння.

По механізму отриманої травми хворі розподілялися наступним чином:

- шляхово - транспортна пригода – 51 (70,8 %) випадок, з них жінок – 14 (3 пішоходи), чоловіків – 37 (пішоходів – 8).

- кататравма – 12 (16,7 %) випадків, жінок – 1, чоловіків – 11.

- в побуті – 4 (5,55 %) чоловіків.

- невідомі обставини травмування – у 5 (6,9%) випадках (жінок – 2, чоловіки – 3).

Таким чином, у переважній більшості спостережень (63 - 87,5%) у хворих із ДАП мала місце травма за механізмом прискорення – уповільнення.

За терміном поступлення в спеціалізований стаціонар – хворі розподілялися наступним чином (табл. 2):

При поступленні загальний стан 52 (72,2%) хворих (з них жінок – 12, чоловіків – 40) оцінювався як тяжкий, 20 (27,8%) як край тяжкий (з них жінок – 5, чоловіків – 15).

Характерною особливістю клінічної картини ДАП є коматозний стан, який розвивається відразу після травми (табл. 3).

Усі хворі при первинному огляді знаходилися в стані коми різної глибини. Глибока кома більш характерна для хворих молодшого віку.

По тривалості коми хворі розподілені наступним чином (таблиця 4).

Як видно з табл. 4, для хворих з ДАП характерний тривалий коматозний стан.

Слід відмітити, що для коматозного стану при дифузному аксональному пошкодженні характерна висока питома вага генералізованих поно – тонічних реакцій, що супроводжуються симетричною або асиметричною децеребраційною та декортикаційною ригідністю.

Дані симптоми можуть бути спонтанними, а також провокуватися больовими подразниками.

Характерною особливістю ДАП є то, що в гострому періоді на фоні коматозного стану у хво-

рих відмічались різної вираженості стовбурові симптоми (табл. 5).

Порушення м'язового тону та сухожилкових рефлексів мали місце в більшості спостережень – 57 (79,2%). Гіпертонус спостерігався в 38 (52,7 %) хворих, гіпотонія – у 17 (23,6 %), атонія – у 2 (2,7 %). Відповідно гіперрефлексія – у 44 (61,1%), гіпорефлексія – у 19 (26,4 %). Порушення тону мали різноманітний характер від дифузної м'язової гіпотонії до горметонії. М'язова гіпертонія частіше спостерігалась у хворих дитячого та молодого віку. Гіперрефлексія поєднувалася з розширенням рефлексогенних зон. Однак слід відмітити, що ступінь вираженості гіперрефлексії та м'язового тону могли варіювати на протязі дня.

У 42 (58,3 %) спостерігалися рухові порушення : у вигляді гемісиндрома – 31 (43 %), у вигляді тетрапарезу – 11 (15,3 %).

Менінгеальний симптомокомплекс був виявлений у 44 (61,1 %) випадків. У 30 (41,6 %) пацієнтів він був різко виражений. Крім того, в деяких випадках спостерігалася дисоціація сухожилкових рефлексів та (або) менінгеальних знаків по всій тілі.

Слід відмітити також наявність рухового збудження у хворих із ДАП на фоні коматозного стану – 39 (54,2%). У 11(15,3 %) хворих молодого віку рухове збудження сягало такого ступеня, що в свою чергу потребувало проведення масивної седативної терапії.

Симптом Бабінського при поступленні спостерігався у 59 (81,9 %) хворих. У 53 (73,6 %) випадків він був двобічним, у 6 (8,3 %) випадків – однобічним.

В клінічному перебігу ДАП виділяють два варіанта виходу хворих з коматозного стану:

1. Відновлення елементів свідомості після коми відбувається по типу «вмикання», що супроводжувалося спонтанним відкриванням очей або у відповідь на подразники (біль, окрик), ознаками фіксації погляду та в деяких випадках виконання простих інструкцій. Кількість хворих складає 51 (70,8 %), з них жінок – 13 (25,5 %), чоловіків – 38 (74,5 %). У цієї групи хворих відмічалася поступове збільшення періоду неспання, разом із цим збільшувався вербальний контакт, відмічався поступовий регрес стовбурової та вогнищевої симптоматики.

2. Кома, яка спостерігається відразу після травми, поступово переходить в стійкий або транзиторний вегетативний стан. При цьому спостерігається спонтанне (або у відповідь на подразники) відкривання очей, без фіксації погляду, слідування за оточуючим та виконання хоча б елементарних інструкцій. Кількість хворих скла-

дає 12 (16,7%), з них жінок – 3 (25%), чоловіків – 9 (75%). У цієї групи хворих транзиторний вегетативний стан тривалістю від 9 до 14 діб спостерігався в 6 (50%) хворих (з них жінок – 3, чоловіків – 3). У 6 хворих (чоловіки) – відмічався розвиток стійкого вегетативного стану. Як правило в цієї групи хворих в міру виходу у вегетативний стан виявлялися підкіркові симптоми у вигляді корнеомандибулярного рефлексу, рефлексів орального автоматизма (жування, причмокування, тощо). Поступово відновлювалася жива фотореакція, частіше спостерігалися плаваючі рухи очних яблук, різностояння очних яблук по горизонталі. Спостерігалася диссоціація м'язового тону, сухожилкових рефлексів, менингеальних знаків по вісі тіла. У відповідь на подразнення або зміну положення тіла спостерігалися вичурні рухи в кінцівках, тулубі. При розвитку стійкого вегетативного стану крім зазначеної симптоматики відмічались явища полінейропатії спинномозкового та корінцевого генезу (контрактури в суглобах, гіпотрофія м'язів кистей, фібрилярні посмикування м'язів кінцівок, тулуба). Також у цієї групи хворих частіше відмічались вегетативні порушення у вигляді гіпертермії, тахікардії, тахіпноє, гіпергідрозу обличчя, розвитку пустульозної висипки на обличчі, шиї, грудній клітині, надпліччях. У 6 хворих в міру виходу з транзиторного вегетативного стану відмічався розвиток екстрапірамідного синдрому у вигляді олігокінезії, гіпомімії, незначних гіперкінезів, скованості рухів, атактичної ходи (табл. 6).

3. Дев'ять хворих померли, не виходячи з коматозного стану. З них жінок – 1 (11,1%), чоловіків – 8 (88,9%).

Висновки

1. ДАП частіше зустрічається в хворих молодого та зрілого віку.

2. У переважній більшості спостережень в хворих з ДАП мала місце травма за механізмом прискорення – уповільнення.

3. Характерною особливістю клінічної картини ДАП є коматозний стан який розвивається відразу після травми з наявними різної вираженості стовбуровими симптомами.

4. В клінічному перебігу відмічалось два варіанта виходу з коматозного стану: відновлення елементів свідомості за типом «вмикання» та поступовий перехід у стійкий або транзиторний вегетативний стан.

Перспективи подальших досліджень

На основі отриманих результатів перспективним є вивчення особливостей діагностики та від-

далених наслідків дифузного аксонального пошкодження мозку залежно від віку хворих, супутніх пошкоджень, часу та характеру надання медичної допомоги.

Література. 1. Орлов Ю.А. Руководство по диагностике и лечению ЧМТ у детей. – К., 2002. 2. Лебедев В.В. Диффузное аксональное повреждение головного мозга / В.В. Лебедев, П.В. Волков // Нейрохирургия. -2005. -№3. -С.10-15. 3. Педаченко Г.А., Диффузное аксональное повреждение головного мозга, «Курс избранных лекций по нейрохирургии», Киев, 1995 4. Потапов А.А. Диффузные аксональные повреждения головного мозга / А. А. Потапов, Л. Б. Лихтерман, С. Ю. Касумова и др. // Вопросы нейрохирур., 1990, № 2, с. 3—7. 5. Потапов Л.А. Диффузное аксональное повреждение / Л.А.Потапов, Л.Б.Лихтерман, С.Ю.Касумова [и др.] / Руководство по черепно-мозговой травме / — М.: Антитор, 2001. — Том 2. — С. 426-449. 6. Потапов А.А. Патогенез и дифференциальное лечение очаговых и диффузных повреждений головного мозга / А. А. Потапов // Автореферат дисс. д-ра мед. наук, К., 1990. 7. Чабулов А. Диффузное аксональное повреждение головного мозга / А. Чабулов // Автореферат дисс. канд. мед. наук, М., 1990. 8. Морозов А.Н. и др. Клиническая и компьютерно-томографическая диагностика в остром периоде черепно-мозговой травмы. – Чернигов., 2007. 9. Гарус А.А. Особенности клинической и компьютерно-томографической диагностики в острый период диффузного аксонального повреждения головного мозга // Укр. нейрохирургічний ж.-2003. -№4. -С.45-52. 10. Yoganandan N; Gennarelli TA; Zhang J; Pintar FA; Takhounts E; Ridella SA Association of contact loading in diffuse axonal injuries from motor vehicle crashes / N Yoganandan ; TA Gennarelli ; J Zhang [et al.]// J Trauma. 2009; 66(2):309-15 11. Douglas H. Smith Axonal Damage in Traumatic Brain Injury/ H.Douglas // The Neuroscientist, Vol. 6, No. 6, 483-495 12. Vik A Diffuse axonal injury in traumatic brain injury / A Vik, KA Kvistad, T Skandsen, T Ingebrigtsen // Tidsskr Nor Laegeforen. 2006 Nov 16;126(22):2940-4. 13. Smith DH Diffuse axonal injury in head trauma / DH Smith, DF Meaney, Shull WH. //J Head Trauma Rehabil. 2003 Jul-Aug;18(4):307-16. 14. Li XY Diffuse axonal injury: Novel insights into detection and treatment / XY Li ; DF.Feng // J Clin Neurosci. 2009; 16(5):614-9 15. Graham DI. Diffuse axonal injury caused by assault / DI Graham, JC Clark, JH Adams // J Clin Pathol. 1992 Sep;45(9):840-1.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ДИФFUЗНОГО АКСОНАЛЬНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА У БОЛЬНЫХ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

В. А. Бобков

Резюме. Изучены клинические проявления диффузного аксонального повреждения (ДАП) головного мозга у 72 пациентов в остром периоде. Отмечено, что ДАП чаще наблюдается у больных молодого и зрелого возраста. Преимущественно встречается при дорожно-транспортных происшествиях, кататравмах. Характерными особенностями является коматозное состояние, которое развивается сразу после травмы, высокий процент стволовых симптомов в острый период ДАП. В клиническом течении отмечалось два варианта выхода из коматозного состояния: восстановление элементов сознания по типу «включения» и постепенный переход в стойкое или транзиторное вегетативное состояние.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, диффузное аксональное повреждение, кома, вегетативное состояние.

**CLINICAL MANIFESTATIONS OF DIFFUSE AXONAL
INJURY OF THE BRAIN IN PATIENTS OF
DIFFERENT AGE GROUPS**

V. O. Bobkov

Abstract. The clinical manifestations of diffuse axonal injury (DAI) of the brain have been studied in 72 patients during an acute period. It has been noted that DAI more often occurs in patients of young and mature age. It has more often observed in case road accidents, catatraumas. Comatose state is specific characteristic that develops just after trauma, high percentage of stem symptoms during an acute period of DAI. Two variants of restoring from comatose state have noted in the clinical

course: a restoration of the elements of consciousness after the type “switching on” and a gradual change to a stable or transit vegetative state.

Key words: craniocerebral injury, diffuse axonal injury, coma, vegetative state.

**S. E. “A. P. Romodanov Neurosurgery Institute of AMS of
Ukraine” (Kyiv)
Emergency Hospital (Chernivtsi)**

Clin. and experim. pathol. - 2011. - Vol.10, №2 (36).-P.1-5.

Надійшла до редакції 24.05.2011

Рецензент – проф. В. М. Папковський

© В. О. Бобков, 2011

УДК 616-053.31-06:616.2-008.4

О. Г. Буряк

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

ВПЛИВ НЕГАТИВНИХ ЧИННИКІВ НА РОЗВИТОК ДИХАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ЛЕГЕНЕВОГО ҐЕНЕЗУ НА ТЛІ НІТРОЗИТИВНОГО СТРЕСА У НОВОНАРОДЖЕНИХ ПРИ КРИТИЧНИХ СТАНАХ

Ключові слова: новонароджені,
дихальна недостатність, нітроси-
тивний стрес, чинники агресії.

Резюме. У 84 новонароджених із дихальною недостатністю досліджено показники нітроситивного дисбалансу. Показано, що при паренхіматозній дихальній недостатності відмічається збільшення в легневих експіратах рівня метаболітів монооксиду нітрогену, що можна використовувати для діагностики дихальних розладів легеневого походження. Визначено основні чинники, які призводять до виникнення паренхіматозної дихальної недостатності, що дає змогу проводити ранню профілактику ускладнень дихального дистресу.

Вступ

Як показують дослідження останніх років, провідна роль у запальних та імунологічних відповідях належить біорегуляторним молекулам, які контролюють гомеостаз, судинний тонус та інші процеси [7]. Велику увагу в цьому напрямку приділено монооксиду нітрогену, який тепер віднесений до нового класу сигнальних молекул міжклітинної взаємодії та є біологічним маркером активності запального процесу [3, 8].

При надлишковому накопиченні під час хвороби, монооксид нітрогену викликає виражений констрикторний вплив на гладеньку мускулатуру бронхів. Одночасно відбувається інактивація антиоксидантних ферментів, у результаті чого ще більш різко посилюються процеси пероксидного і вільнорадикального окиснення, внаслідок чого виникає активація судинної проникливості, що викликає запальний набряк і збільшення продукції прозапальних біологічно активних речовин [1]. Вважається, що гіперпродукція цих біорегуляторних молекул вносить свій вклад у розвиток паренхіматозної дихальної недостатності, порушуючи при цьому легеневу гемодинаміку та збільшуючи проникність судин, що призводить до тотального набряку легень [9].

Мета дослідження

Оцінити стан нітроситивного дисбалансу та визначити основні чинники агресії, які призводять до паренхіматозного ушкодження в новонароджених із дихальною недостатністю при критичних станах.

© О. Г. Буряк 2011

Матеріали і методи

З метою визначення динаміки синтезу метаболітів монооксиду нітрогену в новонароджених із дихальними розладами було створено дві групи спостереження. До I групи увійшли 34 новонароджених з тяжкою дихальною недостатністю без рентгенологічного підтвердження паренхіматозного ушкодження. II групу (50 дітей) склали новонароджені, які знаходились у вкрай тяжкому стані внаслідок резистентною до кисню гіпоксемією та мали рентгенологічно підтвержене паренхіматозне ушкодження.

При дослідженні нітроситивного дисбалансу та активності процесів окисної модифікації білків застосовували конденсат повітря, що видихається (КПВ), оскільки біологічні молекули, які формуються при випаровуванні рідини, потрапляють безпосередньо з бронхіального і альвеолярного аерозолів і належать до ендотеліальної вистилки. Легеневі експірати збирали з системи дихального контуру апарата штучної вентиляції легень (на видиху).

Вміст метаболітів монооксиду нітрогену (NO) в легневих експіратах визначали методом фотометрії, використовуючи реактив Грейса, який дає малинове забарвлення за наявності метаболітів NO в рідині [5].

Окисна модифікація білків вивчалася методом спектрофотометричного аналізу карбонільних груп, що утворюються при взаємодії активних форм кисню із залишками амінокислот із використанням 2,4-динітрофенілгідразину. Дослідження окисної модифікації білків включало визначення

Показники факторних навантажень на показник рівня метаболітів монооксиду нітрогену головних компонентів аналізу

Показники	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4
АКДФНГ нейтрального характеру	-0,93232*	0,271114	0,096241	-0,06482
АКДФНГ основного характеру	-0,78444*	0,045719	0,324953	0,204086
Оцінка за шкалою Апгар на 1 хвилині	0,90981*	0,241596	-0,03935	0,283149
Оцінка за шкалою Апгар на 5 хвилині	0,89751*	0,193486	-0,23448	0,248491
FiO ₂	-0,05644	0,77987*	0,232332	-0,38477
Метаболіти NO	0,194704	-0,00685	0,001327	0,87804*

Примітка. * - відмічені навантаження більш, ніж 0,7000

альдегідо- та кетонітрофенілгидразонів (АКДФНГ) основного та нейтрального характеру [4].

Обговорення результатів дослідження

За нашими дослідженнями, рівень метаболітів монооксиду нітрогену в новонароджених II групи був достовірно вищим, ніж у дітей I групи спостереження ($2,24 \pm 0,17$ проти $1,51 \pm 0,09$ мкмоль/л, $p < 0,001$), що може бути обумовлено компенсаторною реакцією ендотеліальної легеневої системи, яка направлена на відновлення кровотоку в умовах «кризи легеневої мікроциркуляції» при паренхіматозному ушкодженні респіраторної системи. Проте, надмірне утворення монооксиду нітрогену є чинником ризику паренхіматозного ушкодження легень внаслідок здатності NO ініціювати процеси оксидативного стресу.

Методом кореляційного аналізу був встановлений достовірний корелятивний зв'язок між показниками вмісту метаболітів монооксиду нітрогену та АКДФНГ нейтрального характеру (рівень АКДФНГ нейтрального характеру у новонароджених I групи становить $1,90 \pm 0,10$ ммоль/г білка, що статистично вірогідно менше проти дітей II групи ($2,28 \pm 0,13$ ммоль/г білка, $p < 0,05$) в конденсаті повітря, що видихається ($r = -0,221$, $p = 0,043$), що вказує про участь монооксиду нітрогену в процесах пероксидації білків.

Наявність від'ємного кореляційного зв'язку між даними показниками може свідчити про залучення NO в процес окисної модифікації білків за рахунок метаболічного перетворення до периксинітриду, із токсичною дією якого пов'язано ушкодження біологічних мембран [2].

З метою узагальнення отриманих результатів щодо ушкоджуючої дії метаболітів монооксиду нітрогену на паренхіму легень у новонароджених при критичних станах, нами проведено багатфакторний аналіз показників легеневого гомеостазу за даними дослідження конденсату повітря,

що видихається методом головних компонентів. Розрахунок проводився на показник рівня метаболітів монооксиду нітрогену (табл.).

Згідно даних таблиці основним чинником активації надмірного утворення метаболітів монооксиду нітрогену в новонароджених при оксидативному стресі є тяжке порушення адаптації дитини після народження, що пояснюється важливим патогенетичним механізмом асфіксії: активація протеазних систем плазми та системи комплексу, активація внутрішньосудинного зсідання крові, порушення мікроциркуляції, внаслідок чого виникають тромбоеморагічні порушення. Також внаслідок гіпоксії зростає синтез монооксиду нітрогену, що відіграє важливу роль у патогенезі асфіксії.

Метою проведення оксигенотерапії в новонароджених з тяжкими дихальними розладами є усунення гіпоксемії, проте кисень – лікарський препарат, який сам по собі досить токсичний, і застосування надмірних концентрацій само по собі підвищує ризик виникнення ускладнень [6]. Саме тому, другим чинником надмірного синтезу метаболітів монооксиду нітрогену у новонароджених основної групи спостереження, за результатами нашого дослідження, є дотація кисню більше 40% новонародженим при проведенні інтенсивної терапії.

Виходячи з вище наведеного, дослідження кількісних характеристик розвитку запального процесу в легенях з визначенням показників нітрозитивного дисбалансу при дихальній недостатності дозволить отримати більш повну діагностичну характеристику синдрому, а усунення негативних чинників розвитку синдрому дозволить попередити ушкодження легень на ранніх стадіях його розвитку.

Висновки

1. У новонароджених при критичних станах з розвитком паренхіматозної дихальної недостатності відбувається активація процесів нітросиге-

нації, що підтверджується збільшенням вмісту в КПВ рівнів метаболітів NO.

2. Основними негативними чинниками, які сприяють розвитку дихальної недостатності легеневого походження при нітрозитивному стресі можна виділити тяжке порушення адаптації дитини після народження та застосування надмірних концентрацій кисню під час проведення інтенсивної терапії.

Перспективи подальших досліджень

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні діагностичної та прогностичної значимості показників метаболітів монооксиду нітрогену, як тесту по виявленню запального процесу в дихальних шляхах.

Література. 1. Взаємозв'язок між дисфункцією ендотелію і толерантністю до фізичного навантаження / М. І. Лутай, В. А. Слобідський, О. О. Немчина [та ін.] // Укр. мед. часопис. – 2005. – 5 (49). – С. 101-105. 2. Каминская Г. О. Оксид азота – его биологическая роль и участие в патологии органов дыхания / Г. О. Каминская // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2004. – № 6. – С. 3-11. 3. Лев Н. С. Патогенетическая роль оксида азота при бронхиальной астме / Н. С. Лев // Рос. вестн. перинат. и педиатрии. – 2002. – № 5. – С. 18-20. 4. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения / Е. Е. Дубинина, С. О. Бурмистров, Д. А. Ходов [и др.] // Вопр. мед. химии. – 1995. – № 1. – С. 24-26. 5. Основы аналитической токсикологии / [Р. Дж. Фланаган, Р. А. Брейтуэйт, С. Браун и др.]. – ВОЗ, Женева, 1997. – 7 с. 6. Петров Д. В. Неотложная помощь новорожденному с дыхательной недостаточностью / Д. В. Петров // Медицина неотложных состояний. – 2008. – № 6 (19). – С. 87-93. 7. Степанова Н. А. О роли монооксида азота в регуляции функций щитовидной железы, детоксикационной функции печени и температуры тела при эндотоксиновой лихорадке / Н. А. Степанова, Ф. И. Висмонт // Вести НАН РБ. – 2003. – № 1. – С. 36-41. 8. Strategies de protection pulmonaire chez les prematurees / G. Moriette, L. Maury, P. Le Huidoux [et al.] // Archives de pediatrie. – 2005. – Vol. 12. – P. 573-578. 9. Frye A. D. Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome in the pediatric patient / A. D. Frye // Crit. Care Nurs. Clin. North Am. – 2005. – Vol. 17 (4). – P. 311-318.

ВЛИЯНИЕ НЕГАТИВНЫХ ФАКТОРОВ НА РАЗВИТИЕ ДИХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЛЕГЕНОЧНОГО ГЕНЕЗА НА ФОНЕ НИТРОЗИТИВНОГО СТРЕССА У НОВОРОЖДЕННЫХ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

А. Г. Буряк

Резюме. У 84 новорожденных с дыхательной недостаточностью исследованы показатели нитрозитивного дисбаланса. Показано, что при паренхиматозной дыхательной недостаточности отмечается увеличение в легочных экспиратах уровня метаболитов монооксида азота, что можно использовать для диагностики дыхательных расстройств легочного происхождения. Определены факторы, которые приводят к возникновению паренхиматозной дыхательной недостаточности, что дает возможность проводить раннюю профилактику осложненной дыхательной дистресса.

Ключевые слова: новорожденные, дыхательная недостаточность, нитрозитивный стресс, факторы агрессии.

INFLUENCE OF NEGATIVE FACTORS ON THE DEVELOPMENT OF RESPIRATORY FAILURE OF PULMONARY GENESIS AGAINST A BACKGROUND OF NITROSITIVE STRESS IN NEWBORNS UNDER CRITICAL CONDITIONS

О. Г. Буряк

Abstract. The nitrositive imbalance indices have been investigated in 84 newborns with respiratory failure. It has been shown that in case of parenchymatous respiratory failure an increase of the level of nitrogen monoxide metabolites in pulmonary expirate is marked that can be in diagnostics of the respiratory disorders of the pulmonary origin. The factors resulting in the origination of parenchymatous respiratory failure have been detected, which enables to perform an early prevention of respiratory distress complications.

Key words: newborns, respiratory failure, nitrositive stress, aggressive factors.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2011. - Vol. 10, №2 (36). - P. 6-8.

Надійшла до редакції 24.05.2011

Рецензент – проф. Т. В. Сорокман

© О. Г. Буряк 2011

УДК 616.12-005.4-073.55

О. Я. Ванчуляк

Буковинський державний медичний
університет, м. ЧернівціМОЖЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ
ФРАКТАЛЬНОГО АНАЛІЗУ ФАЗОВИХ
ЛАЗЕРНИХ ЗОБРАЖЕНЬ МІОКАРДА ДЛЯ
ДІАГНОСТИКИ ГОСТРОЇ КОРОНАРНОЇ
НЕДОСТАТНОСТІ**Ключові слова:** фрактальний
аналіз, структура міокарда,
судово-медична експертиза,
раптова смерть.**Резюме.** В статті висвітлено критерії зміни оптичних властивостей міокарда людини, що виникають за умов гострої ішемії та відображаються на фазових лазерних зображеннях. Обґрунтовано доцільність використання фрактального аналізу фазових лазерних зображень міокарда для встановлення причини раптової смерті.**Вступ**

Виявлення змін міокарда, що наступили внаслідок гострої ішемії тривалістю до шести годин становить чималі труднощі, оскільки міокардіоцити перебувають у стані дистрофії, а некротичні зміни ще не набули достатніх морфологічних проявів. Враховуючи, що гостра коронарна недостатність (ГКН) є досить частою причиною смерті (до 15%) в практиці судово-медичного експерта, актуальною є розробка об'єктивних методів саме з цього приводу. Перспективними є методи аналізу зображень міокарда, отриманих за допомогою лазерної поляриметрії, що ґрунтуються на числових характеристиках оптичних змін ультраструктури міокарда.

Мета дослідження

Пошук критеріїв встановлення причин настання смерті внаслідок ГКН шляхом фрактального аналізу мап азимутів поляризації лазерних зображень зрізів тканини міокарда.

Матеріали і методи

Матеріал дослідження був розподілений на дві групи 37 зразків міокарда трупів людей, померлих внаслідок хронічної ішемічної хвороби серця (ХІХС) та 40 зразків міокарда трупів, померлих при ГКН.

Дослідження поляризаційно-неоднорідних лазерних об'єктних полів біологічних тканин виконувалося в розташуванні інтерферометра Маха-Цандера, оптична схема якого представлена на рис. 1.

Дослідження проведено за стандартною методикою [2].

Фрактальний аналіз розподілів δ ($m \times n$) проводився шляхом розрахунку логарифмічних за-

лежностей $\log J(\delta) - \log d^{-1}$ спектрів потужності $J(\delta)$ [5]:

$$J(\delta) = \int_{-\infty}^{+\infty} \delta \cos 2\pi \nu d \nu, \quad (1)$$

де $\nu = d^{-1}$ просторові частоти, що визначаються геометричними розмірами (d) структурних елементів лазерного зображення плазми крові. Залежності $\log J(\delta) - \log d^{-1}$ апроксимувались методом найменших квадратів у криві $V(\eta)$, для прямих ділянок яких визначаються кути нахилу η і обчислюються фрактальні F^δ розмірності за співвідношенням [1]

$$F^\delta = 3 - \text{tg} \eta. \quad (2)$$

Класифікація координатних розподілів δ ($m \times n$) проводиться за такими критеріями [3,4]:

- δ ($m \times n$) - фрактальні за умови постійного значення кута нахилу $\eta = \text{const}$ для 2 - 3 декад зміни розмірів d ;
- δ ($m \times n$) - мультифрактальні за умови наявності декількох кутів нахилу $V(\eta)$;
- δ ($m \times n$) - випадкові за умови відсутності стабільних кутів нахилу $V(\eta)$ у всьому інтервалі зміни розмірів d .

Для оцінки розподілів $\log J(\delta) - \log d^{-1}$ обчислювали сукупність статистичних моментів 1-4-го порядків $Z_{k=1;2;3;4}^\delta$ з наступними алгоритмами [6,7]

$$Z_1^\delta = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N |J|, \quad Z_2^\delta = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N J^2},$$

$$Z_3^\delta = \frac{1}{(Z_2^\delta)^3} \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N J^3, \quad Z_4^\delta = \frac{1}{(Z_2^\delta)^2} \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N J^4. \quad (3)$$

Обговорення результатів дослідження

Отримано серію поляризаційних зображень тканин міокарда (рис.2). Їх порівняльний аналіз

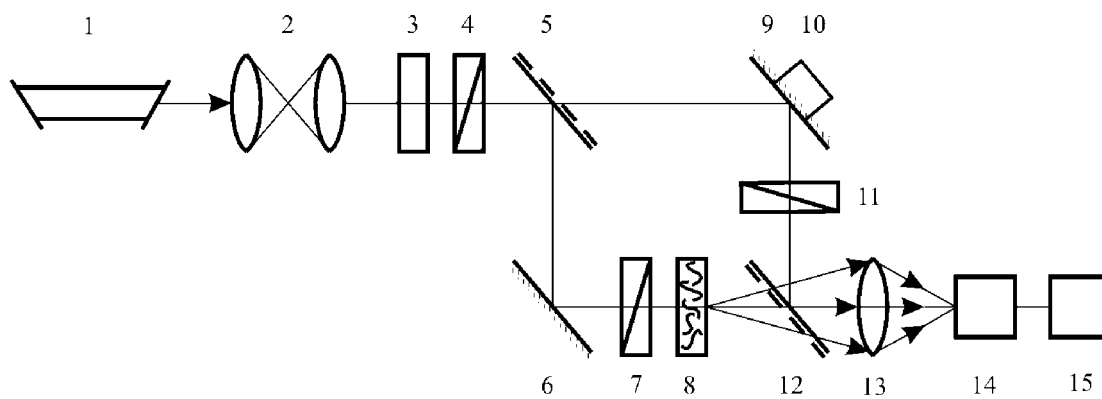


Рис. 1. Оптична схема інтерферометра Маха-Цандера:

1. одномодовий He-Ne лазер з довжиною хвилі $\lambda = 0.6328 \mu\text{m}$; 2. коліматор; 3. поляризатор; 4. чвертьхвильова платівка; 5. світлоподільник; 6. рухоме дзеркало; 7. поляризатор; 8. зріз міокарда; 9. рухоме дзеркало; 10. п'єзоелектричний елемент; 11. поляризатор; 12. світлоподільник; 13. мікроб'єктив CCD-камери; 14. процесор

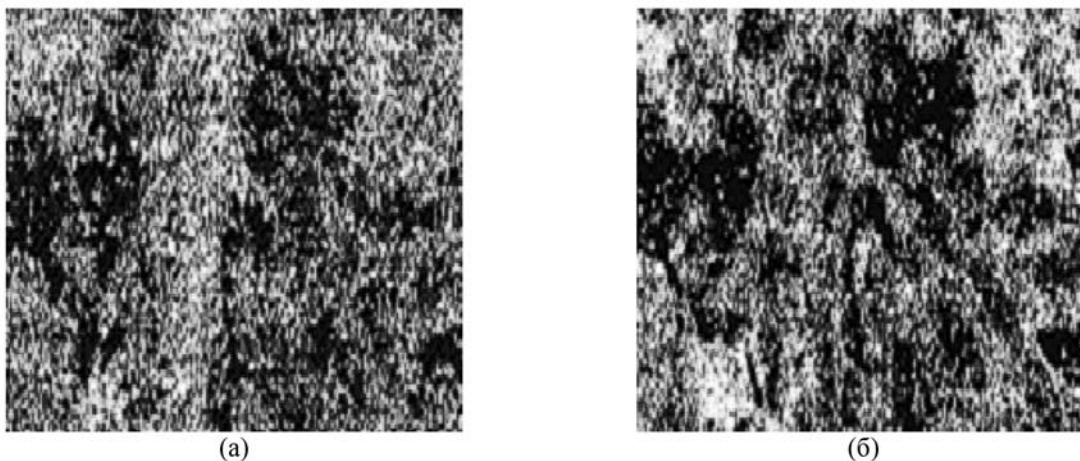


Рис. 2. Лазерні зображення поляризаційно візуалізованої позаклітинної матриці міокарда: а) – при XIXС, б) – за умов ГКН

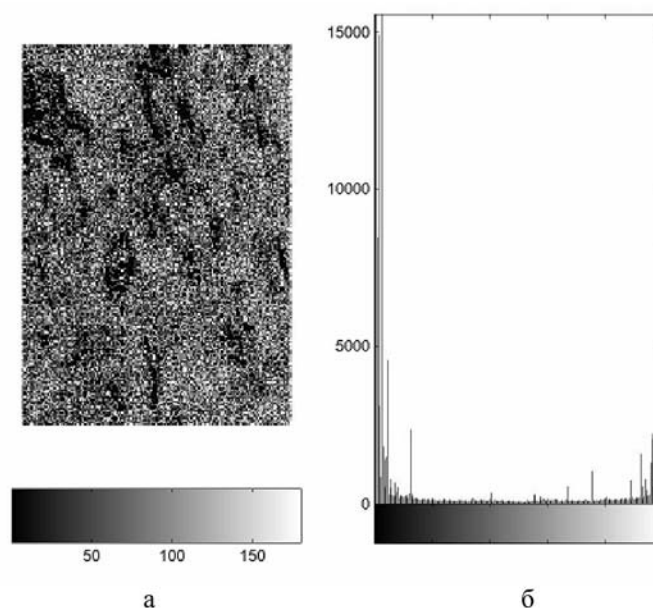


Рис. 3. Лазерному зображення зрізу міокарда при XIXС: а) - двовимірний $m \times n$ розподіл фаз δ ($m \times n$) зображення; б) - гістограми випадкових значень зображення

виявив, що значний внесок у формування розподілів азимутів поляризації дають оптико анізот-

ропні структури міозинові структури незалежно від причини настання смерті.

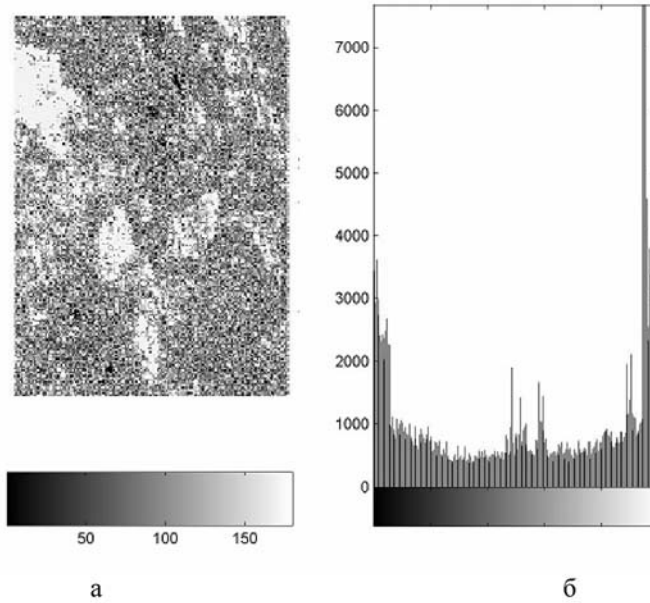


Рис. 4. Лазерне зображення зрізу тканини міокарда при ГКН: а) - двовимірний ($m \times n$) розподіл фаз $\delta(m \times n)$; б) - гістограми випадкових значень розподілу фаз.

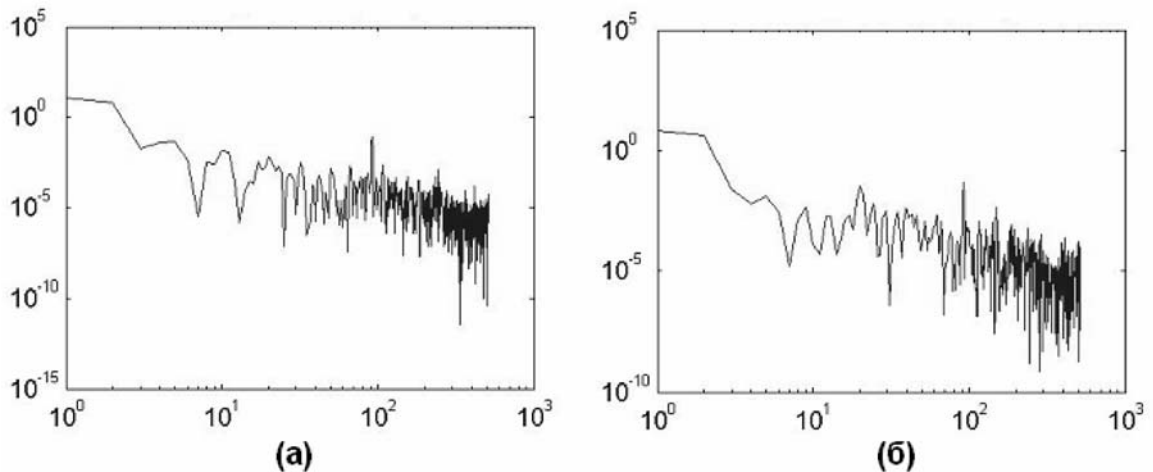


Рис. 5. Залежності $\log J(\delta) - \log d^{-1}$ лазерних зображень зрізів тканини міокарда: а) - при XIXC; б) - при ГКН.

Таблиця

Логарифмічний розподіл лазерних зображень зрізів міокарда

Z_k^δ	Група 1-ша (37 зразків)	Група 2-га (40 зразків)
Середнє Z_1^δ	$0,87 \pm 0,087$	$0,93 \pm 0,095$
Дисперсія Z_2^δ	$0,21 \pm 0,023$	$0,47 \pm 0,043$
Асиметрія Z_3^δ	$4,12 \pm 0,53$	$1,36 \pm 0,24$
Екцес Z_4^δ	$8,17 \pm 0,99$	$1,98 \pm 0,31$

Для зображення зразку тканини міокарду групи 1 (рис. 2а) характерний достатньо рівномірний розподіл площі світлих ділянок, які відповідають міозиновим фібрилам позаклітинної матриці міокарда.

Морфологічні зміни тканини міокарду за умов ГКН виявляються у формуванні локальних кластерів анізотропних структур, про що свідчить координатна локалізація світлих ділянок позаклітинної матриці (рис. 2б).

Оптичні прояви зміни морфологічної будови тканини міокарда більш виразно виявлялися відмінностями величин і діапазонів зміни статистичних моментів 1–4-го порядків (співвідношення (3)), які характеризують логарифмічні залежності спектрів потужності (співвідношення (1)) розподілів фаз лазерних зображень досліджуваних зразків.

Координатний розподіл δ ($m \times n$) фазових зсувів (рис. 3а) і гістограму їх випадкових значень (рис. 3б) лазерних зображень зрізу тканини міокарда при ХІХС ілюструють залежності, що наведені на рис. 3. Результати дослідження координатного розподілу фазових зсувів вказують на високу чутливість методу фазометрії до аналізу оптичної анізотропії речовини позаклітинної матриці тканини міокарду. Значення фази δ у площині лазерного зображення змінюється у максимально широкому діапазоні ($0^{\circ} \leq \Delta\delta \leq 180^{\circ}$).

Досліджено координатні фазові розподіли (рис. 4а) та гістограми випадкових значень фазових розподілів (рис. 4б) лазерного зображення зразка тканини міокарда за умов ГКН.

Порівняльний аналіз фазових мап гістологічних зрізів тканини міокарда обох типів (рис. 3а і рис. 4а) показує, що фазозсуваюча здатність позаклітинної міозинової матриці зразка тканини міокарда групи 2 значно зростає за рахунок збільшення двопронезаломлення. Для відповідних гістограм розподілу випадкових значень фазових зсувів характерний перерозподіл екстремумів у бік максимальних значень δ ($m \times n$) $\rightarrow \delta_{\max}$ (рис. 3б і рис. 4б).

Встановлено логарифмічні залежності спектрів потужності розподілів фазових зсувів лазерних зображень зрізів тканини міокарда групи 1 (рис. 5а) та групи 2 (рис. 5б).

З одержаних даних видно, що розподіли фазових зсувів лазерних зображень гістологічних зрізів тканини міокарда обох груп статистичні – для апроксимуючих кривих $V(\eta)$ відсутнє стабільне значення кута нахилу $\eta \neq \text{const}$.

Обчислено значення і діапазони зміни величини статистичних моментів Z_k^{δ} , які характеризують розподіли логарифмічних залежностей $\log J(\delta) - \log d^{-1}$ фазових зсувів лазерних зображень зрізів тканини міокарда обох груп (табл.)

Аналіз даних показав, що відмінності між середнім і Z_1^{δ} дисперсією Z_2^{δ} склали 2,03 раза; асиметрією Z_3^{δ} , - 3,7 раза та ексцесом Z_4^{δ} , - 4,12 раза.

Висновки

Методом фрактального аналізу фазових лазерних зображень міокарда встановлені характеристики його структури за умов ГКН та ІХС, що не тільки дозволить диференціювати їх між собою,

а й встановлювати наявність кожної патології зокрема.

Перспективи подальших досліджень

Зображення міокарда отримані методом інтерферометрії володіють рядом характеристик та закономірностей. Дані закономірності підлягають статистичному аналізу з використанням різних методів обрахунку. Оскільки встановлення даних характеристик та закономірностей надає можливість проводити діагностику настання смерті внаслідок гострої коронарної недостатності, перспективним є дослідження структури міокарда з використанням різних методів математичного аналізу.

Література. 1. Пішак В. П. Лазерна поляриметрична діагностика в біології та медицині / В. П. Пішак, О. Г. Ушенко, О. В. Ангельський, С. Б. Єрмоленко та ін. // Чернівці: Медакадемія, 2000. – 305с. 2. Тучин В. В. Исследование биотканей методами светорассеяния / В. В. Тучин // Успехи физ. наук. – 1997. – Т. 167. – С. 517-539. 3. Angelsky O. V. Investigation of the correlation structure of biological tissue polarization images during the diagnostics of their oncological changes / O. V. Angelsky, A. G. Ushenko, Ye. G. Ushenko // Phys. Med. Biol. – 2005. – Vol. 50. – P. 4811-4822. 4. Angel'skiy O. V. Polarization-based visualization of multifractal structures for the diagnostics of pathological changes in biological tissues / O. V. Angel'skiy, A. G. Ushenko, S. B. Ermolenko, D. N. Burkovets, V. P. Pishak, Yu. A. Ushenko and O. V. Pishak // Optics and Spectroscopy. – 2000. – Vol. 89, №5. – P. 799-804. 5. Cowin S. C. How is a tissue built? / S. C. Cowin // J. Biomed. Eng. – 2000. – Vol. 122. – P. 553-568. 6. Ushenko Yu. A. Statistical structure of polarization-inhomogeneous images of biotissues with different morphological structures / Yu. A. Ushenko // Ukr. J. Phys. Opt. – 2005. – Vol. 6, No.2. – P. 63-70. 7. Ushenko A. G. The Vector Structure of Laser Biospeckle Fields and Polarization Diagnostics of Collagen Skin Structures / A. G. Ushenko // Laser Physics. – 2000. – Vol. 10, №5. – P. 1143-1149.

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФРАКТАЛЬНОГО АНАЛИЗА ФАЗОВЫХ ЛАЗЕРНЫХ ИЗОБРАЖЕНИЙ МИОКАРДА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ОСТРОЙ КОРОНАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

О. Я. Ванчуляк

Резюме. В статье представлены изменения фазовых лазерных изображений миокарда человека, что возникают при острой ишемии. Обоснована целесообразность использования фрактального анализа фазовых лазерных изображений миокарда для установления причины внезапной смерти от ГКН.

Ключевые слова: фрактальный анализ, структура миокарда, судебно-медицинская экспертиза, смерть от ГКН.

POSSIBILITIES OF USING FRACTAL ANALYSIS OF THE PHASE LASER IMAGES OF THE MYOCARDIUM FOR DIAGNOSTICS OF ACUTE CORONARY INSUFFICIENCY

O. Ya. Vanchuliak

Abstract. Changes of the phase laser images of the myocardium in a man, arising in case of acute ischemia are presented in the article. Expediency of using fractal analysis of the phase laser images of the myocardium to determine the cause of a sudden cardiac death is substantiated.

Key words: fractal analysis, myocardial structure, forensic medical examination, sudden cardiac death.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2011. - Vol.10, №2 (36).-P.9-12.

Надійшла до редакції 24.05.2011

Рецензент – проф. М. В. Шаплавський

© О. Я. Ванчуляк, 2011

Я. В. Гирла
І. Ю. Полянський
С. Г. Гумінецький
І. І. Полянська

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

ОПТИЧНА ГУСТИНА ПЛАЗМИ КРОВІ ЯК КРИТЕРІЙ ДІАГНОСТИКИ, ПЕРЕБІГУ ТА КОНТРОЛЮ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ВУЗЛОВІ ФОРМИ ТИРЕОТОКСИЧНОГО ЗОБА

Ключові слова: тиреотоксикоз,
оптична густина плазми крові.

Резюме. У роботі наведені результати обстеження 24 хворих на вузлові форми тиреотоксичного зоба. Окрім загальноклінічних методів обстеження, всім хворим проведено дослідження спектрів поглинання та оптичної густини плазми крові. Виявлено, що в пацієнтів із вузловими формами тиреотоксичного зоба має місце збільшення величини оптичної густини плазми венозної крові на довжині хвилі $\lambda=280$ нм вище, ніж у контролі, що може бути використано як діагностичний критерій перебігу та контролю ефективності лікування даної категорії пацієнтів.

Вступ

Одне з найактуальніших завдань в ендокринології є вірогідна діагностика функціональної активності щитоподібної залози. Високооб'єктивним критерієм вважається визначення рівня гормонів ЩЗ та їх співвідношення. Концентрація в периферійній крові тиреоїдних гормонів, за даними більшості авторів, прямо корелює з концентрацією ТТГ – гормон який за принципом зворотного зв'язку стимулює їх утворення у тироцитах [2, 3, 5]. Разом із тим, висока концентрація ТТГ не є абсолютним доказом спроможності ЩЗ продукувати функціонально повноцінні тиреоглобуліни. Складний процес їх синтезу та перетворень у тиреоциті та периферійній крові не виключає впливу різних чинників на ці етапи, що може призводити до потрапляння в кров функціонально-неповноцінних тиреоїдних продуктів. Окрім того, що вони не будуть проявляти свою функціональну дію на рівні клітин, ці тиреоглобуліни порушують регулюючу функцію ТТГ, який, в основному, реагує на концентрацію T_3 та T_4 [9]. Доказом цього є клінічні випадки відсутності чіткої кореляції між концентрацією в крові загальної кількості T_3 , T_4 , їх фракцій та рівня ТТГ.

В останні роки багато уваги приділяється оптичним властивостям плазми крові [1, 6]. Величина оптичної густини плазми на різних довжинах хвилі відображає концентрацію в ній оптично значимих структур, від концентрації яких залежить величина оптичної густини плазми (ОГП). Ряд дослідників виявили, що найбільш вірогідні відмінності оптичної густини плазми крові при хірургічних захворюваннях виявляються на дов-

жині хвилі 280 нм. Саме ця довжина хвилі може характеризувати концентрацію фракцій глобулінів крові [4, 7].

Мета дослідження

Вивчити можливість використання величини ОГП для діагностики та контролю за перебігом тиреотоксикозу.

Матеріал і методи

Обстежено 24 хворих до та в різні строки після оперативного втручання. Пацієнти були розподілені на 2 групи: 1-а група (n=14) із тиреотоксичними формами зобу; 2-а група (n=10) із вузловим еутиреоїдним зобом.

Методи дослідження: Спектофотометричний метод проводили на типовому спектрофотометрі СФ – 4А або СФ – 5 з приставкою у вигляді сферичного фотометра, що забезпечує виключення впливу розсіювання на спектр поглинання колоїдного розчину. Досліджували спектр пропускання плазми в ділянці довжин хвиль 255 – 320 нм із наступним визначенням оптичної густини. Відносна похибка отримуваних значень оптичної густини в ділянці довгохвильового максимуму при довжині хвилі $\lambda=280$ нм – не більше 0,5% [7].

Як контроль, проведено дослідження спектрів поглинання плазми венозної крові 11 здорових донорів. Виявлено, що при $\lambda=280$ нм має місце максимальне значення оптичної густини, яке сягає $0,58 \pm 0,001$.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з диференційованим застосуванням критеріїв порівняння, залежно від нормальності

Таблиця 1

Параметри оптичної густини плазми крові у хворих на тиреотоксичний та еутиреоїдний зоб до оперативного втручання

Довжина хвилі λ (нм)	Оптична густина (Д)		
	Контроль (n=11)	До операції	
		I гр. (n=14)	II гр. (n=10)
	1	2	3
280	0,58±0,01	0,77±0,08 P1-2**	0,68±0,04 P1-3**

Примітка. * - коефіцієнт вірогідності $P < 0,05$; ** - $< 0,01$; *** - $< 0,001$ (приведені тільки статистично вірогідні відмінності)

Таблиця 2

Параметри оптичної густини плазми крові у хворих на тиреотоксичний та еутиреоїдний зоб після оперативного втручання

Довж. хвилі λ (нм)	Оптична густина (Д)						
	Контроль (n=11)	1-3 доби після операції		6-7 доби після операції		30 діб після операції	
		I гр. (n=14)	II гр. (n=10)	I гр. (n=14)	II гр. (n=10)	I гр. (n=14)	II гр. (n=10)
	1	2	3	4	5	6	7
280	0,58 ±0,01	0,76 ±0,01 P1-2**	0,66 ±0,03 P1-3**	0,70 ±0,03 P1-4**	0,61 ±0,01 P1-5** P4-5**	0,66 ±0,08 P1-6**	0,59 ±0,14 P1-7** P6-7*

Примітка. * - коефіцієнт вірогідності $P < 0,05$; ** - $< 0,01$; *** - $< 0,001$ (приведені тільки статистично вірогідні відмінності)

розподілу вибірок, яку визначали за критерієм Шапіро-Вілкі [8]. Оцінювали також середні значення (M), їхні стандартні відхилення (m), вірогідність статистичних показників (p) за t-критерієм Стьюдента. Рівень вірогідності для прийняття рішень вважали $p < 0,05$.

Обговорення результатів дослідження

При дослідженні ОГП до операції на довжині хвилі 280 нм. у хворих з еутиреоїдним зобом виявлено (табл. 1), що її величина вірогідно вища, ніж у контролі (0,68±0,04 проти 0,58±0,01 у контролі; $p < 0,01$). Разом із тим, у хворих із тиреотоксикозом цей показник майже на 25% перевищував контрольні і був високовірогідно вищим, ніж у хворих із вузловим еутиреоїдним зобом (0,77±0,08 проти 0,58±0,01 у контролі; $p < 0,01$).

Високовірогідні відмінності величини ОГП у хворих із вузловими формами тиреотоксичного зоба можуть слугувати додатковим діагностичним критерієм наявності чи відсутності синдрому тиреотоксикозу.

Ми дослідили динаміку зміни ОГП в різні терміни післяопераційного втручання у хворих із вузловими формами еутиреоїдного та тиреотоксичного зоба. Встановлено (табл. 2), що на 1-3

добу після операції ОГП у хворих із вузловим еутиреоїдним зобом вірогідно знижувалася, сягаючи контрольних параметрів і в подальшому до 30 діб після операції практично не змінювалась.

У хворих із тиреотоксикозом високі параметри ОГП впродовж перших 3 діб після операції зберігались. І тільки в подальшому, на 6-7 добу, вірогідно знижувались (0,70±0,03 проти 0,61±0,01 у контролі; $p < 0,05$), однак, навіть через 30 діб після операції не досягали контрольних величин і були вірогідно вищими, ніж у хворих із вузловим еутиреоїдним зобом. Це дозволяє стверджувати, що саме висока концентрація тиреоїдних гормонів у хворих із тиреотоксикозом зумовлюють високі параметри ОГП. Динаміка цього показника, на наш погляд, може слугувати критерієм адекватності об'єму оперативного втручання, функціональної активності залишеної частки ЩЗ, чи, можливо, «використання» цих гормонів тканинами.

Висновки

1. Високовірогідні відмінності величини ОГП у хворих із вузловими формами тиреотоксичного зоба можуть слугувати додатковим діагностичним критерієм наявності чи відсутності синдрому тиреотоксикозу.

2. Динаміка ОГП, може слугувати критерієм адекватності об'єму оперативного втручання, функціональної активності залишеної частки ЩЗ.

Перспективи подальших досліджень

Перспективним є впровадження в широку медичну практику нового ефективного методу діагностики перебігу та контролю ефективності лікування хворих на вузлові форми тиреотоксичного зоба, особливо у віддалені терміни.

Література 1. Бажора Ю.И., Носкин Л.А. Лазерная корреляционная спектроскопия в медицине. – Одеса. Друк, 2002 – 400 с. 2. Балаболкин М.И. и соавт. *Фундаментальная и клиническая тиреодология.* – М. Медицина, 2007.- 816 с. 3. Ветшев П.С. и соавт. Прогностические факторы хирургического лечения диффузного токсического зоба // Хирургия. – 2006. - №2. – С. 63 – 68. 4. Гумінецький С.Г. та співавт. Спектрометричні дослідження біомедичних об'єктів // Науковий вісник ЧНУ. Вип. 261: Фізика. Електроніка. – Чернівці: ЧНУ, 2005. – С.38 – 42. 5. Макар Р.Д. та співавт. Функціональна діагностика в клінічній тиреодології: Посібник для лікарів. - Львів, 2006. - 64 с. 6. Петров С.Р. Доопераційна диференційна діагностика хірургічних захворювань щитоподібної залози за допомогою лазерної кореляційної спектроскопії плазми крові // Хірургія України. - 2007. - N 2. - С. 46 – 50. 7. Пішак О.В. та співавт. Исследование поглощающих и рассеивающих свойств плазмы крови и мочи // Буковинський медичний вісник. - 1998. - Т. 2, № 1. - С. 137 - 145. 8. Сергиенко В.К. и соавт. Математическая статистика в клинических исследованиях. – М.: ГЭОТАР – МЕД, 2001. – 256 с. 9. Трунин Е.М., и соавт. Дисфункция щитовидной железы после оперативного лечения диффузного токсического зоба // Клиническая патофизиология. - 2005. - № 1. - С.24 – 28.

ОПТИЧЕСКАЯ ПЛОТНОСТЬ ПЛАЗМЫ КРОВИ КАК КРИТЕРИЙ ДИАГНОСТИКИ, ТЕЧЕНИЯ И КОНТРОЛЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С УЗЛОВЫМИ ФОРМАМИ ТИРЕОТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА

Я. В. Гырла, И. Ю. Полянский,
С. Г. Гумінецький, И. И. Полянская

Резюме. В работе приведены результаты обследования 24 больных с узловыми формами тиреотоксического зоба. Кроме общеклинических методов обследования, всем больным проведено исследование спектров поглощения и оптической плотности плазмы крови. Выявлено, что у пациентов с узловыми формами тиреотоксического зоба имеет место увеличение величины оптической плотности плазмы венозной крови при длине волны $\lambda=280$ нм выше, чем в контроле, которое может быть использовано как диагностический критерий течения и контроля эффективности лечения данной категории пациентов.

Ключевые слова: тиреотоксикоз, оптическая плотность плазмы крови.

BLOOD PLASMA OPTICAL DENSITY AS A CRITERIUM FOR DIAGNOSTICS, DISEASE COURSE AND TREATMENT EFFICACY EVALUATION IN PATIENTS SUFFERING FROM NODULAR FORMS OF THYROTOXIC GOITER

Ya. V. Hyrla, I. Yu. Poliansky,
S. G. Huminetsky, I. I. Polianska

Abstract. Results of examination of 24 patients with nodular forms of thyrotoxic goiter are presented in present paper. Evaluation of absorption spectrum and blood plasma optical density were performed to all patients besides general clinical methods of examination. Increase of optical density value of venous blood plasma on $\lambda=280$ nm wave-length - higher comparing control was detected in patients with nodular forms of thyrotoxic goiter. This may be employed as a diagnostic criterium of disease course and treatment efficacy control for this patients' category.

Key words: thyrotoxicosis, optical density of blood plasma.

Clin. and experim. pathol. - 2011. - Vol.10, №2 (36).-P.13-15.

Надійшла до редакції 24.05.2011

Рецензент – проф. М. В. Шаплавський

© Я. В. Гырла, И. Ю. Полянский, С. Г. Гумінецький, И. И. Полянская, 2011

УДК 616.24-089.87:616.146.4-005

Ж. М. Ерментаева
Б. Ж. Салимгереева

Казахстанско-Российский медицинский
университет, г. Алматы

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПЕЧЕНИ ПРИ ЦИКЛОФОСФАНОМ ГЕПАТИТЕ НА ФОНЕ КОРРЕКЦИИ МАСЛЯНЫМ ЭКСТРАКТОМ КОРНЯ ЛОПУХА

Ключевые слова: печень, экспериментальный гепатит, лимфоток, коррекция.

Резюме. Внутривенное введение масляного экстракта корня лопуха в дозе 2,5 мл/кг массы тела животным с токсическим гепатитом циклофосфаном по данным морфологического и морфометрического исследования приводило к повышению компенсаторно-приспособительных процессов с постепенным восстановлением структуры печеночных лимфатических узлов за счет увеличения коркового плато, паракортикальной зоны, уменьшения площадей синусов. Коррекция гепатита масляным экстрактом корня лопуха восстанавливала клеточный состав регионарных лимфатических узлов: малых лимфоцитов, макрофагов, плазмочитов, митозов; достоверно снижала содержание дегенерирующих клеток.

Вступление

Хроническая и острая экзогенная интоксикация, при которой наиболее часто поражается печень – один из важнейших органов поддержания гомеостаза и детоксикации организма, а также ее регионарный лимфатический аппарат является актуальной проблемой современной медицины [1,2,3]. Возрастает количество токсических поражений печени, обусловленных применением лекарственных средств. Одной из групп лекарственных средств, вызывающих токсический гепатит, являются противоопухолевые препараты, в частности цитостатики [4,5].

Токсические продукты приводят к нарушению клеточного метаболизма, ослаблению регуляторных и адаптационных функций, как печени, так и всего организма в целом. При этом особую значимость приобретает лимфатическая система, выполняющая дренажно-детоксикационную функцию. Согласно концепции Ю.И. Бородина о лимфатическом регионе [6], дренируемый орган и регионарные лимфатические узлы представляют собой функциональную единую гомеостатическую систему.

В этих условиях представляется перспективным использование масляных фитоэкстрактов, легко проникающих через мембраны клеток, не обладающих раздражающими свойствами и более устойчивыми по сравнению с водными экстрактами. Масляные фитоэкстракты имеют доста-

точный дозовый интервал, собственную асептичность и антиоксидантность [7,8].

Цель исследования

Изучить характер морфологических изменений лимфатических узлов у крыс при токсическом гепатите циклофосфаном в условиях коррекции масляным экстрактом корня лопуха.

Материал и методы

В эксперименте использовали 180 белых крыс массой 180-200 г. Экспериментальные животные были распределены на 3 группы: I - интактные животные – 40 крыс, II - животные с токсическим гепатитом - 60, III - животные с токсическим гепатитом и коррекцией масляным экстрактом корня лопуха – 80.

Во 2-й группе животных была создана модель экспериментального токсического гепатита [Н.П. Скакун, А.Н. Олейник, 1967] путем однократного внутривенного введения через зонд циклофосфана из расчета 100 мг/кг массы тела [9]. III группе животных после создания модели токсического гепатита вводили масляный экстракт корня лопуха - 2,5 мл/кг массы тела. Препарат вводили внутривенно через атравматичный зонд ежедневно в течение 30 дней.

Животных выводили из эксперимента через 7, 14, 21, 30 сутки от начала эксперимента путем декапитации.

Таблица 1

Результаты морфометрического исследования структурных компонентов печеночных лимфатических узлов крыс при токсическом гепатите циклофосфаном на фоне коррекции фитопрепаратом «Лопуха корня масло» ($M \pm m$, %)

Структурные компоненты лимфоузла	Контроль	Сроки эксперимента (в сутках)							
		7		14		21		30	
		ТГ ЦФ	Коррекция «МЭКЛ»	ТГ ЦФ	Коррекция «МЭКЛ»	ТГ ЦФ	Коррекция «МЭКЛ»	ТГ ЦФ	Коррекция «МЭКЛ»
Капсула	5,3 ±0,48	5,9±0,55*	5,8±0,54	6,0±0,61*	5,5±0,49	6,0±0,59*	5,37±0,48	5,8±0,49*	5,35±0,47
Краевой синус	4,6±0,39	5,2±0,61*	5,0±0,48	5,6±0,63*	4,8±0,38	5,8±0,61*	4,8±0,39	5,0±0,46*	4,6±0,38
Корковое плато	19,7±1,81	13,2±1,35*	13,9±1,31*	14,9±1,46*	15,7±1,51*	14,7±1,48*	16,9±1,48*	16,1±1,78*	20,0±1,91
Лимфоидные узелки без светлого центра	8,9±0,89	11,7±1,21*	15,1±1,48*	8,4±0,88*	12,3±1,11*	6,4±0,58*	9,2±0,89	5,5±0,48*	6,1±0,52*
Лимфоидные узелки со светлыми центрами	3,7±0,31	10,4±0,89*	7,0±0,68	9,9±0,89*	6,8±0,63*	8,5±0,79*	4,5±0,37	7,9±0,71*	4,0±0,33
Паракортикальная зона	11,3±1,20	12,2±0,16*	12,8±1,19*	12,9±1,14*	13,0±1,19*	8,5±0,79*	13,7±1,23*	6,2±11,62*	14,1±1,24*
Мякотные тяжки	18,4±0,97	12,3±1,25*	15,5±1,27*	10,8±0,95*	16,3±1,51*	11,2±1,57*	18,0±0,98	14,8±1,34*	21,4±2,09*
Мозговые синусы	26,6±2,2	28,8±2,42*	27,9±2,43*	30,8±2,28*	27,0±2,41	32,4±2,89*	26,9±2,22	28,6±2,19*	24,3±2,23*
К/М	0,96±0,07	1,42±0,09*	1,1±0,08*	1,4±0,09*	1,1±0,08*	1,31±0,09*	0,99±0,07	1,34±0,09*	0,97±0,07
МТ/МС	0,69±0,05	0,43±0,03*	0,55±0,05*	0,35±0,03*	0,60±0,06	0,34±0,03*	0,67±0,05	0,53±0,05*	0,88±0,08

Примечания. К/М - отношение удельной площади коркового вещества на срезе лимфатического узла к удельной площади мозгового; МТ/МС - отношение удельной площади мякотных тяжей к удельной площади мозговых синусов; * $P < 0,05$ - достоверность различия в сравнении с контрольной группой

Лимфатические узлы фиксировались в 10% растворе нейтрального формалина в течение 24-48 часов. Затем материал проводился через спирты возрастающей крепости и заливался в парафин. Серийные срезы, толщиной 5-7 мкм, производились на санном микротоме. В соответствии с поставленными задачами срезы подвергали гистологическому методу исследования по прописям, изложенным в классических руководствах по гистологической технике [10]. Срезы окрашивали: гематоксилином и эозином - для изучения микроанатомической организации органов, а также определения объемных долей основных структур; азур-П-эозином и гематоксилином - эозином для идентификации различных видов клеток; по методу ван-Гизона - для выявления соединительной ткани.

Морфометрические исследования включали в себя установление морфологических параметров микроанатомической организации и содержания клеток по различным зонам лимфатических узлов, что позволило определить морфологические изменения лимфатических узлов при токсическом гепатите в условиях коррекции масляным экстрактом корня лопуха.

Подсчет клеточных элементов проводили по функциональным зонам лимфатических узлов: в корковом плато, в лимфоидных узелках со светлыми центрами и без светлых центров, паракортикальной зоне, мякотных тяжках [11].

Подсчитывали все виды лимфоцитов (малые, средние, большие), бластные формы, клетки с фигурами митоза, плазмциты, макрофаги, ретикулярные клетки, дегенерирующие клетки.

Полученные количественные величины обрабатывали методом вариационной статистики, по t-критерию Стьюдента определялись вероятность достоверных различий.

Обсуждение результатов исследования

Морфометрический анализ регионарных лимфатических узлов печени у группы животных с циклофосфатовым гепатитом в условиях коррекции масляным экстрактом корня лопуха показал восстановление объемных плотностей исследованных зон (коркового и мозгового вещества, паракортекса, лимфоидных узелков, герминативных центров, мозговых тяжей и синусов) (табл. 1). В печеночных лимфатических узлах крыс в условиях коррекции масляным экстрактом корня ло-

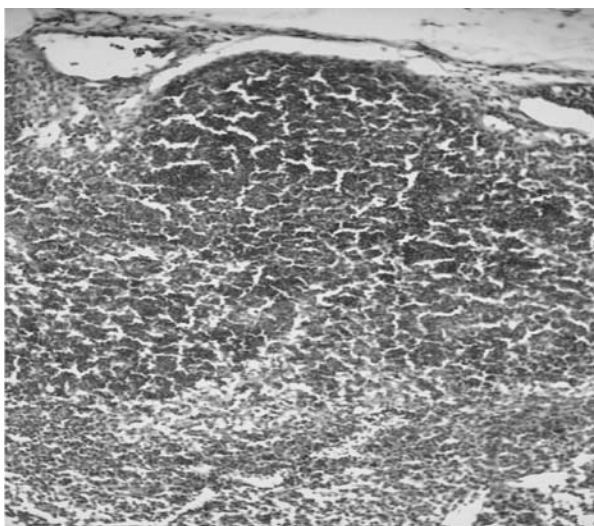


Рис. 1. Печеночный лимфатический узел белой крысы при токсическом гепатите циклофосфаном на 7 сутки эксперимента на фоне коррекции масляным экстрактом корня лопуха. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200

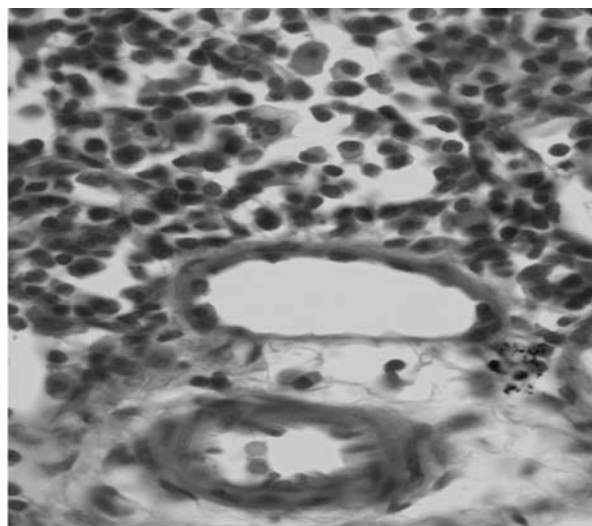


Рис. 2. Печеночный лимфатический узел белой крысы при токсическом гепатите на 7 сутки на фоне коррекции масляным экстрактом корня лопуха. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 1000

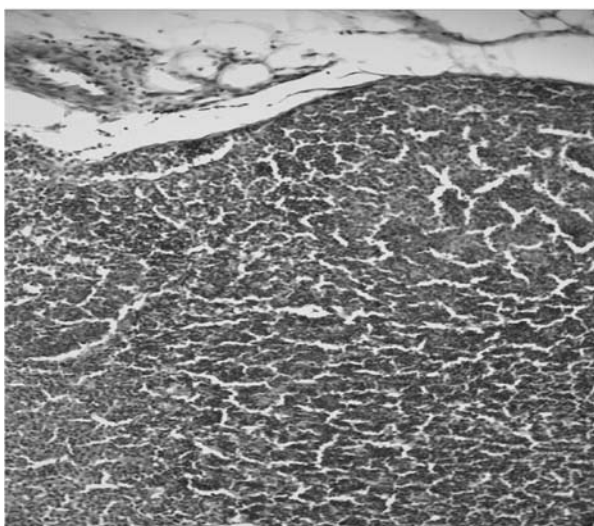


Рис. 3. Печеночный лимфатический узел белой крысы при токсическом гепатите циклофосфаном на 14 сутки на фоне коррекции масляным экстрактом корня лопуха. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200

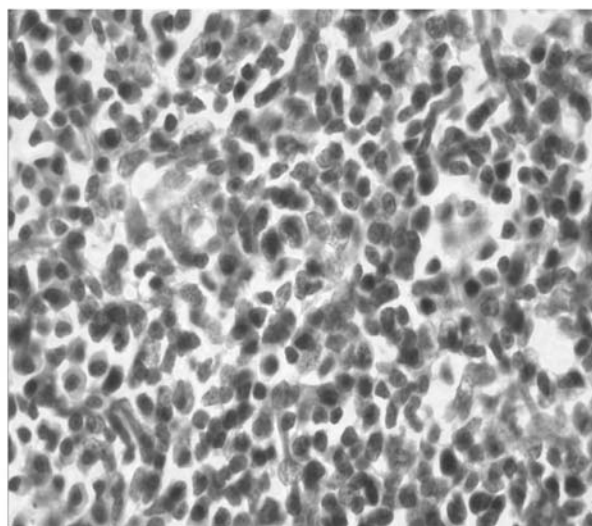


Рис. 4. Кортик вещество печеночного лимфатического узла белой крысы при токсическом гепатите циклофосфаном на 21 сутки коррекции масляным экстрактом корня лопуха. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 1000

пуха на 7 сутки исследования выявлено уменьшение объемных плотностей капсулы до $5,8 \pm 0,54$, краевого синуса до $5,0 \pm 0,48$. Отмечалось увеличение площади лимфоидных узелков без светлого центра в 1,29 раз, уменьшение площади лимфоидных узелков со светлыми центрами в 1,48 раз. При коррекции масляным экстрактом корня лопуха площадь мякотных тяжей увеличилась в 1,26 раз. Размеры мозгового синуса на 7 сутки имела тенденцию к уменьшению (рис. 1).

На границе паракортикальной зоны с мозговым веществом отмечалось расширение кровеносных

сосудов, однако кровенаполнения и явления стаза как при токсическом циклофосфановом гепатите не наблюдалось (рис. 2). На 7, 14 сутки отмечалось дальнейшее восстановление лимфоидной паренхимы коркового и мозгового вещества.

За счет уменьшения размеров мозговых синусов на 14 сутки увеличилась площадь мякотных тяжей в 1,50 раз. В мякотных тяжях наблюдалось возрастание количества плазмочитов в 2,32 раза.

Выявлено возрастание площади лимфоидных узелков без светлого центра в 1,46 раз и паракортикальной зоны в 1,19 раз (рис. 3). На 21 сутки

наблюдалось формирование лимфоидных узелков со светлыми центрами, увеличение площади паракортикальной зоны (рис. 4, 5).

В условиях коррекции масляным экстрактом корня лопуха выявлена тенденция к снижению общего количества лимфоидных узелков. На 7 сутки количество лимфоидных узелков без светлого центра уменьшилась в 1,26 раз, со светлыми центрами в 2,13 раз в сравнении с показателями группы с токсическим гепатитом, с преобладанием узелков без светлого центра.

На 14 сутки общее количество лимфоидных узелков уменьшилось в 2,23 раза. Количество лимфоидных узелков без светлого центра превышало количество со светлым центром. В сравнении с показателями группы с токсическим гепатитом уменьшилось в 1,87 раз и в 3,42 раза соответственно. На 21 сутки общее количество лимфоидных узелков составляло $6,9 \pm 0,43$, в 2,27 раз меньше показателя группы животных с токсическим гепатитом.

На 30 сутки структура лимфатического узла полностью восстановилась (рис. 6). Объемная плотность капсулы, площадь краевого синуса не имела достоверных различий с контрольным значением. Выявлено увеличение площади коркового плато в 1,24 раза, лимфоидных узелков без светлого центра. Лимфоидные узелки со светлыми центрами уменьшились в 1,97 раз и приближались к контрольному значению. Площадь паракортикальной зоны увеличилась в 2,27 раз, мякотных тяжей в 1,44 раз. Выявлено уменьшение размеров мозговых синусов в 1,17 раз.

В клеточном составе паракортикальной зоны и мякотных тяжях увеличивалось содержание макрофагов в 4,4 и в 2 раза соответственно.

В паракортикальной зоне возросло количество бластов в 10 раз, плазмочитов в 21 раз. Содержание дегенерирующих клеток уменьшилось в 2,68 раз

Корково-мозговое соотношение уменьшалось, максимально приближаясь к значению контрольной группы ($0,96 \pm 0,07$)%, и составляло $0,97 \pm 0,07$. Тип лимфоузла на 7, 14 сутки относился к промежуточному и на 21 сутки соответствовал фрагментированному типу, как и в контроле.

Таким образом, во всех структурных компонентах лимфатического узла выявлено увеличение площадей Т и В-зависимой зоны, клеток лимфоидного ряда, макрофагальная реакция. В мякотных тяжях наблюдалась выраженная плазматизация.

Выводы

Внутрижелудочное введение масляного экстракта корня лопуха в дозе 2,5 мл/кг массы тела по

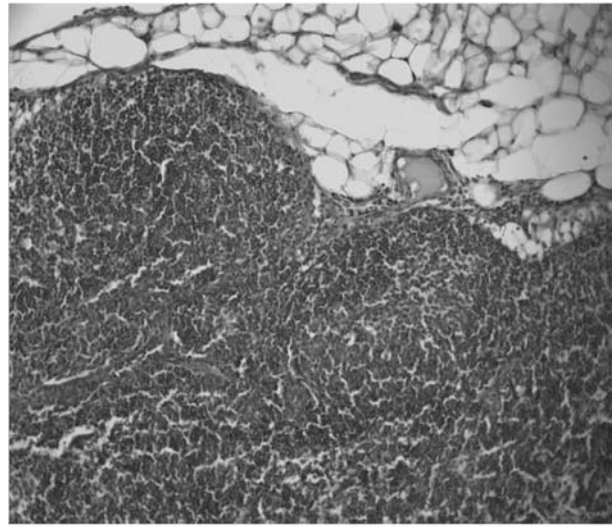


Рис. 5. Печеночный лимфатический узел белой крысы при токсическом гепатите циклофосфаном на 21 сутки опыта на фоне коррекции масляным экстрактом корня лопуха. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200

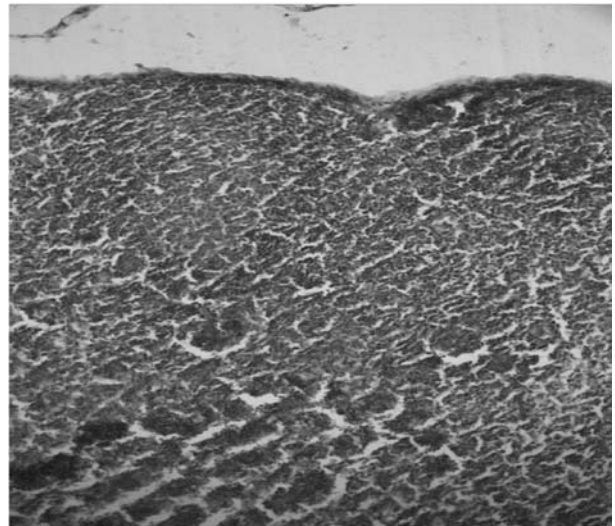


Рис. 6. Мозговой синус печеночного лимфатического узла белой крысы при токсическом гепатите на 30 сутки эксперимента на фоне коррекции масляным экстрактом корня лопуха. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200

данным морфологического и морфометрического исследования приводило к повышению компенсаторно-приспособительных процессов с постепенной реабилитацией структуры лимфатического узла, восстановлению микрнатомической организации печеночных лимфатических узлов за счет увеличения коркового плато, паракортикальной зоны, уменьшения площадей синусов. Коррекция гепатита масляным экстрактом корня лопуха восстанавливала клеточный состав регионарных лимфатических узлов: малых лимфоци-

тов, макрофагов, плазмоцитів, митозів; достовірно знижало содержание дегенерируючих кліток.

Перспективы дальнейших исследований

Будут изучены патогенетические механизмы протекторного действия масляного экстракта корня лопуха.

Литература. 1. Никитин И.Г. Лекарственные поражения печени / И.Г.Никитин, Г.И.Сторожаков, А.О.Буеверов // *Болезни печени и желчевыводящих путей.* – М.: ООО «М.Вести», 2005. – 332 с. 2. Бородин Ю.И. Лимфатические структуры при токсикозе и сорбентной детоксикации // *Материалы V конгресса международной ассоциации морфологов / Морфология.* – 2000. – С. 25. 3. Лопаткина Т.Н., Бурневич Э. З. Лекарственные поражения печени // *Врач.* – 2003. – №12. – С. 18 - 20. 4. Аббасова В.Г. Диагностика токсического поражения печени при программном лечении детей с гемобластомами / В.Г.Аббасова, Н.В.Любимова, А.В.Киселев и др. // *Тезисы докладов VII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство».* – М., 2000. – 254 с. 5. Ларионова В.Б. Гепатотоксичность лекарственных препаратов у онкологических больных / В.Б.Ларионова, Э.Г.Горожанская, О.А.Коломейцев // *Вестник интенсивной терапии.* — 2004 г. — №3. 6. Бородин Ю.И. Лимфология в Сибири: теория, клиника, профилактика / Ю.И. Бородин // *Бюлл. СО РАМН,* 1996. — № 2. — С. 30-37. 7. Кузденбаева Р.С. Перспективы применения фитопрепаратов на основе местного растительного сырья // *Мед. журнал Зап. Казахстана.* – 2004. – №1. – С. 22. 8. Павелковская Г.П. Фитотерапия в клинике заболеваний желудочно-кишечного тракта / Г.П.Павелковская, Л.Е.Токепова // *Фармация Казахстана.* – 2006. – №10. – С. 36-38. 9. Скакун Н.П. Сравнительное действие атропина и метазина на внешнесекреторную функцию печени / Н.П.Скакун, А.Н.Олейник // *Фармакология и токсикология.* – 1967. – №3. – С. 334-337. 10. Волкова О.В. Основы гистологии с гистологической техникой / О.В.Волкова, Ю.К.Елецкий // – М.: Медицина, 1982. – 304 с. 11. Автандилов Г.Г. Введение в количественную патологическую морфологию. – 1980. – 216 с.

МОРФОНКЦИОНАЛЬНИЙ СТАН РЕГІОНАЛЬНИХ ЛІМФАТИЧНИХ ВУЗЛІВ ПЕЧІНКИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГЕПАТИТІ ЗА УМОВ КОРЕКЦІЇ ЛОПУХА

Ж. М. Ерментасва, Б. Ж. Салимгереева

Резюме. Внутрішньошлункове уведення масляного екстракту кореня лопуха в дозі 2.5 мл/кг маси тіла тваринам із токсичним гепатитом, викликаним циклофосфаном, за даними морфологічного і морфометричного досліджень приводило до підвищення компенсаторно-приспосувальних процесів з поступовим відновленням структури печінкових лімфатичних вузлів за рахунок збільшення кіркового плато, паракортикальної зони, зменшення площі синусів. Корекція гепатиту масляним екстрактом кореня лопуха відновлювала клітинний склад регіонарних лімфатичних вузлів: малих лімфоцитів; митозів вірогідно знижувала вміст дегенеруючих клітин.

Ключові слова: печінка, гепатит експериментальний, лімфотік, корекція.

MORPHOFUNCTIONAL CONDITION OF REGIONAL HEPATIC LYMPH NODES IN CASE OF EXPERIMENTAL HEPATITIS UNDER CONDITIONS CORRECTING WITH A BURDOCK ROOT OIL EXTRACT

Zh. M. Yermontayeva, B. Zh. Salimgereeva

Abstract. An intragastric introduction of an burdock root oil extract in a dose of 2.5 ml / kg of the body weight to animals with cyclofosfan-induced toxic hepatitis according to morphological and morphometric investigation resulted in an increase of compensatory-adaptive process with a gradual restoration of the structure of the hepatic lymph nodes at the expense of an increased cortical plato, paracortical zone, a decrease of sinuses areas. A hepatic correction by means of a burdock root oil extract restored the cellular composition of the regional lymph nodes: small lymphocytes, macrophages, plasmocytes, the quantity of mitoses, reliably reduced content of the degenerative cells.

Key words: liver, experimental hepatitis, lymph flow, correction.

Kazakh-Russian Medical University (Almaty)

Clin. and experim. pathol. - 2011. - Vol.10, №2 (36). -P.16-20.

Надійшла до редакції 24.05.2011

Рецензент – проф. С. С. Тачук

© Ж. М. Ерментасва, Б. Ж. Салимгереева, 2011

*Л. А. Іванова*Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці**ДІАГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ ІНГАЛЯЦІЙНОЇ
ПРОВОКАЦІЙНОЇ ПРОБИ З ГІСТАМІНОМ
У ПІДТВЕРДЖЕННІ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ
ФІЗИЧНОЇ НАПРУГИ В ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ****Ключові слова:** діти, бронхіальна
астма, бронхопровокаційна проба.**Резюме.** На базі пульмоалергологічного відділення обласної дитячої клінічної лікарні м. Чернівці обстежено 88 дітей, хворих на бронхіальну астму. У роботі показано, що в дітей, які страждають на бронхіальну астму фізичної напруги, показники гіперсприйнятливості бронхів вірогідно вищі за рахунок гіперчутливості та реактивності порівняно з хворими, в яких напади астми не провокуються фізичним навантаженням. Показник гіперреактивності бронхів (дозозалежної кривої) більш 1,7 у.о. дозволяє зі специфічністю 93,7% виявити астму фізичної напруги, а провокаційної концентрації гістаміну більше 1,0 мг/мл із чутливістю 82,5% спростовує бронхіальну астму фізичної напруги в хворого. При реєстрації в дитини дозозалежної кривої більше 1,7 у.о. ризик наявності бронхіальної астми фізичної напруги в 1,7 рази вищий порівняно з хворими з нижчими результатами, а посттестова вірогідність позитивного результату збільшується на 26,1%.**Вступ**

Останніми роками особлива увага дослідників приділяється зв'язку бронхоспастичних реакцій із фізичною напругою у дітей, що страждають на бронхіальну астму (БА). Актуальність проблеми зумовлена тим, що педіатрами повсякчас необгрунтовано рекомендується обмеження фізичного навантаження таким хворим. Ураховуючи той факт, що дітям притаманний рухливий спосіб життя, фізична дезадаптація - один із основних психоемоційних стресових чинників, що знижує якість їх життя [2,7].

У період загострення напади задухи при значному фізичному навантаженні можуть відмічатись у багатьох пацієнтів, проте в частини хворих фізичне навантаження виступає єдиною або основною причиною нападу астми [5]. У таких випадках виділяють окремий фенотип захворювання – бронхіальну астму фізичної напруги (БАФН) [1]. Якщо звичайна бронхоспастична реакція у хворого з порушенням бронхіальної прохідності виникає під час фізичного навантаження, то для хворих з БАФН характерне її виникнення після закінчення навантаження або впродовж найближчих 10-15 хвилин [8]. Погіршення загального стану дитини після фізичного навантаження часто батьки розцінюють як пов'язане з ГРВІ або іншими причинами, тобто БАФН часто важко діагностувати [9].

Як відомо, основним патогенетичним феноменом бронхіальної астми, характерним для всіх форм захворювання, є гіперсприйнятливість бронхів – підвищена відповідь бронхіального дерева на прямі та непрямі стимули [1]. Але діагностична

цінність бронхопровокаційних проб із гістаміном у виявленні бронхіальної астми фізичної напруги вивчена недостатньо.

Враховуючи викладене вище, вивчення діагностичної цінності бронхопровокаційної проби з гістаміном у підтвердженні астми фізичної напруги в дітей варто вважати актуальним.

Мета дослідження

Вивчити діагностичну цінність бронхопровокаційних тестів із гістаміном у виявленні бронхіальної астми фізичної напруги у хворих шкільного віку.

Матеріал і методи

В умовах пульмоалергологічного відділення ОДКЛ м. Чернівці обстежено 88 дітей шкільного віку, хворих на бронхіальну астму. Частка хлопчиків серед обстежених дітей становила 64,8±5,1%, мешканців міст та поселень міського типу було 45,3±5,3%, а середній вік хворих сягав 12,4±0,3 років. Враховуючи дані наукових джерел про існування різних фенотипів БА залежно від реакції дихальних шляхів на фізичне навантаження, доцільно вирізняти два варіанти захворювання у вказаній когорти пацієнтів. Астму фізичної напруги діагностували за наявності в анамнезі хворого вказівок на появу симптомів БА після фізичного навантаження та/або визначення індексу бронхоспазму більше 15% при проведенні спірографічної проби з дозованим бігом. Виходячи з цього, сформовано дві клінічні групи спостереження. До першої увійшли 40 дітей, хворих на БАФН, до другої – 48 пацієнтів без ознак астми,

Таблиця 1

Діагностична цінність показників бронхопровокаційної спірографічної проби з гістаміном у підтвердженні бронхіальної астми фізичної напруги

Показники гіперсприйнятливості бронхів	Показники діагностичної цінності (%), [95% ДІ]					
	Чутливість	Специфічність	Передбачувана цінність позитивного результату	Передбачувана цінність негативного результату	ПТВ+	ПТВ-
ПК20Г \leq 0,8мг/мл	57,5 [47,2-67,3]	60,5 [50,2-70,1]	59,3 [48,8-69,1]	58,7 [48,6-68,3]	59,3	41,3
ДЗК \geq 1,7 у.о.	20,2 [12,7-29,2]	93,7 [86,9-97,7]	76,1 [55,3 -90,6]	53,9 [46,2-61,1]	76,1	46,1

Таблиця 2

Показники ризику астми фізичної напруги в дітей

Показники гіперсприйнятливості бронхів	Показники ризику		
	Пропорційність шансів	Відносний ризик	Атрибутивний ризик
ПК 20Г \leq 0,8 мг/мл	1,4 [1,1-1,9]	2,1[1,1-3,6]	0,2
ДЗК \geq 1,7 у.о.	1,7[0,7-3,9]	3,7[1,4-9,5]	0,3

що провокується фізичним навантаженням. За основними анамнестичними характеристиками клінічні групи порівняння були зівставимі. Так, у I клінічній групі хлопчиків було 55%, середній вік пацієнтів сягав 12,3 \pm 2,9 років, а у поселеннях міського типу проживали 38,5% хворих. У другій клінічній групі хлопчиків було 73,9% (P>0,05), середній вік пацієнтів становив 12,5 \pm 3,1 років (P>0,05) та 50% дітей (P>0,05) мешкали в місті.

Діагноз БА встановлювали з урахуванням міжнародних рекомендацій та наказу МОЗ України [4,6]. Комплексне обстеження дітей проводили з дотриманням вимог біоетики. Діти обстежувалися в періоді ремісії та після відміни медикаментів, які могли вплинути на результати обстеження. У всіх хворих за допомогою спірографії досліджували сприйнятливості бронхів до гістаміну [3]. При проведенні бронхопровокаційної проби з гістаміном вважали, що зменшення провокаційної концентрації гістаміну (ПК20Г) вказувало на підвищення гіперчутливості бронхів, а підвищення значень дозозалежної кривої (ДЗК) відображувало збільшення їх гіперреактивності. Завдяки суворому дотриманню протоколів проведення бронхопровокаційних проб, побічні ефекти не виникли в жодного хворого.

Для визначення діагностичної цінності використаних спірографічних тестів у виявленні БАФН використовували показники їх чутливості (ЧТ), специфічності (СТ), передбачуваної цінності позитивного (ПЦПР) та негативного (ПЦНР) результату. Окрім того визначали посттестову вірогідність наявності у хворого БАФН при позитивному (ПТВ+) та негативному (ПТВ-) тесті. Оцінка ризику реалізації події проводилась із урахуванням величин атрибутивного (АР) ризику та співвідношення шансів (СШ) із урахуванням 95% довірчого інтервалу (95%ДІ).

Обговорення результатів дослідження

При вивченні середніх показників бронхопровокаційних тестів із гістаміном встановлено, що в I

клінічній групі показник гіперчутливості бронхів ПК20Г становив 0,8 \pm 0,2 мг/мл, а в групі порівняння – 2,6 \pm 0,5 мг/мл (p<0,05). Показник гіперреактивності бронхів (ДЗК) у хворих I клінічної групи сягав 1,7 \pm 0,2 у.о., а в групі порівняння – 1,3 \pm 0,1 у.о. (p<0,05). Таким чином, отримані дані дають підставу вважати, що у дітей з БАФН гіперсприйнятливості дихальних шляхів вірогідно вища, ніж в групі порівняння, як за рахунок гіперчутливості, так і за рахунок гіперреактивності дихальних шляхів.

Мінімальне значення показника ПК20Г в першій клінічній групі становило – 0,01 мг/мл, а максимальне – 4,1 мг/мл при 95%ДІ 0,4-2,14 мг/мл. У дітей групи порівняння вказані величини ПК20Г сягали відповідно 0,04 мг/мл та 18,5 мг/мл при 95% ДІ 1,5-3,7 мг/мл. Поряд з цим слід зазначити, що у хворих із БАФН мінімальне значення ДЗК становило 0,03 у.о., а максимальне – 3,04 у.о. при 95%ДІ 1,4-2,14 у.о. в групі порівняння вказані показники відповідно становили 0,57 у.о. та 2,2 у.о. при 95%ДІ 1,1-2,2 у.о.

Нами вивчена діагностична цінність бронхопровокаційних спірографічних тестів із гістаміном у підтвердженні астми фізичного навантаження (табл. 1)

Таким чином, визначення в хворого на бронхіальну астму показника гіперреактивності бронхів (ДЗК) \geq 1,7 у.о. дозволяє підвищити посттестову вірогідність наявності БАФН на 26,1%.

При визначенні в дитини з БА ПК20Г \geq 1,0 мг/мл зі специфічністю 82,5% при ДІ 67,2-92,6 та передбачуваною цінністю позитивного результату 79,4% при ДІ 62,1-91,3% можна стверджувати, що БАФН відсутня. При цьому посттестова вірогідність позитивного результату, що виключає БАФН, підвищується на 26,3%. Також для спростування наявності БАФН зі специфічністю 80% при ДІ 64,3-90,9% та передбачуваною цінністю позитивного результату 66,7% при ДІ 44,7-84,4% можна викори-

стовувати показник $ДЗК \leq 1,8$ у.о. При цьому посттестова вірогідність позитивного результату, що виключає БАФН, підвищується на 12,5%.

Нами вивчені показники ризикуастми фізичної напруги в дітей (табл.2).

На підставі отриманих даних можна стверджувати, що при реєстрації у дитини $ДЗК \geq 1,7$, у.о. ризик наявності бронхіальної астми фізичної напруги в 1,7 раза вищий порівняно з хворими з нижчими результатами $ДЗК$. Водночас, при реєстрації в дитини $ПК20Г \geq 1,0$ мг/мл ризик відсутності БАФН вдвічі вищий, ніж у дітей із нижчими результатами тесту.

Як свідчать отримані результати дослідження, такий основний феномен бронхіальної астми як гіперсприйнятливості дихальних шляхів до гістаміну, є більш виразним у дітей, що страждають на БАФН, за рахунок гіперреактивності та гіперчутливості дихальних шляхів. Ці додаткові діагностичні тести слід використовувати як для підтвердження наявності у дитини БАФН, так і для її спростування, з метою виключення необгрунтованого обмеження фізичного навантаження у дітей шкільного віку.

Перспективи подальших досліджень

Будуть продовжені пошуки нових способів діагностики бронхіальної астми в дітей.

Висновки

1. У дітей, що страждають на бронхіальну астму фізичної напруги, показники гіперсприйнятливості бронхів вірогідно вищі за рахунок гіперчутливості та реактивності порівняно з хворими, в яких напади астми не провокуються фізичним навантаженням.

2. Показник гіперреактивності бронхів ($ДЗК \geq 1,7$ у.о. дозволяє зі специфічністю 93,7% підтвердити наявність у дитини астми фізичної напруги, а $ПК20Г \geq 1,0$ мг/мл із чутливістю 82,5% спростовує бронхіальну астму фізичної напруги у хворого.

3. При реєстрації в дитини $ДЗК \geq 1,7$ у.о. ризик наявності бронхіальної астми фізичної напруги в 1,7 раза вищий порівняно з хворими з нижчими результатами тесту, а посттестова вірогідність позитивного результату збільшується на 26,1%.

Література. 1. Ласица О.И. Астма физического напряжения/ О.И.Ласица// Укр. пульмонолог. ж.-2002.-№2.-Дополнение. 2. Новик Г.А. Бронхиальная астма физического напряжения и методы ее лечения: методические рекомендации [под редакцией проф. И.М. Воронова] /Г.А. Новик.-Сп.: издание ГПМА, 2005.-20с. 3. Новик Г.А. Спирометрия и пикфлоуметрия при бронхиальной астме у детей (практика оценки и мониторинга): уч. пособие [под ред. проф. И.М. Воронцова] /Г.А. Новик, А.В. Боричев – СПб.: ГПМА, 2007. – 68 с. 4. Протокол диагностики та лікування бронхіальної астми в дітей: Наказ МОЗ України №767 від 27.12.2005 р. 5. Beuter DA Efficacy of a heat exchanger mask in cold exercise-induced asthma/ DA Beuter, RJ Martrin // Chest.-2006.-Vol 129(5).-P.1189-93. 6. Global initiative for asthma

//Pocket guide for asthma management and prevention.-2009.- 30p. 7. Helms P.S. Exercise induced asthma:Real or imagined?/ P.S. Helms // Arch.Dis. Child.-2005.-Sep;90.-P886-887. 8. Seear M., D. West Haw accurate is the diagnosis of exercise induced asthma among Vancouver schoolchildren?/ Seear M., D. N. Wensley// Arch. Dis. Child.-2005.-Vol.90,№9.-P.898-902. 9. Storms W.W. Review of exercise- induced asthma/ W.W. Storms // Med. Sci. Sports Exerc.-2004.-35 (9).-P. 1464-1470.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ БРОНХОПРОВОКАЦИОННОЙ ПРОБЫ С ГИСТАМИНОМ В ПОДТВЕРЖДЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ ФИЗИЧЕСКОГО НАПРЯЖЕНИЯ У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Л. А. Иванова

Резюме. На базе пульмоаллергологического отделения областной детской больницы г. Черновцы обследовано 88 детей, страдающих бронхиальной астмой. В работе показано, что у детей с бронхиальной астмой физического напряжения показатели гипервосприимчивости бронхов достоверно выше как за счет гиперчувствительности, так и реактивности, по сравнению с больными, у которых приступы астмы не провоцируются физической нагрузкой. Показатель гиперреактивности бронхов финтажним навантаженнями, так и реактивности по сравнению с больными, у которых приступы астмы не провоцируются ($ДЗК$) больше 1,7 уе позволяет со специфичностью 93,7% предположить наличие у ребенка астмы физического напряжения, а $ПК20Г$ больше 1,0 мг/мл с чувствительностью 82,5% исключает бронхиальную астму физического напряжения. При регистрации у ребенка $ДЗК$ больше 1,7 уе. риск наличия у него бронхиальной астмы физического напряжения в 1,7 раза выше по сравнению с детьми с более низкими показателями, а посттестовая вероятность положительного результата повышается на 26,1%.

Ключевые слова: Дети, бронхиальная астма, бронхопровокационная проба

DIAGNOSTIC VALUE OF BRONCHO PROVOCATIVE HISTAMINE TEST IN VERIFICATION OF EXERCISE-INDUCED BRONCHIAL ASTHMA IN SCHOOLCHILDREN

L. A. Ivanova

Abstract. 88 schoolchildren with bronchial asthma have been examined in pulmonary and allergy unit of regional children clinical hospital of Chernivtsi. It has been shown that in children with exercise-induced bronchial asthma the indices of bronchial hyperresponsiveness are presumably higher not only due to hypersensitivity but also to hyperreactivity when compared with patients in whom the attacks of bronchial asthma are not exercise-induced. The index of bronchial hyperreactivity DDI (Dose-Dependent Index) more than 1.7 relative value units (RVU) allows with specificity of 93.7% to verify the presence of exercise-induced bronchial asthma in a child, and LV20H more than 1.0 mg/ml with sensitivity 82.5% disproves the presence of such phenotype of the disease in the child. When DDI in the patient is registered more than 1.7 RVU, the risk of exercise-induced bronchial asthma detection is 1.7 times higher when compared with patients having the lower index, and the post-test probability of positive result increases by 26.1%.

Key words: children, bronchial asthma, bronchial provocative test.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2011. - Vol.10, №2 (36).-P.21-23.

Надійшла до редакції 24.05.2011

Рецензент – проф. Т. В. Сорокман

© Л. А. Иванова, 2011

УДК 617.751.6-053.2-08

Т. В. Иванова

Донецкая городская детская
клиническая больница № 1ОПЫТ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ
ДИСБИНОКУЛЯРНОЙ АМБЛИОПИИ У
ДЕТЕЙ

Ключевые слова: дисбинокулярная амблиопия, бинокулярное зрение.

Резюме. В работе представлены данные о результатах комплексного метода лечения дисбинокулярной амблиопии у 46 детей от 3 до 16 лет (средний возраст $7,86 \pm 3,59$), включающего аппараты для плеоптического и ортоптического лечения. Показано, что комплексный метод оказывает влияние на повышение остроты зрения амблиопичного глаза на $0,13 \pm 0,09$, ведущего на $0,07 \pm 0,09$. Произошло уменьшение асимметрии между остротой зрения парного и ведущего глаза с $0,348 \pm 0,245$ до $0,284 \pm 0,241$. Восстановление бинокулярного зрения произошло в 30% случаев.

Введение

Амблиопия — одна из основных причин слабовидения в детском возрасте. Распространенность амблиопии составляет от 2 до 6% детского населения до 16-летнего возраста [2, 6]. В настоящее время установлено, что различие формы предмета и его мельчайших деталей обеспечивается различными нейрональными механизмами. При амблиопии снижение остроты зрения может быть обусловлено как нарушениями в отдельных “селективных” (детекторные) каналах, обеспечивающих передачу информации об отдельных признаках объекта, так и в механизмах, обеспечивающих синтез целостного объекта из отдельных признаков. Необходимо отметить, что одностороннее и двустороннее снижение остроты зрения приводят к сложной функциональной перестройке всей бинокулярной системы. В связи с этим, эффективность плеоптического лечения должна оцениваться не только по критерию восстановления монокулярной остроты зрения, но и по характеру бинокулярного зрения в естественных условиях. Отсутствие бинокулярного зрения исключает сохранение положительного результата плеоптического этапа. В настоящее время для лечения амблиопии используются разнообразные методы: монохроматической и цветовой фотостимуляции сетчаток статическими и динамическими паттернами, методы магнитостимуляции, электростимуляции, упражнения на синоптофоре, диплоптика и др. Обилие предлагаемых методов лечения свидетельствует, что ни один из них не является универсальным.

Опыт использования методологии монокулярной фотостимуляции ретинокортикального канала амблиопичного глаза показывает, что спонтан-

ное восстановление бинокулярного зрения достигается всего у 11% и сохраняется в отдаленном периоде без применения ортоптики только у 2,4% больных [1, 3, 7, 10]. Наиболее эффективным подходом лечения дисбинокулярной амблиопии является комплексное плеопто – ортоптическое лечение [6, 9]. Причина успешного лечения различных видов амблиопии комплексными методами связывают с возможностью одновременного воздействия на различные каналы зрительной системы (яркостной, цветовой, частотно-контрастной, канал формы и др.), а также на механизмы, обеспечивающие сенсорно-моторную координацию глаз в естественных условиях [4, 5, 8].

Цель исследования

Изучить влияние комплексного метода плеопто-ортоптического лечения на восстановление бинокулярного зрения и уменьшение степени амблиопии при лечении содружественного косоглазия и дисбинокулярной амблиопии у детей.

Материал и методы

В исследование было включено 46 детей с содружественным косоглазием и дисбинокулярной амблиопией в возрасте от 3 до 16 лет (средний возраст $7,86 \pm 3,59$). Амблиопия на двух глазах была у 14 больных, на одном глазу у 27. Чаще встречалась до лечения амблиопия средней степени.

Все пациенты получали курсовое комплексное плеопто-ортоптическое лечение в условиях стационара, включавшее различные методы светового воздействия: фотостимуляция монокулярная-засветы по Кюпперсу, попеременная стимуляция органа зрения световыми сигналами различной длины волны (биоритмотерапия) на АСО-аппара-

те спектральном офтальмологическом, тренировка контрастной чувствительности по методике Кэмпбелла, упражнения на ОЛТК-оптическом локализаторе-корректоре, мигания под объективным углом, а также тренировка фузионных резервов на синоптофоре. Для закрепления появившегося бинокулярного зрения проводились занятия на аппарате-бивизиотренер, а также в качестве диплоптического метода использовали упражнения с призмами, в ходе которых перед одним глазом, а затем перед другим меняли силу призмы, частоту ее установки и направление основания. Лечение проводилось на фоне коррекции аметропии и окклюзии ведущего глаза. Курс лечения составлял 15 ежедневных процедур.

Всем пациентам до и после лечения было проведено комплексное офтальмологическое обследование, которое состояло из визометрии (остроту зрения определяли отдельно для каждого глаза в условиях максимальной очковой коррекции), определения характера зрения на четырехточечном цветотесте-аппарате Белостоцкого-Фридмана, величины угла косоглазия по Гиршбергу, определения клинической рефракции, авторефрактометрии с помощью аппарата Торсон ("Торсон", Япония), биомикроскопии, офтальмоскопии.

При анализе результатов исследования применялись такие непараметрические статистические методы, как угловое преобразование Фишера, тест Вилкоксона, Манн-Витни тест. Различия показателей считали достоверными при $p < 0,05$.

Обсуждение результатов исследования

После курса плеопто-ортоптического лечения отмечается положительная динамика по параметрам ведущего и парного глаза. Улучшение зрительных функций на ведущем глазу наступило в 47,39% случаев, на парном глазу в 56,51% случаев. В таблице 1 представлены данные о распределении больных по степени тяжести амблиопии ведущего и парного глаза до и после лечения.

Из представленных в таблице 1 результатов видно, что после проведенного лечения увеличилось количество пациентов с остротой зрения $> 0,8$ на ведущем глазу на 17,39% ($p < 0,05$), а на парном глазу на 15,22% ($p < 0,01$). Из таблицы также следует, что до лечения на парном глазу преобладает количество больных с остротой зрения 0,4-0,6 оно составило 19 человек (41,30%), а после лечения с остротой зрения 0,65-0,8 в количестве 15 человек (32,61%) ($p < 0,05$). Таким образом, полное излечение от амблиопии происходит в 32,61% случаев.

Средние величины повышения остроты зрения на ведущих глазах составили $0,07 \pm 0,09$ (при

исходной $0,83 \pm 0,2$), а на парных (амблиопичных) - на $0,13 \pm 0,09$, при исходной $0,48 \pm 0,21$. Распределение больных с дисбинокулярной амблиопией по величине приращения остроты зрения ведущего и парного глаза после комплексного лечения представлены в таблице 2.

По количественным данным (табл. 2) повышение остроты зрения на обоих глазах чаще происходит у больных на величину 0,05-0,15 ($p < 0,001$).

На ведущих глазах повышение остроты зрения определено в 30,43%, а на парных амблиопичных в 65,22% случаев ($p < 0,001$). На ведущем глазу в 52,17% случаев острота зрения остается без изменений из-за ее высокой исходной величины. У 10 больных, т. е. в 21,74% случаев повышение произошло на 0,2-0,3 ($p < 0,05$) и у двух больных - 4,35% на $> 0,4$ ($p > 0,05$).

Нами также исследовалась такая величина, как асимметрия между остротой зрения ведущего и парного глаза. В большинстве случаев асимметрия между остротой зрения парного и ведущего глаза и до и после лечения колебалась в интервале 0,25-0,4. Обращает внимание, что после лечения происходит перераспределение больных в группу с меньшей асимметрией остроты зрения парных глаз ($p < 0,001$). Таким образом, величина асимметрии $< 0,05$ до лечения наблюдалась у четырех больных (8,7%), а после лечения у 9 (19,57% случаев) достоверно ($p < 0,05$).

Можно допустить, что излечение от амблиопии, а также уменьшение разрыва между остротой зрения парного и ведущего глаза при содружественном косоглазии и дисбинокулярной амблиопии может увеличить шансы на уменьшение проявления косоглазия и восстановление бинокулярного зрения. Изменения характера бинокулярного зрения у больных дисбинокулярной амблиопией после комплексного лечения представлены в таблице 3.

Приведенные данные (табл. 3) свидетельствуют, что после проведенного лечения образуется две группы больных: одна с результатом бинокулярного зрения, вторая - объединяет пациентов с одновременным и монокулярным зрением. Исследование характера зрения показало, что после проведенного лечения, улучшение произошло у 28 пациентов (60,86%), восстановление бинокулярного зрения - у 14 - это 30,43% ($p < 0,001$).

Нами исследовалась также величина угла косоглазия по Гиршбергу до и после лечения. Результаты этих измерений представлены в таблице 4.

Из таблицы 4 видно, что имеются существенные различия по величине угла косоглазия между группами и до, и после лечения. Восстановление бинокулярного зрения произошло в группе больных с микроуглами косоглазия до 7 градусов.

Таблица 1

Распределение больных по степени тяжести амблиопии ведущего и парного глаза до и после лечения

Острота зрения	Ведущий глаз				P ₁	Парный глаз				P ₂
	До лечения		После лечения			До лечения		После лечения		
	Абс.	%	Абс.	%		Абс.	%	Абс.	%	
<0,35	3	6,52	2	4,35	p>0,05	16	34,78	10	21,74	p>0,05
0,4 – 0,6	5	10,87	2	4,35	p>0,05	19	41,30	12	26,09	p>0,05
0,65 – 0,8	11	23,91	7	15,22	p>0,05	9	19,57	15	32,61	p>0,05
>0,8	27	58,70	35	76,09	p<0,05	2	4,35	9	19,57	P<0,01
Всего	46	100	46	100		46	100	46	100	
Значения χ^2 и р-значимости	$\chi^2=3,41$ p>0,05					$\chi^2=8,92$ p<0,05				

Примечание. p₁ – статистическая значимость различий показателей ведущего глаза до и после лечения; p₂ – статистическая значимость различий показателей парного глаза до и после лечения

Таблица 2

Распределение больных дисбинокулярной амблиопией по величине приращения остроты зрения ведущего и парного глаза после комплексного лечения

Величина приращения остроты зрения	Ведущий глаз		Парный глаз		p
	абс	%	абс	%	
Без изм.	24	52,17	4	8,70	p<0,001
0,05-0,15	17	30,43	30	65,22	p<0,01
0,2-0,3	4	8,70	10	21,74	p<0,05
>0,4	1	2,17	2	4,35	p>0,05
Всего	46	100,0	46	100,0	
Значения χ^2 и р-значимости	$\chi^2=20,8$; p<0,001				

Примечание. p – статистическая значимость различий показателей величины приращения остроты зрения ведущего и парного глаза после комплексного лечения

Таблица 3

Изменения характера бинокулярного зрения у больных дисбинокулярной амблиопией после комплексного лечения

Характер зрения	До лечения		После лечения		φ* Фишера (р-значимости)
	Абс.	P, %	Абс.	P, %	
Монокулярное	29	63,04±7,12	17	36,96±7,12	2,53(p<0,01)
Одновременное	17	36,96±7,12	15	32,61±6,91	0,44(p>0,05)
Бинокулярное	0	0±2,04	14	30,43±6,78	5,61(p<0,001)
Всего	46	100	46	100	

Таблица 4

Изменение величины девиации в группах больных с восстановленным и не восстановленным бинокулярным зрением

Группы	Угол косоглазия		Wilcoxon Test
	До лечения	После лечения	
32чел	8,31±6,51	6,78±6,59	p=0,0022
14чел	3,78±2,99	2,35±2,61	p=0,017
Mann-Whitney U Test (P-level)	p=0,018	p=0,037	

Выводы

1. Применение комплексного аппаратного лечения обеспечивает положительный плеоптический эффект, который характеризуется повышением остроты зрения парных глаз. Остроту зрения амблиопичного глаза удалось повысить на $0,13 \pm 0,09$, ведущего на $0,07 \pm 0,09$.

2. Используемый комплексный метод лечения позволяет восстановить бинокулярное зрение у 30% больных, уменьшить количество больных с монокулярным зрением на 26,08%.

Перспективы дальнейших исследований

Исследование в направлении повышения эффективности комплексных методов лечения дисбинокулярной амблиопии остается актуальным в аспекте величины вклада в них плеоптического и ортоптического эффекта и возможности стимуляции различных функций монокулярных ретино-кортикальных каналов.

Литература. 1. *Некоторые итоги и пути развития исследований в области глазодвигательных нарушений*: труды международного симпозиума 18-20 декабря 2001, Москва, - С.158-162. / Э.С. Аветисов, Т.П. Кащенко, Смолья-

нинова И.Л. 2. *Бачалдина Л. Н.* Нарушение бинокулярного синтеза при амблиопии у детей: Автореф. дис. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук: спец. 3.09.99 "Нарушение бинокулярного синтеза при амблиопии у детей" / Л. Н. Бачалдина - Иркутск, 1999.-23с. 3. *Сравнительная эффективность лечения амблиопии панорамными фигурными "слепящими" полями с черно-белой и разноцветной структурой* / В.А. Коломиец, Л.А. Бруцкая, Т.Б. Панкратова. // Офтальмол. журн. - 2001. - № 2. - С. 43-46. 4. *Эффективность применения стереоскопических паттернов с целью восстановления бинокулярного зрения у больных с дисбинокулярной амблиопией* / Коломиец В.А., Гернага Ю. О. // Офтальмол. ж. - 2006. - № 2. - С. 20-22. 5. *Новый метод плеопто-ортоптического лечения с использованием бинокулярной фотостимуляции и полиструктурных паттернов* / Коломиец В.А., Фалинская И.В. // Офтальмол. ж. - 2002. - №4. - С 14-17. 6. *Эффективность плеоптоортоптического лечения с использованием бинокулярной фотостимуляции* / Коломиец В.А., Фалинская И.В. // Офтальмол. ж. - 2002. - №5. - С 39-41. 7. *Результаты применения гелий - неоновом лазера в комплексе плеоптического лечения* : тези докл. III Всесоюз. конф. по актуальным вопр. детской офтальмол. / Т.Л. Овсепян, Н.Д. Гзгзян, И.А. Саакян и др. - М., 1989. - С.298 - 299. 8. *Селезнев А. В.* Восстановление бинокулярных зрительных функций при содружественном косоглазии у детей с использованием вращающихся призм и динамических цветочных стимулов: Дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.07/А. Селезнев. - Иваново, 2010. - 132с. 9. *"Микрохирургия глаза. Влияние повышения доз радиации на орган зрения"* : тези доп. міжнар. симпозиуму. / Сенякіна А. С., Мартинюк Н. Б. -К., 1994. - С.164 - 165. 10. *Фалинская И.В.* Эффективность восстановления бинокулярного зрения в условиях специализированного глазного санатория / И.В. Фалинская // В сб.: Актуальні проблеми офтальмології, Дніпропетровськ, 2002. - С. 22.]

ДОСВІД КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ДІСБІНОКУЛЯРНОЇ АМБЛІОПІЇ У ДІТЕЙ

Т. В. Іванова

Резюме. У роботі представлені дані про результати комплексного методу лікування дисбінокулярної амбліопії в 46 дітей віком від 3 до 16 років (середній вік 7,86±3,59), який об'єднує апарати для плеоптичного та ортоптичного лікування. Доведено, що комплексний метод здійснює вплив на підвищення гостроти зору амбліопічного ока на 0,13±0,09, та ведучого ока на 0,07±0,09. Також здійснюється зменшення асиметрії між гостротою зору парного та ведучого ока з 0,348±0,245 до 0,284±0,241. Бінокулярний зір відновився у 30% випадків.

Ключові слова: дисбінокулярна амбліопія, бінокулярний зір.

EXPERIENCE OF A COMPLEX TREATMENT IN CASE OF STRABISMIC AMBLYOPIA IN CHILDREN

T. V. Ivanova

Abstract. The data pertaining to the results of a complex method of treatment of strabismic amblyopia in 46 children aged 3 to 16 years old (the average age 7,86±3,59), which includes apparatuses for pleoptic and orthoptic treatment are presented in the article. It has been shown that a complex method influences on the rise of visual acuity of amblyopic eye by 0,13±0,09, and the leading one by 0,07±0,09. Reduction of skewness has occurred between visual acuity of the paired and leading eye from 0,348±0,245 till 0,284±0,241. Recovery of binocular vision has occurred in 30% of cases.

Key words: strabismic amblyopia, binocular vision.

Municipal Children's Clinical Hospital (Donetsk)

Clin. and experim. pathol. - 2011. - Vol.10, №2 (36). - P.24-27.

Надійшла до редакції 24.05.2011

Рецензент - д.мед.н. Я.І. Пенішкевич

© Т. В. Іванова, 2011

УДК 616.62:616.137.2-002.1]-089.814

И. З. Какетаева
С. Н. Романюк
Б. Ж. Салимгереева

Казахстано-Российский медицинский университет, г. Алматы, Казахстан

СОСТОЯНИЕ ГЕМОМИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ПРИ ПЕРЕВЯЗКЕ ВНУТРЕННИХ ПОДВЗДОШНЫХ АРТЕРИЙ

Ключевые слова: воспаление, внутренние подвздошные артерии, перевязка, мочевого пузыря, регенерация.

Резюме. На первой неделе после операции в результате острого воспаления стенки мочевого пузыря, двухсторонняя перевязка внутренних подвздошных артерий снижает регенераторные способности мочевого пузыря.

Вступление

В последнее время много внимания уделяется изучению морфофункциональных особенностей микроциркуляторной части кровеносного русла различных органов. Значение этого отдела сосудистой системы огромно.

На уровне микроциркуляторного русла протекают обменные процессы в которых встречаются компенсаторно-приспособительные устройства для регуляции кровотока.

Для современного уровня медицинской науки, актуальным является исследование морфологических закономерностей структурной организации кровеносного микроциркуляторного русла мочевыводящих органов, в частности мочевого пузыря при обструктивных заболеваниях нижних мочевых путей, что является актуальной и для практической медицины [2].

Оценка микроциркуляции в стенке мочевого пузыря, пузырно-уретрального сегмента в эксперименте, могла бы быть полезна для выбора метода лечения, прогнозирования ожидаемых результатов лечения.

В настоящее время перевязку магистральных сосудов применяют при многих операциях на органах малого таза и в случае сильного кровотечения.

Кровотечение – одно из наиболее грозных осложнений распространенного рака мочевого пузыря и опухолей других органов, прорастающих в его стенку [3]. В таких случаях часто прибегают к перевязке внутренних подвздошных или маточных артерий, при операциях удаления простаты и матки и резекции прямой кишки (Canónico, Obelbor).

В последние годы при опухолях мочевого пузыря, для остановки кровотечения применяют эндоваскулярную окклюзию внутренних подвздошных артерий.

Мнения авторов, о показаниях к применению перевязки внутренних подвздошных артерий су-

щественно разнятся. По исследованиям одних авторов, перевязка внутренних подвздошных артерий не влияет на изменение микроциркуляции органов малого таза, (Овнатанян К.Т. и др. 1973), по данным других авторов в органах малого таза развиваются дегенеративные изменения.

Однако, все исследователи единодушны в оценке важности изучения исследования морфологических закономерностей структурной организации кровеносного микроциркуляторного русла мочевого пузыря.

Цель исследования

Изучить гемомикроциркуляторное русло серозных и мышечных оболочек мочевого пузыря у экспериментальных животных при временной перевязке внутренних подвздошных артерий (ПВПА).

Материал и методы

Для решения поставленных задач нами проведено исследование на 80 беспородных крысах весом 160-200 г обоего пола, с последующим анализом результатов комплексного морфологического исследования, в том числе включающего гистологические, морфологические исследования.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием t-критерия Стьюдента.

Было проведено 3 серии экспериментов: 1 серия – контроль; 2 серия – лапаротомия + перевязка внутренних подвздошных артерий; 3 серия – лапаротомия + перевязка внутренних подвздошных артерий + цистотомия.

Обсуждение результатов исследования

В контрольной группе структура, направление и параметры звеньев микроциркуляторного русла мочевого пузыря крыс морфологически не отличаются от гемомикроциркуляторного русла (ГМЦР) человека.

При изучении макро и микрогемомикроциркуляторного русла мочевого пузыря в серозной оболочке

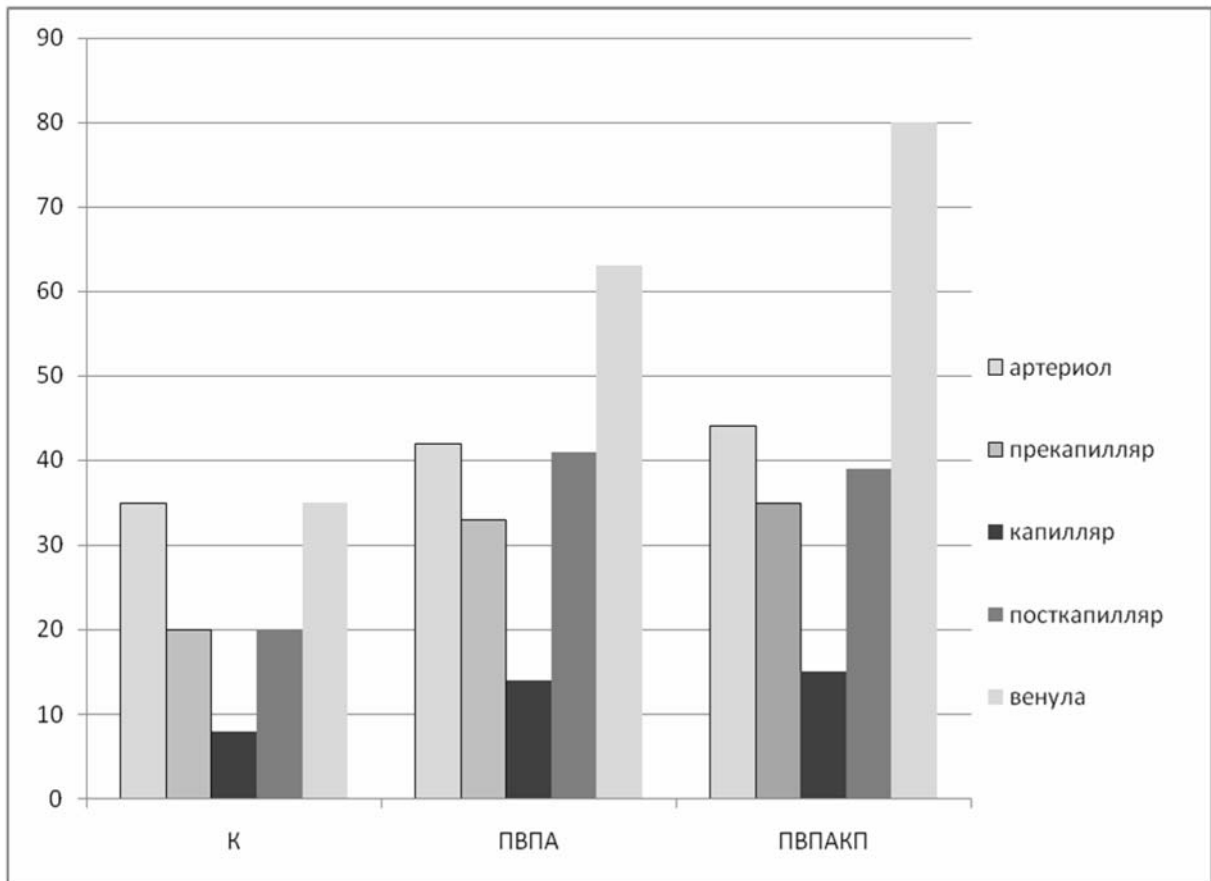


Рис. 1. ГМЦР серозийної оболочки через 3 суток после 15 мл перевязки ПВА

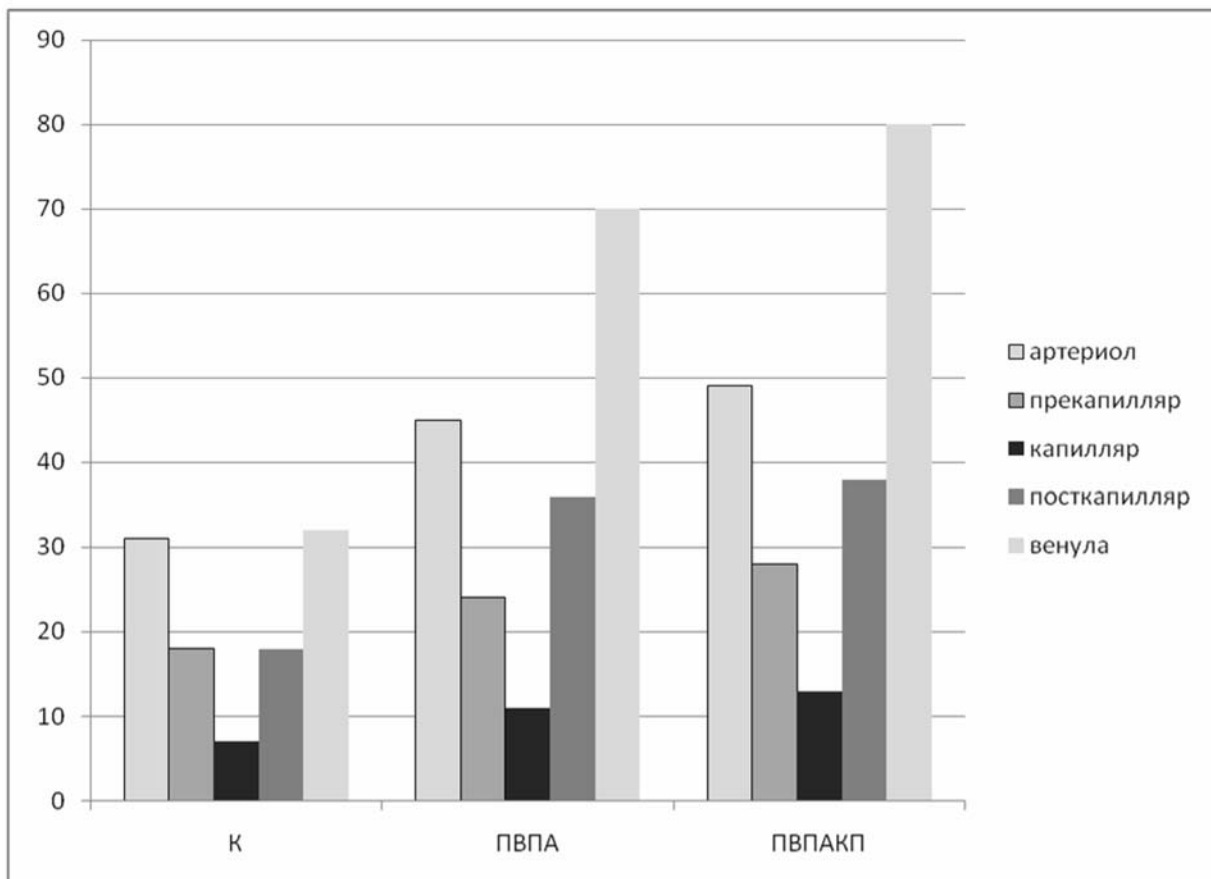


Рис. 2. ГМЦР серозийної оболочки через 7 суток после 15 мл перевязки ПВА

у експериментальних живих виявлено послідователне розположенне артеріол і венул, а в м'язовій оболонці мікрососуди розположені щільно в різних напрямках.

При лапаротомії і 7-хвилинній ПВПА на 3 дні статистично доведено розширення капілярів і посткапілярів в серозній оболонці мочевого пузьра на 46,3% і 48,1%; в м'язовій оболонці відповідно – на 46% і 40,7%.

На 7 днів після м'ягкої ПВПА діаметр всіх звеньев ГМЦР в серозній і м'язовій оболонках мочевого пузьра достовірно розширені по порівнянню з контролем. Артеріоли серозної оболонки на – 7,4%, прекапіляри – на 22,2%, капіляри – на 14,7%, посткапіляри – на 12,5%, венули – на 16,6%. Артеріоли м'язового шару розширені – на 3,3%, прекапіляри – на 13,3%, капіляри – на 10,8%, посткапіляри – на 5,8%, венули – на 2,7%.

Через 7 днів після 15-хвилинної ПВПА діаметри судів ГМЦР мають тенденцію до зменшення по порівнянню з 7-хвилинною перев'язкою, ПВПА розширені. Артеріоли серозної оболонки розширені – на 7,4%, прекапіляри – на 36,3%, капіляри – на 35,8%, посткапіляр до 39,1%.

По порівнянню з контрольними показателями венули розширені на 35,8%. Виявлено збільшення діаметра артеріол м'язового шару – на 6,4%, прекапілярів – на 27,7%, капілярів – на 19,6%, посткапілярів на 37%. Венули – на 28,5%, т.е. більше початкових даних.

Процес перетворення внутрішньорганних судів захоплює серозну і м'язову оболонку пузьра. (рис. 1,2)

При (30 секундах 1,3,5,7,15 хвилин) ПВПА змінення судів ГМЦР в серозній і м'язовій оболонках мочевого пузьра напряму залежало від тривалості перев'язки артерії.

В третій серії експерименту, після 7,15-хвилинної ПВПА в ГМЦР серозній і м'язовій оболонках оперірованого мочевого пузьра виявлено збільшення запалювальної інфільтрації. Діаметр мікрососудів серозної і м'язовій оболонках оперірованого мочевого пузьра на 3 дні після 7-хвилинної ПВПА по порівнянню з попередніми термінами мав тенденцію до зменшення.

Превышають показателі: діаметри артеріол серозної оболонки – на 3,8%, прекапілярів – на 33,3%, капілярів – на 32,4%, посткапілярів – на 39,1%, венул – на 32,4%, т.е. більше контрольних показателів.

Діаметр артеріол м'язового шару – на 6,4%, прекапілярів – на 16,6%, капілярів – на 40,5%, посткапілярів – на 35,4%, венул – на 28,5%.

Діаметр артеріол м'язового шару – на 14,7%, т.е. перевищують контрольні показателі.

В області шва знову утворені капіляри розположені між м'язовими волокнами. Зберігається набряток і клітинна інфільтрація.

По порівнянню з показателем контролю діаметри артеріол серозної оболонки збільшилися – на 7,4%, прекапілярів – на 60%, капілярів – на 53,8%, посткапілярів – на 70,6%, венул – на 68,9%. Діаметр судів всіх звеньев мікроциркуляторного русла перевищує контрольні показателі серозної і м'язовій оболонки оперірованого мочевого пузьра на 7 днів після 15-хвилинної перев'язки внутрішніх підшлункових артерій, має тенденцію до розширення по порівнянню з 7-хвилинною перев'язкою.

Таким чином, на основі отриманих даних встановлено, що морфологічні і структурні змінення в зв'язках мікроциркуляторного русла при перев'язці внутрішніх підшлункових артерій залежало від тривалості перев'язки. Не повністю відбувалося відновлення навіть на 7 днів в серозній і м'язовій оболонці мочевого пузьра, по порівнянню з контролем.

Выводы

В результаті дослідження, отримані практично значимі дані, доповнюють проблему зупинки небезпечних кровотечень шляхом двохсторонньої перев'язки внутрішніх підшлункових артерій. Отримані дані, про зменшення регенераторних можливостей гемомікроциркуляторного русла мочевого пузьра, при тимчасовій перев'язці внутрішніх підшлункових артерій необхідно враховувати в клінічній практиці з метою зменшення кровопотери і профілактики рецидива пухли.

Крім того, зменшення об'єму кровопотери, зменшує ймовірність циркуляторних розладів, як в час операції, так і після операційного періоду.

Перспективы дальнейших исследований

Будуть продовжені дослідження короткочасної ішемії на стані мікроциркуляторного зв'язку окремих органів.

Литература. 1.Куприянов В.В. Пути микроциркуляции / В. В. Куприянов // -М.: Медицина, 1975.- 160с. 2.Ишемгулов Р.Р. Микроциркуляция стенки мочевого пузыря у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы при оперативном и консервативном лечении: Дис. к.мед.н./ Р. Р. Ишемгулов // -М., 2007.- 174 с. 3.Гранов А.М., Анисимов В.Н., Гринвальд В.А. Рентгеноэндоваскулярная окклюзия и перевязка внутренних подвздошных артерий при кровоточащих опухолях мочевого пузыря / А.М.Гранов, В.Н.Анисимов, В.А.Гринвальд // Вестник хирургии им. Грекова.- 1985.- №8.- С.51-55. 4.De Blok S., De Vries C. Fatal sepsis after uterine artery embolization with

microspheres/ S.De Blok, C.De Vries //.- Ann.NY Acad. Sci., 2005.- V.774.- P.217-231. 5.Карелин М.И. Эндovasкулярная хирургия при кровоточащем раке мочевого пузыря: Автореф. канд. мед. наук / М.И.Карелин //.-М., 2000.- 24 с. 6. Овнатаян К.Т. Значение двусторонней перевязки внутренних подвздошных артерий в хирургии органов малого таза / К.Т.Овнатаян, П.С.Серняк, В.В.Ярошак // Клиническая хирургия.- 1973.- №8.- С.19-22.

**СТАН ГЕМОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА
СЕЧОВОГО МІХУРА В УМОВАХ ПЕРЕВ'ЯЗКИ
ВНУТРІШНІХ КЛУБОВИХ АРТЕРІЙ**

І. З. Какетаева, С. Н. Романюк, Б. Ж. Салимгереева

Резюме. На першому тижні після операції в результаті гострого запалення стінки сечового міхура, двобічна перев'язка внутрішніх клубових артерій знижує регенераторні можливості сечового міхура.

Ключові слова: запалення, внутрішні клубові артерії, перев'язка, сечовий міхур, регенерація.

**THE STATE OF THE HEMOCIRULATORY
BLOODSTREAM OF THE URINARY BLADDER IN
CASE OF INTERNAL ILIAC ARTERY LIGATION**

I. Z. Kaketaeva, S. N. Romaniuk, B. Zh. Salimgereyeva

Abstract. A bilateral ligation of the internal iliac arteries in the first week after the operation due to an acute inflammation of the urinary bladder wall, reduces regenerative capacities of the urinary bladder.

Key words: inflammation, internal iliac arteries, ligation, urinary bladder, regeneration.

**A.S. Asfendiyarov National Medical University (Almaty,
Kazakhstan)**

Clin. and experim. pathol.- 2011.- Vol.10, №2 (36).-P.28-31.

Надійшла до редакції 24.05.2011

Рецензент – Т. В. Хмара

© І. З. Какетаева, С. Н. Романюк, Б. Ж. Салимгереева, 2011

УДК 57.083.3

Е. М. Климова¹
Е. В. Лавинская²

¹ - ГУ «Институт общей и неотложной хирургии АМН Украины», Харьков

² - Научно-исследовательский институт биологии Харьковского национального университета им. В.Н. Каразина, Харьков

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ КЛЕТОЧНОГО БИОИНДИКАТОРА *DUNALIELLA VIRIDIS* TEOD. ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТЕПЕНИ ЦИТОТОКСИЧНОСТИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СЫВОРОТОК БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Ключевые слова: цитотоксичность, биоиндикация, чувствительность, экспресс-метод.

Резюме. Проведена биоиндикация с использованием тест-системы *Dunaliella viridis* Teod. цитотоксических факторов в патологических сыворотках крови (острый варикотромбоз и тромбоз глубоких вен, миастения, билиарный цирроз печени, панкреанекроз, ожоговая болезнь). Количество и, вероятно, природа этих цитотоксических факторов различна в случае разных патологий, о чем свидетельствуют качественные и количественные отличия реакций биотеста. Обнаружена различная концентрационная зависимость цитотоксических факторов в зависимости от типа патологии. Разработан быстрый и чувствительный метод клеточной биоиндикации для оценки цитотоксических факторов в сыворотке крови больных с различными патологиями, который в отличие от теста лимфоцитотоксичности, позволяет опосредованно оценить тяжесть состояния и природу сывороточных компонентов.

Введение

Патологический процесс, как и все биологические реакции, характеризуется несколькими стадиями: индукцией, развитием и стабилизацией с последующим переходом в обратимые или необратимые состояния. Для каждого патологического процесса характерны определенные изменения гомеостаза, которые хорошо известны как стадийность, распространенность, тяжесть и обратимость [1,2]. Актуальным является разработка экспресс-методов диагностики, позволяющих характеризовать особенности течения патологического процесса.

Цитотоксические факторы сыворотки крови, которые продуцируются иммунокомпетентными клетками, являются «свидетелями» и активными «участниками» патологического процесса, и могут индуцировать перестройку метаболизма клеток-мишеней, усиливать их метаболическую активность или же индуцировать их гибель [3]. Это, в свою очередь, может оказывать непосредственное влияние на распространенность и тяжесть патологического процесса или развитие различного рода осложнений. Однако эти важные вопросы практически не исследованы и имеются единичные публикации по этому вопросу [4-6].

Это объясняется тем, что цитотоксические факторы сыворотки крови чрезвычайно разнообразны и содержатся в достаточно малых количествах, а получить сыворотку в количествах, необходимых для идентификации даже современными методами хроматографии, задача довольно сложная [7-9]. Следовательно, не может быть успешно изучен весь изменяющийся репертуар цитотоксических факторов, участвующих в развитии патологического процесса.

Ранее был разработан биоиндикационный метод скрининга цитотоксических факторов при различных нозологических формах [10]. В качестве клеточных биоиндикаторов могут быть использованы одноклеточные микроводоросли, в частности *Dunaliella*, лишенная клеточной стенки, что обеспечивает прямой контакт тестируемого лиганда непосредственно с клеточной мембраной. Изменение формы, подвижности клеток и других показателей зависит не только от свойств клеток, но и от природы и концентрации определенных химических соединений в биологических средах. Следовательно, тест-система может реагировать по-разному (изменением формы, утратой жгутика) на химические соединения различной природы [11].

Цель исследования

Определить наличие цитотоксических факторов в сыворотке крови больных с угрожающими заболеваниями методом биоиндикации с использованием культуры *D. viridis* для оценки особенностей патогенеза различных патологических состояний и сравнить полученные результаты с диагностической значимостью унифицированного метода определения лимфоцитотоксичности.

Материал и методы

Нами были отобраны больные с так называемыми угрожающими состояниями различной этиологии. А именно - с локальным и генерализованным поражением органов и систем, включая сердечно-сосудистую систему, нервно-мышечные синапсы, паренхиму и сосуды печени, ткань поджелудочной железы и мягкие ткани туловища. Сыворотка здоровых доноров служила контрольной группой сравнения ($n = 20$). В работе оценивали потенциальные цитотоксические факторы в патологической сыворотке крови (ПСК) больных с: острым варикотромбозом и тромбозом глубоких вен ($n = 18$), миастенией ($n = 16$), билиарным циррозом ($n = 12$), панкреатитом ($n = 9$), ожогами ($n = 10$).

Лимфоцитотоксичность определяли по методу П. Теракаки (1964), принцип которого состоит в том, что ауто-сыворотка в присутствии комплемента вызывает цитотоксический эффект относительно иммунокомпетентных клеток, связываясь с их рецепторами, приводя к повреждению цитоскелета. Поврежденные клетки пропускают краситель, который окрашивает цитоплазму в фиолетовый цвет, что позволяет дифференцировать их от живых, определяя, таким образом, степень лимфоцитотоксичности [12].

Дополнительное исследование цитотоксических факторов проводили с использованием клеточной тест-системы *D. viridis* [13]. В иммунологический планшет вносили в равных объемах исследуемую биологическую жидкость и культуральную взвесь, инкубировали в течение 30 минут при комнатной температуре. В качестве контроля использовали культуральную взвесь с физиологическим раствором (контроль 1).

По изменению ответной реакции клеток *D. viridis* проводили оценку влияния цитотоксических компонентов на тест-систему. Учет изменений включал морфологические (изменение формы клеток) и функциональные (изменение направления движения, утрата подвижности, потеря жгутика, образование агрегатов) характеристики.

Для контроля культуры (контроль 1) рассчитывали коэффициент спонтанной цитотоксичности

по формуле (I): $K_{сп} = (M_k + \Phi_k + A_k) / 3$, где M_k - процент округлых клеток в контроле; Φ_k - процент неподвижных клеток в контроле; A_k - процент агрегированных клеток в контроле.

По формуле (II) рассчитывали коэффициент индуцированной цитотоксичности сыворотки крови: $K_{ц} = ((M_{и} + \Phi_{и} + A_{и}) / 3 - K_{сп}) / K_{сп}$, где $M_{и}$ - процент округлых клеток после инкубации с ПСК; $\Phi_{и}$ - процент неподвижных клеток после инкубации с ПСК; $A_{и}$ - процент агрегированных клеток после инкубации с ПСК; $K_{сп}$ - коэффициент спонтанной цитотоксичности контрольного образца.

Статистическую обработку результатов эксперимента проводили с использованием критерия Стьюдента ($p < 0,05$). Для обработки цифровых данных и графической визуализации результатов использовали программу «Microsoft Excel».

Обсуждение результатов исследований

В контрольной серии опытов после инкубации клеточной тест-системы с физиологическим раствором наблюдали спонтанные морфологические $3,0 \pm 0,53\%$ и функциональные $9,0 \pm 0,97\%$ изменения клеток биоиндикатора. Под действием сыворотки условно здоровых доноров (контрольная группа сравнения) выявили незначительное увеличение количества округлых клеток - до $7,0 \pm 0,53\%$, и неподвижных клеток - до $11,0 \pm 0,2\%$. Лимфоцитотоксичность в контрольной группе составила $20,0 \pm 1,15\%$ (табл.).

Полученные эффекты под действием ПСК зависели от характера патологического процесса и, очевидно, природы цитотоксических факторов. Наименьшая индукция морфо-функциональных изменений выявлена в ПСК при остром варикотромбозе и тромбозе глубоких вен (в 2,9 и 3 раза соответственно по сравнению с контрольной группой). Показатель лимфоцитотоксичности составил $43,2 \pm 3,23\%$ (табл.). Наименьшее количество морфо-функциональных изменений клеток биоиндикатора в данной группе сывороток крови можно объяснить тем, что данное заболевание, на фоне изменения функции антитвертывающей системы, эндотелиальных клеток и молекул адгезии, аффинности иммунокомпетентных клеток, характеризуется либо локальным, либо массивным образованием сгустков форменных элементов крови, которые могут сорбировать цитотоксические сывороточные компоненты вызывая эффект потребления.

В группе ПСК больных миастенией при значительном увеличении количества округлых клеток (в 6,5 раза) и неподвижных клеток (в 5 раз) по сравнению с контролем, выявили наибольшее

Таблица

Результаты биоиндикации и определения лимфоцитотоксичности в патологических сыворотках крови

Исследуемая группа сывороток	Морфо-функциональные изменения клеток <i>D. viridis</i> , %				Лимфоцитотоксичность, %
	Округлые клетки, %	Неподвижные клетки, %	Агрегированные клетки, %	Коэффициент цитотоксичности Кц (при Ксп = 4,0)	
Контрольная группа (n = 20)	7±0,53	11 ±0,2	0	0,5±0,04	20,0±1,15
Сыворотка крови больных:					
острый варикотромбоз и тромбоз глубоких вен (n=18)	20±1,1	33±0,6	26±2,2	4,5±0,6*	43,2±3,23*
миастения (n=16)	46±0,6	56±3,3*	26,0±1,2	9,7±1,1*	49,6±4,22*
билиарный цирроз печени (n=12)	68±1,1	63±4,2*	16,2±1,2	11,3±0,6	52,0±7,2*
панкреанекроз (n = 9)	34±1,4*	41±1,2	20±1,4	6,8±0,4	47,4±6,2*
ожоги (n=10)	26±0,6	60±3,4*	20±1,6	7,8±0,4	61,9±3,1

Примечание. достоверность различия с контролем $p < 0,05$

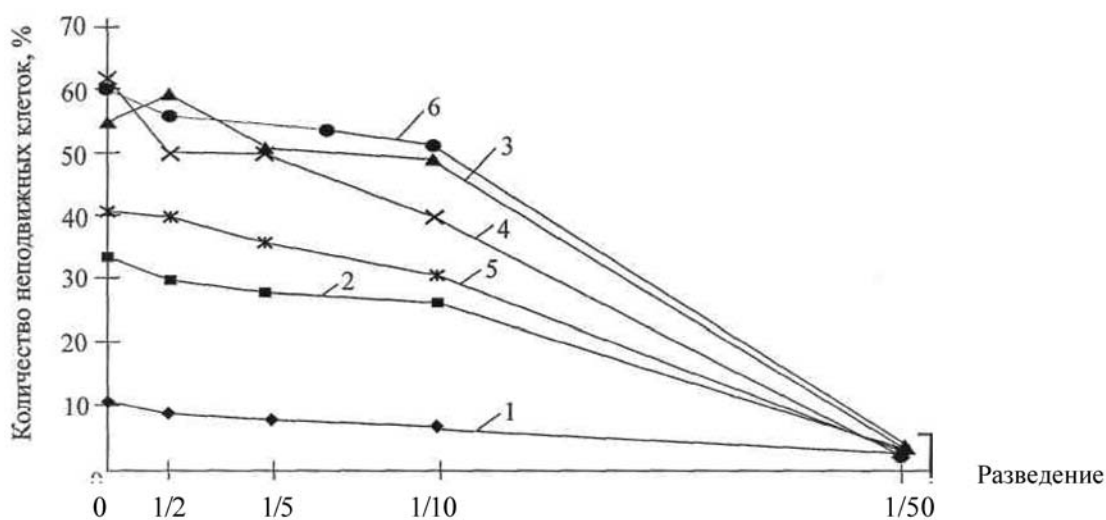


Рис. Изменение функциональных нарушений одноклеточной водоросли *D. viridis* под действием ПСК различной степени разведения: 1 - контроль; 2 - острый варикотромбоз и тромбоз глубоких вен; 3 - миастения; 4 - билиарный цирроз; 5 - панкреанекроз; 6 - ожоговая болезнь

количество агрегированных клеток ($26,0 \pm 1,2\%$). Очевидно, в данной сыворотке имеется большое разнообразие цитотоксических факторов, которые вызвали временный «паралич» клеток (отсутствие движения и импульсивное подергивание), обусловленных повышением концентрации низкомолекулярных цитотоксических факторов, органоспецифических антител и продуктов их катаболизма. Лимфоцитотоксичность в данной группе ПСК в 2,2 раза была выше по сравнению с контрольной группой.

Наибольшее количество измененных клеток *D. viridis* наблюдали в сыворотках крови, полученных от больных циррозом печени (морфологические изменения увеличились в 9,7 раза, функцио-

нальные - в 5,7 раза, количество агрегированных клеток составило $16,2 \pm 1,2\%$, притом, что в контроле не выявлено образование агрегатов), что свидетельствует о наличии в сыворотке цитотоксических компонентов. Вероятно, это обусловлено изменением детоксикационной функции печени и формированием цирротических изменений сосудов печени, что приводит к увеличению токсических факторов в тканях, крови, лимфе. В данной группе ПСК также выявили наибольшее увеличение показателя лимфоцитотоксичности (в 2,65 раз).

При исследовании ПСК больных панкреанекрозом количество морфологически измененных клеток возросло в 4,9 раза, функционально измененных - в 3,7 раза соответственно. Показатель

лимфоцитотоксичности составил - $47,4 \pm 6,2\%$. Значительное количество агрегированных клеток можно объяснить наличием множественных секвестров поджелудочной железы, в которых в основном сосредоточены токсические выпоты из железы и неэффективностью супрессорных механизмов в иммунной системе, приводящих к накоплению в сыворотке крови цитотоксических факторов различной природы,

В группе ПСК с ожоговой болезнью при увеличении морфологически измененных клеток в 3,7 раза количество неподвижных клеток возросло в 5,5 раз. Степень лимфоцитотоксичности возросла в 2,5 раза по сравнению с контролем. В данной группе выявили наибольшее количество неподвижных клеток тест-системы. Вероятно, это было следствием того, что сыворотка больных в период острой ожоговой болезни содержит цитотоксические факторы, природа которых близка к тем факторам, которые встречаются при миастении и циррозе (табл.).

По полученным данным морфо-функциональных изменений определили средние значения коэффициентов индуцированной цитотоксичности ($K_{\text{ц}}$) сыворотки крови (табл.). Величина коэффициента индуцированной цитотоксичности сыворотки доноров составила ($0,5 \pm 0,04$), что свидетельствует об отсутствии цитотоксических эффектов в данной биологической среде.

Во всех исследуемых ПСК, содержащих потенциально цитотоксические факторы различной природы, наблюдали значительное увеличение коэффициентов цитотоксичности. В сыворотке крови больных острыми варикотромбозами и тромбозом глубоких вен коэффициент цитотоксичности возрос в 9 раз, а в сыворотке крови больных билиарным циррозом - в 23 раза. Таким образом, можно констатировать высокую чувствительность клеток *D. viridis* по отношению к цитотоксическому действию сывороточных факторов различной природы.

Из литературы известно, что имеет место дозовая зависимость влияния токсического фактора на поведение тест-организмов [14]. Также известно, что высокие концентрации цитотоксических факторов могут вызвать гибель значительного количества клеток или же вызвать необратимые изменения клеточной мембраны, нарушить экспрессию клеточных рецепторов с последующим изменением функции ионных каналов. А снижение концентрации исследуемой сыворотки при ее разведении позволит установить обратимые биологические эффекты, затрагивающие морфо-функциональные характеристики клеток биоиндикатора.

Для исследования особенностей патогенеза заболеваний и опосредованного определения цитотоксических факторов различной природы с помощью клеточной тест-системы проведена серия экспериментов по изучению дозовой зависимости цитотоксических эффектов путем последовательных разведений сывороток крови больных с различными патологиями. Последовательные разведения приводили к снижению количества морфологически измененных клеток биоиндикатора во всех сыворотках крови больных. По количеству неподвижных клеток *D. viridis* выявили разнонаправленные изменения при исследовании эффектов разведения ПСК в инкубационной смеси (рис.).

Максимальное снижение количества неподвижных клеток (с 63% до 40%) отмечено при 10-кратном разведении ПСК больных билиарным циррозом (кривая 4, рис.). Следует отметить, что при двукратном разведении ПСК больных миастенией (кривая 3, рис.) наблюдали незначительное увеличение

количества измененных неподвижных клеток (на 3%). Возможно, это происходило за счет уменьшения количества погибших клеток *D. viridis* при их взаимодействии с более низкой концентрацией цитотоксических сывороточных факторов. В тоже время после действия разведенной сыворотки, содержащей миастогенные факторы на тест-систему, клетки биоиндикатора не образовывали агрегаты и не выделяли экзосомы. Таким образом, при действии разведенной сыворотки, содержащей миастогенные факторы, выявлен феномен «меньше доза - больше эффект».

Двукратное и последующее разведение сыворотки (1/5, 1/10) приводит к резкому снижению наблюдаемых эффектов изменения морфо-функциональных характеристик клеток биоиндикатора. При значительных разведениях (1/50, 1/100) ПСК физиологическим раствором значения морфо-функциональных изменений клеток *D. viridis* соответствовали спонтанному уровню.

Таким образом, показано, что при различных заболеваниях наблюдается выраженная гетерогенность наблюдаемых эффектов в клеточной тест-системе *D. viridis*. Видимо, изменение формы клеток и ее функциональной активности является следствием реорганизации актинового цитоскелета, являющегося структурным каркасом клетки [6]. Под действием цитотоксических факторов исходных ПСК, полученных от больных с различными нозологическими формами, наблюдали достоверное увеличение морфо-функциональных изменений клеток биоиндикатора *D. viridis* по сравнению с контрольными значениями.

Сенсибилизация лимфоцитов сопровождается синтезом антител и активацией системы комплемента. В организме пациента такие аутоантитела способны оказывать хроническое разрушительное действие на ткани, вызывая их аутолиз. Высокие титры аутоантител вызывают цитотоксический эффект по механизму комплемент-зависимого лизиса [15]. Увеличение аутоантител учитывается как негативный прогностический показатель при заболеваниях, но в тоже время, считают, что лимфоцитотоксический тест не является достаточно чувствительным.

Сравнительный анализ результатов, полученных с помощью стандартного метода определения лимфоцитотоксичности и оценки цитотоксичности с помощью клеточной тест-системы *D. viridis* свидетельствует о сопоставимости полученных результатов скрининга двумя методами и о наличии корреляционной взаимосвязи между данными двух методов. Коэффициент корреляции оказался в пределах от $r = 0,75$ (в сыворотках крови больных с ожоговой болезнью) до $r = 0,9$ (в сыворотках крови больных миастенией).

Выводы

1. Способ биоиндикации с использованием одноклеточной водоросли *D. viridis* позволяет выявить наличие различных цитотоксических факторов в патологических сыворотках крови больных и оценить степень их цитотоксичности.

2. Наибольшим цитотоксическим эффектом на клетки тест-системы *D. viridis* обладает патологическая сыворотка крови, полученная от больных билиарным циррозом ($K_{\text{ц}} = 11,3+0,6$), наименьший цитотоксический эффект проявляет сыворотка крови, полученная от больных с острыми варикотромбозами и тромбозом глубоких вен ($K_{\text{ц}} = 4,5+0,6$).

3. Выявлена дозовая зависимость цитотоксических эффектов различных патологических сывороток крови, при их действии на клетки тест-системы, в зависимости от их концентрации.

4. Выявлена взаимосвязь между данными, полученными методом биоиндикации и методом лимфоцитотоксичности, что свидетельствует о сопоставимости полученных результатов.

Перспективы дальнейших исследований

Перспективным является изучение возможности использования тест-системы *D. viridis* для оценки стадии патологического процесса и эффективности проведения медикаментозного лечения.

Литература. 1. Сыроешкин А.В. Новый подход к исследованию патофизиологии клетки: изучение распределения

клеток по размерам и форме как метод диагностики и мониторинга заболеваний / Сыроешкин А.В., Гребенникова Т.В., Байкова В.Н. и др. // Клин. лаб. диагностика. - 2002. - №5. - С. 35 - 40. 2. Banerjee P. Mammalian cell-based biosensors for pathogens and toxins / Banerjee P., Bhunia A. K. // Trends in Biotechnology. - 2009. - Vol. 27, №2. - С. 9-13. - P. 179-188. 3. Полицук Н.А. Основные вопросы клинической иммунопатологии / Полицук Н.А. // Здоровье Украины. - 2004. - №103. - С. 103 - 109. 4. Климова Е.М. Использование клеточного биосенсора для интегральной оценки изменений метаболических и иммунологических показателей у больных различными формами миастении до и после операции / Климова Е.М., Кордон Т.И., Дроздова Л.А. и др. // Биологический вестник. - 2007.-11, №2.-С. 9-13. 5. Ковальчук Л.И. Цитологические особенности лимфоцитов у больных с активной герпетической инфекцией: возможности ранней скрининговой диагностики / Ковальчук Л.И., Мальцев Д.В., Войтюк Т.В. // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. - 2008. - №3 (14). - С. 55 - 58. 6. Козлов В.К. Сепсис: иммунопатогенез тяжелого сепсиса / Козлов В.К. // Юпшчна Імунологія. Алергологія. Інфектологія. - 2009. - №1 - 2 (20 - 21). -С. 17-24. 7. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Ярилин А.А. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы / Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Ярилин А.А. - М.: ГЭО-ТАР-Медиа, 2009. - 345 с. 8. Климова О.М. Оценка сумарних цитотоксичних факторів в змшюю Імунологічних показників та фізіологічного впливу клітинного біосенсору / Климова О.М., Божков А.І., Кордон Т.І. та ш. // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія Біологія. - 2010. - 27, №1-6. - С. 167-172. 9. Лавінська О.В. Використання тесту лимфоцитотоксичності та клітинної тест-системи для оцінки комплексу токсичних компонентів патологічної сироватки крові / Лавінська О.В., Климова О.М. // Молодь і поступ біології збірник тез VI Міжнародної конференції студентів і аспірантів (21 - 24 вересня 2010 року, м. Львів). - Львів, 2010. - с. 222 - 223. 10. Пат. UA № 19128, А61В10/00, G01N33/49. Процес діагностики і прогнозу клінічного перебігу патологічного процесу / Климова О.М., Божков А.І., Бойко В.В. - Заявл. 24.02.2006; Опубл. 24.02.2006, Бюл. № 12. 11. Божков А.И. Использование водорослей в качестве клеточного биосенсора при оценке патологических состояний организма / Божков А.И., Мензянова Н.Г., Климова Е.М. // Горизонты биофизики. От теории к практике: под ред. Г.Р. Иванишского. - Пушино: Институт теоретической и экспериментальной биофизики, 2003. - С. 66-69. 12. Terasaki P.I., McClelland J.D. // Nature (London). - 1964. - No. 204. - P.998. 13. Пат. UA № 08958, G01N33/15, C12Q1/04, C12M1/34. Спосіб біосенсорної індикації цитотоксичних факторів біологічної і хімічної природи / Климова О.М., Божков В.В., Бойко В.В., Кордон Т.І., Дроздова Л.А., Лавінська О.В. - Заявл. 28.08.2009; Опубл. 10.03.2010, Бюл. №5. 14. Bozhkov A. Resistance to heavy metal toxicity in organisms under chronic exposure / Bozhkov A., Padalko V., Dlubovskaya V. et. al. // Indian J. of Experimental Biology. - 2010. - V. 48 (7). - P. 679-696. 15. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и алергология / Дранник Г.Н.-Киев, 2010.-552 с.

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ЧУТЛИВОСТІ КЛІТИННОГО БІОІНДИКАТОРУ *DUNALIELLA VIRIDIS* TEOD. ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ СТУПЕНЯ ЦИТОТОКСИЧНОСТІ ПАТОЛОГІЧНИХ СИРОВАТОК

О. М. Климова, О.В. Лавінська

Резюме. Проведена біоіндикація з використанням тест-системи *Dunaliella viridis* Teod. цитотоксичних факторів в патологічних сироватках крові (гострий варикотромбоз, міастенія, біліарний цироз, панкреанекроз, опікова хвороба). Кількість, та напевно природа цитотоксичних факторів різна у випадку різних патологій, про що свідчать якісні та кількісні відмінності реакцій біотесту. Виявлена різна концентраційна залежність цитотоксичних факторів при різних патологіях. Розроблено швидкий, чутливий метод клітинної біоіндикації для оцінки цитотоксичних факторів у сироватці крові хворих із різними патологіями на відміну від тесту

лімфотокичності, дозволяє опосередковано оцінити тяжкість стану та природу сироваткових компонентів.

Ключові слова: цитотоксичність, біоіндикація, чутливість, експрес-метод.

COMPARATIVE ESTIMATION OF CELLULAR BIOINDICATOR DUNALIELLA VIRIDIS TEOD. SENSIVITY FOR DEFINITION OF CYTOTOXICITY OF PATHOLOGICAL SERUMS IN PATIENTS WITH DIFFERENT DISEASES

E. M. Klimova, E. V. Lavinskaya

Abstract. The bioindication using test-system *Dunaliella viridis* Teod. of cytotoxic factors in pathological blood serums (thromboses, myasthenia, biliary cirrhosis, pancreonecrosis, burn disease) has been carried out. Quantity and probably na-

ture of these cytotoxic factors in case of different pathologies. Different concentration dependence of cytotoxic factors is displayed at various pathologies. It has been developed the fast sensible method of cell bioindication for estimation of cytotoxic factors in patients' blood serum with different pathology, which comparable with Terasaki method. However, cellular bioindicator indirectly allows to evaluate the state severity and nature of serum components.

Key words: cytotoxicity, bioindication, sensitivity, express-method.

**GI "Institute of general and urgent surgery of AMS of Ukraine" (Kharkiv)
Research Institute of Biology of V.N. Karazin Kharkov National University (Kharkiv)**

Clin. and experim. pathol. - 2011. - Vol.10, №2 (36). - P.32-37.

Надійшла до редакції 24.05.2011

Рецензент – проф. В. Ф. Мислицький

© Е. М. Климова, Е. В. Лавинская, 2011

УДК 616.248-053.2-092-08

О. К. КолосковаБуковинський державний медичний
університет, м. Чернівці**ПОКАЗНИКИ КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ
БАКТЕРІАЛЬНОГО ІМУНОМОДУЛЯТОРА В
ПРОФІЛАКТИЦІ ГОСТРИХ ІНФЕКЦІЙ
ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ У ХВОРИХ НА
БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ ДІТЕЙ****Ключові слова:** діти, бронхіальна
астма, бактеріальний лізат
Респіброн.**Резюме.** У роботі наведений аналіз клінічної ефективності використання імуномодулювальної терапії в профілактиці фебрильних нападів бронхіальної астми в дітей дошкільного та молодшого шкільного віку. Показано, що використання в комплексному лікуванні нападів астми бактеріального лізату Респіброну призвело до вірогідного скорочення тривалості та зменшення кратності епізодів ГРЗ у дітей. Під впливом бактеріального лізату респіраторні інфекції перебігали значно легше, у 2/3 випадків без гіпертермії та вирізнялися зменшенням ймовірності провокування нападу астми: співвідношення шансів – 2,4 (95%ДІ 1,3-4,4), відносний ризик – 1,75 (95%ДІ 1,3-2,3) та атрибутивний ризик – 20%.**Вступ**

Суттєвий прогрес у лікуванні бронхіальної астми (БА) в дітей досягнутий при виділенні протизапальної базисної терапії, а у випадках загострення – приєднання бронхоспазмолітичних препаратів. До того ж певну роль відводять також імунотерапії, зокрема специфічній гіпосенсибілізації. Разом із тим, епізоди бронхіальної обструкції в дітей на тлі гострої респіраторної інфекції повсякчас є першими клінічними ознаками бронхіальної астми.

Останнім часом сформувалася думка, що зміни в імунній системі, які зумовлюють розвиток atopії, водночас виступають чинниками схильності до інфікування дитини з алергією, окрім того власне алергічне запалення змінює нормальну імунну відповідь на інфекційний процес [1]. З одного боку, гіперпродукція IgE і ряду цитокінів (IL-4, IL-5, TNF α тощо) та низький рівень IFN α і IFN γ , які характерні для БА, полегшують інфікування та сприяють персистенції як банальних вірусних, так і опортуністичних інфекцій у дихальних шляхах. З іншого боку, все частіше педіатри зустрічаються з поєднаною патологією інфекційного і алергічного генезу, оскільки у певної когорти дітей перебіг алергічних захворювань часто супроводжується проявами інфекційної патології (часті гострі респіраторні захворювання, хронічні вогнища інфекції, інфікування ураженої шкіри при atopічному дерматиті тощо).

Відзначено, що ефективність контролювальної терапії, запропонованої у міжнародних консенсусах не перевищує 68-76% [4], дослідження ос-

татніх років, що спрямовані на перспективу, відображають необхідність стратегії індивідуалізованого лікування бронхіальної астми [5-7].

Підставою для призначення таким пацієнтам імунотропних фармакологічних засобів [2] є припущення, що вони сприятимуть відновленню функцій імунної системи та забезпеченню достатнього імунного захисту, що, в кінцевому рахунку, призводитиме до зменшення кількості і тяжкості нападів бронхіальної астми. Так, імуномодулятори бактеріального походження відносять до одних з найбільш часто вживаних у лікуванні бронхіальної астми в дітей, оскільки вони власне є бактеріальними вакцинами, які стимулюють фагоцитоз і мікробіцидність, активують гуморальний та клітинний імунітет. При створенні імуномодуляторів бактеріального походження використовують бактеріальні лізати, фракції клітинних оболонок мікроорганізмів, бактеріальні рибосоми. Значне поширення отримали полівалентні препарати, що активують неспецифічну резистентність та володіють імуномодулювальним ефектом.

Мета дослідження

Вивчити ефективність використання препарату Респіброн у комплексній терапії фебрильних епізодів бронхіальної астми у дітей дошкільного і молодшого шкільного віку.

Матеріал і методи

Для досягнення мети роботи методом простої випадкової вибірки на базі пульмоалергологічно-

го відділення Обласної дитячої клінічної лікарні м. Чернівці (головний лікар – Р.Г. Андрійчук) обстежено 30 дітей, хворих на БА, які потрапили до стаціонару з приводу нападів захворювання в поєднанні з підвищенням температури тіла.

Хлопчиків серед обстежених було 62,7%, а дівчаток, відповідно, 37,3%. Середній вік обстежених дітей становив $6,4 \pm 0,6$ роки. У місті та поселеннях міського типу проживало 47,19%, а в сільській місцевості – 52,9% пацієнтів. У 86,3% хворих на підставі клінічного обстеження діагностована атопічна форма бронхіальної астми, а в 13,7% дітей – змішана форма захворювання.

Обстежені діти, залежно від особливостей комплексного лікування, розподілялися на 2 групи: до складу першої групи (I, основної) увійшли 15 дітей, яким у комплексній терапії захворювання призначали Респіброн : по 1 таблетці сублінгвально 1 раз на день упродовж 10 днів. Решта 15 хворих сформувала II групу (порівняння), до складу їхньої терапії імуномодулювальні засоби не включали.

За основними клінічними характеристиками групи порівняння суттєво не відрізнялися. Зокрема, хлопчиків у I групі було 55,6%, а у II групі – 70,4%, а тривалість хвороби сягала в обох групах у середньому 1,9 років.

Усім дітям проведене комплексне обстеження, яке включало загальноклінічне, рентгенологічне, імунологічне I-II рівнів дослідження, а отримані результати аналізувалися за допомогою варіаційної статистики та з позицій клінічної епідеміології за допомогою методу дослід-контроль. Дослідження проводилося двічі: перед призначенням препарату Респіброн та у катамнезі через 6 місяців після закінчення курсу терапії. Обстеження пацієнтів групи порівняння проводилося у референтні терміни.

Обговорення отриманих результатів

Серед обстежених дітей 59,8% пацієнтів відвідували дитячі дошкільні навчальні заклади, що вірогідно перевищувало частку дітей, які виховувалися в домашніх умовах ($P < 0,01$). Наведені дані, мабуть, слід розглядати як показник більшої уразливості інфекційними збудниками дітей, які виховувалися в організованих колективах.

Більшість дітей народилися у відносно теплу пору року, коли трапляється цвітіння рослин, та у повітрі створюється велика концентрація пилку, що є чинником схильності до формування атопічного фенотипу. Так, у період з березня по вересень народилося 73,54% дітей, а в холодну пору року – лише 26,54% пацієнтів. Такий розподіл дітей, що народилися в різні сезони року, можна

розцінювати як показник ризику формування атопічної форми бронхіальної астми під впливом екзогенних алергенів.

Натомість, у більшості випадків загострення бронхіальної астми в дітей траплялося в холодну пору року. Так, у період пізньої осені та ранньої весни загострення мали місце у 61,8% хворих. Загострення у цей період передбачало участь у розвитку нападів астми респіраторної вірусної інфекції, що підтверджується аналізом тригерних факторів нападів.

Супутня ЛОР-патологія у вигляді вогнищ хронічної інфекції у рото- і носоглотці виявлена у 69,6% дітей, та зазвичай вона асоціювала з частими респіраторними захворюваннями, які, в цілому, реєструвалися у 78,4% хворих. Одержані дані можуть розцінюватися як наявність у дітей лімфатико-гіпопластичного діатезу, якому притаманна, зокрема, підвищена схильність до алергічних та респіраторно-інфекційних захворювань.

У більшості випадків бронхіальна астма розпочиналася в ранньому віці, і лише в третини дітей перші прояви захворювання траплялися у віці старше 3 років. Так, до досягнення віку 1 року БА розвинулася у 17,6% дітей, у 46,1% хворих – від 1 до 3 років та у віці старше 3 років – у 36,3% дітей. Таким чином, майже у всіх обстежених дітей бронхіальна астма відносилася до так званого фенотипу „раннього початку”, для якого характерний транзиторний перебіг захворювання та, водночас, серед таких хворих знаходяться діти з персистувальним тяжким перебігом захворювання в подальшому.

На амбулаторному етапі лікування усі діти отримували бронхорозширюючі препарати самостійно, або ж в комбінації з глюкокортикостероїдами. Так, виключно бронхорозширювальні препарати (сальбутамол, еуфілін тощо) отримували 38,2% дітей, комбінацію бронхолітиків із однократним прийманням глюкокортикостероїдів (per os або per rectum) одержували 26,5% дітей. Частота випадків антибіотикотерапії з використанням препаратів групи макролідів, цефалоспоринів II-III покоління, амінопеніцилінів сягала 11,8% спостережень.

Лише кожна десята дитина під час загострення не одержувала лікування вдома та відразу зверталася за допомогою у стаціонар.

Чутливість клінічних проявів бактеріальної інфекції у хворих на бронхіальну астму з фебрильним характером приступу, маркером чого у стаціонарі можна вважати стартове призначення антибактеріальної терапії, сягала 88,9% (95%ДІ 77,4-95,8), специфічність – 24,4 (95%ДІ 12,9-39,5), ПЦПР – 58,5% (47,1-69,3) та ПЦНР –

64,7% (38,3-85,8). Відношення правдоподібності ВП(+) становило 1,2, а ВП(-) – 0,5.

Отримані результати дають підстави вважати, що базуючись виключно на клінічних даних, лише у 11,1% випадках бактеріальна інфекція в дитини з фебрильними нападами астми не була діагностовано при поступленні у стаціонар. Водночас, у 75,6% дітей із вірусною інфекцією встановлений неправильний діагноз та необґрунтовано призначені антибактеріальні засоби. Про високий рівень помилково діагностованої бактеріальної природи загострень бронхіальної астми при використанні виключно клінічного обстеження вказують низький показник позитивного відношення правдоподібності при відносно високому від'ємному відношенні правдоподібності.

Разом із тим, результати клінічного обстеження при надходженні до стаціонару дозволяли встановити відносно високий ризик наявності бактеріальної інфекції в дітей із фебрильними нападами астми. Так, співвідношення шансів (СШ) становило 2,6 (95%ДІ 0,9-7,7), відносний ризик (ВР) – 1,7 (95%ДІ 1,4-2,0) і атрибутивний ризик (АР) – 0,23.

Установлено, що лише у четверті випадків антибіотики призначалися перорально, а в решти лікування відбувалося шляхом доведеного введення з наступним переходом на ступеневу терапію. Серед вживаних антибактеріальних засобів найчастіше (44,9% випадків) призначалися препарати цефалоспоринового ряду та макроліди (32,8% спостережень). Захищені амінопеніциліни призначалися 16,8% дітей, а препарати з групи аміноглікозидів – у 14,0% випадків. Протигрибкові препарати використовували лише у 7,5% випадків. Комбінація антибіотиків призначалася у 34,3% випадків, а заміна препаратів за неефективності стартової терапії проводилася у кожного шостого пацієнта. Необхідність останньої зумовлювалася переважно тим, що в дітей у процесі перших днів лікування в стаціонарі утримувалася фебрильна температура тіла, що повсякчас і слугувало приводом для заміни антибіотика.

У середньому антибактеріальна терапія у загальній когорті обстежених хворих тривала впродовж 6,0±0,15 діб, що вкладалося у загальноприйнятті уявлення лікарів щодо раціональної антибактеріальної терапії.

Глюкокортикостероїдна терапія в обстежених дітей проводилася коротким курсом (2,6±0,17 діб) у 54,9% випадків. У таких випадках кортикостероїдні препарати призначалися частіше парентерально (47,1%), лише у 4,9% – інгаляційно і у 2,9% – у вигляді комбінації з використанням інгаляційного і парантерального методів введення.

Ксантинові препарати у вигляді еуфіліну парентерально і Теопеку внутрішньо призначали 44,1% хворих, причому у 10,8% вони рекомендувалися виключно перорально, а у 1/3 випадків – лише у вигляді парентеральних введень. У середньому тривалість використання ксантинових препаратів у комплексі бронхорозширювальної терапії сягала 4,9±0,49 доби.

Якщо використання ксантинових препаратів пояснювалося їх не лише бронхорозширювальним, але й протизапальним ефектом, та проводилося в групі дітей із ознаками запальної відповіді організму, то бета₂-агоністи швидкої дії призначали зазвичай з метою досягти виключно бронхорозширювального ефекту. Так, інгаляційні бета₂-агоністи швидкої дії призначали у 56,8% випадків із середньою тривалістю застосування 8,2±0,41 дня.

Парентеральне використання глюкокортикостероїдів та ксантинів в перші дні лікування проводилося в комплексі з інфузійною терапією, що зумовлювалося наявністю ознак зневоднення. Так, парентеральне введення рідини проводилося у 38,2% у середньому впродовж 3,3±0,18 доби. Після зникнення клінічних ознак зневоднення і відновлення толерантності до приймання рідини внутрішньо інфузійну терапію припиняли.

Призначення антигістамінних препаратів диктувалося наявністю вираженої ринореї, загостреннями супутнього атопічного дерматиту, а також їх можливим протизапальним та імуномодулювальним ефектом, що притаманні препаратам третього покоління [3]. Отже, антигістамінні препарати отримувало 28,4% пацієнтів у стаціонарі та у 53,9% випадків дані засоби рекомендувалися для подальшого лікування загострень супутніх атопічних захворювань в амбулаторних умовах.

Після проведеного курсу комплексного лікування упродовж 6 місяців проводилося спостереження за представниками клінічних груп порівняння, яке дозволило встановити певні клінічні закономірності. Отримані дані співпали, у цілому, з даними літератури [8] та свідчили про ефективність використаного медикаментозного лікування, що включало імуномодулювальний препарат Респіброн.

Так, кратність ГРЗ за 6 місяців у представників I групи становила у середньому 1,25±0,16 випадків (95%ДІ 0,9-1,6) при мінімальному значенні 1 випадок та максимальному – 2 випадки. У групі порівняння ці показники становили 1,3±0,12 випадків (95%ДІ 3,6-4,7) (P>0,05) при мінімальній кількості 3 випадки та максимальній 6 випадків за півроку.

Попри вірогідні відмінності за цим усередненим показником, тривалість епізодів гострих рес-

піраторних захворювань виявилася вірогідно меншою в групі хворих, які в комплексному лікуванні отримували препарат Респіброн. Так, середня тривалість ГРЗ у I групі сягала $3,4 \pm 0,26$ доби, а у II групі – $4,1 \pm 0,3$ доби ($P < 0,05$).

Слід відмітити, що лише у 26,7% представників I групи під час ГРЗ у катамнезі траплялася субфебрильна температура, а епізодів фебрильного підвищення температури тіла не траплялося взагалі. Натомість, у II клінічній групі в процесі катамнестичного спостереження у 33,3% ГРЗ не супроводжувалися підвищенням температури тіла, у 8 дітей вона мала субфебрильний та у 2 (13,3% випадків) – фебрильний характер.

Без використання дезобструктивної терапії проводилося лікування ГРЗ у 46,7% представників основної групи та лише у 26,7% випадків у групі порівняння ($P > 0,05$). На противагу цьому, використання бронхолітиків потребували у II групі 73,3% дітей, а у I групі – 53,3% хворих. Відсутність вірогідних розбіжностей за даним показником, мабуть, пояснювалася малою статистичною вибіркою, проте вона не заперечувала чітко вираженої тенденції до більш легкого перебігу епізодів ГРЗ, які під впливом препарату Респіброн вже не виступали тригерним чинником нападів бронхіальної астми майже у кожного другого пролікованого хворого.

Аналізуючи отримані дані з позицій доказової медицини, можна дійти висновку, що застосування препарату Респіброн дозволяло досягти вірогідного зменшення ризику розвитку нападу астми під час інтеркурентних респіраторних інфекцій: СШ – 2,4 (95%ДІ 1,3-4,4) ВР – 1,75 (95%ДІ 1,3-2,3) та атрибутивний ризик – 20%. Це частково підтверджувалося і необхідністю у використанні антибактеріальної терапії у дітей клінічних груп порівняння під час перебігу ГРЗ упродовж катамнестичного спостереження. Так, використання імуномодулювальної терапії супроводжувалося зменшенням необхідності у використанні антибіотиків у лікуванні ГРЗ у дітей із СШ 3,5 (95%ДІ 0,7-17,7), при цьому ВР становив 1,5 (95%ДІ 0,5-4,1) і атрибутивний ризик – 27%.

Проводилося опитування батьків з метою їхньої оцінки тяжкості перебігу епізодів ГРЗ у дітей після проведеного комплексного лікування упродовж 6 місячного катамнестичного спостереження: 26,7% батьків пацієнтів I групи відзначали легкий перебіг цих захворювань, 13,3% – дещо легший порівняно з попереднім періодом і 13,3% не відмічали будь-яких зсувів у перебігу ГРЗ; решта 46,7% батьків не змогли дати оцінку. У контрольній групі ці показники відповідно становили: 26,7%, 60,0% та 13,3% випадків (відповідь дали усі 15 батьків).

Разом із тим, 46,7% дітей I групи упродовж терміну катамнестичного спостереження не потребували звернення до алерголога за консультацією, та у 53,3% випадків такі консультації надавалися. У репрезентативній групі дітей ці показники становили відповідно 26,7% та 73,3% ($P > 0,05$).

Лікування у стаціонарі в основній групі в катамнестичному 6-місячному спостереженні потребувала кожна друга дитина (53,3%), а у групі порівняння – 73,34% хворих ($P > 0,05$). Середня кількість госпіталізацій становила 1,0 та $1,36 \pm 0,15$ випадків відповідно.

Висновок

У пацієнтів дошкільного і молодшого шкільного віку, що страждають на бронхіальну астму, яка перебігає з фебрильними епізодами загострень, проведений курс імуномодулювальної терапії з використанням бактеріального лізату Респіброну дозволив суттєво зменшити кратність, тривалість і тяжкість респіраторних інфекцій нижніх дихальних шляхів, що, у свою чергу, позитивно вплинуло на кратність епізодів загострення бронхіальної астми в дітей та асоціювало зі зменшенням агресивності лікування, зокрема, щодо використання антибіотиків і бронхолітиків, а також потреби в консультативній і стаціонарній допомозі цим пацієнтам.

Перспективи подальших досліджень

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні імунологічних показників ефективності використаної імуномодулювальної терапії.

Література. 1. Балаболкин И.И. Совершенствование методов иммуномодулирующей терапии у детей с бронхиальной астмой и частыми острыми респираторными инфекциями / И.И. Балаболкин, В.А. Булгакова, Т.Б. Сенцова та співавт. // Аллергология и иммунология. – 2006. – №7/3. – С. 332-333. 2. Балаболкин И.И. Иммунокорригирующая терапия в комплексном лечении детей с аллергией / И.И. Балаболкин // Здоров'я України. – 2007. – № 18/1. – С. 41. 3. Волосовец А.П. Роль аллергического воспаления в повседневной врачебной практике. Оптимизация противоаллергической терапии / А.П. Волосовец // Мистецтво лікування. – 2010. – №1 (67) – С. 70-74. 4. Bateman E.D. Can Guideline-defined Asthma Control be Achieved? / E.D. Bateman, H.A. Boushey, J. Bouquet. [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2004. – Vol. 170. – P. 836-844. 5. Bush A. Practice Imperfect-Treatment for Wheezing in Preschoolers / A. Bush // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 360. – P. 409-410. 6. Hanania K.A. Asthma control: a new perspective on the management of asthma / K.A. Hanania // Curr. Opin. Pulmonal. Med. – 2009. – Vol. 15. – P. 1-3. 7. Lemanske R.F. Asthma Therapies Revisited. What have we Learned? / R.F. Lemanske // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2009. – Vol. 6. – P. 312-315. 8. Rossi S. Эффективность и безопасность нового бактериального иммуномодулятора в профилактике острых инфекций нижних дыхательных путей. Рандомизированное открытое контролируемое клиническое исследование / S. Rossi, R. Tazza // Новости фармации и медицины. – 2011. – №3 (353). – С. 16-18.

**ПОКАЗАТЕЛИ КЛИНИЧЕСКОЙ
ЭФФЕКТИВНОСТИ БАКТЕРИАЛЬНОГО
ИММУНОМОДУЛЯТОРА В ПРОФИЛАКТИКЕ
ОСТРЫХ ИНФЕКЦИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ
У ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ БРОНХИАЛЬНОЙ
АСТМОЙ**

О. К. Колоскова

Резюме. В работе приведен анализ клинической эффективности использования иммуномодулирующей терапии в профилактике фебрильных приступов бронхиальной астмы у детей дошкольного и младшего школьного возраста. Показано, что использование в комплексном лечении приступов астмы бактериального лизата Респиброна приводило к достоверному сокращению длительности и уменьшению кратности эпизодов ОРЗ у детей. Под влиянием бактериального лизата респираторные инфекции протекали значительно легче, в 2/3 случаев без гипертермии и отличались уменьшением вероятности провокации приступов астмы: отношением шансов – 2,4 (95%ДИ 1,3-4,4), относительный риск – 1,75 (95%ДИ 1,3-2,3) и атрибутивный риск – 20%.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, бактериальный лизат Респиброн

**CLINICAL EFFECTIVENESS INDICES OF THE
BACTERIAL IMMUNOMODULATOR IN
PROPHYLAXIS OF THE ACUTE INFECTIONS OF
THE RESPIRATORY TRACTS IN CHILDREN WITH
BRONCHIAL ASTHMA**

О. К. Koloskova

Abstract. In the article the analysis of the clinical effectiveness of the use of immunomodulating therapy in the prophylaxis of febrile exacerbations of the bronchial asthma in children of pre-school and young school age was reported. It was shown, that the use in the complex treatment of the exacerbations of asthma led to the decrease of the duration and quantity of ARI episodes in children. Under the influence of bacterial lysate the respiratory infections were milder, in 2/3 of cases were afebrile and were characterized by decrease of the probability of the asthma attack provocation: odd's ratio 2,4 (95% CI 1,3-4,4), relative risk – 1,75 (95% CI 1,3-2,3) and attributive risk – 20%.

Key words: children, bronchial asthma, bacterial lysate Respibron

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2011. - Vol.10, №2 (36).-P.38-42.

Надійшла до редакції 24.05.2011

Рецензент – проф. Т. В. Сорокман

© О. К. Колоскова, 2011

УДК 577.15:546.492+546.732

С. І. Крижна

Національний фармацевтичний
університет, ХарківСТАН ГЕМ-ОКСИГЕНАЗНОЇ АКТИВНОСТІ
В ОРГАНАХ ЩУРІВ ПРИ ПОРУШЕННІ
ПОРФІРИНОВОГО ОБМІНУ**Ключові слова:** порфірія, гем-
оксигеназа, ацетат свинцю.**Резюме.** У роботі наведено результати дослідження стану гем-оксигеназної активності, рівень спонтанного і аскорбатіндукованого ПОЛ у гомогенатах печінки, нирок, селезінки з експериментальним порушенням порфіринового обміну. Встановлено, що підвищення вмісту продуктів гемолізу в сироватці крові спостерігається вже через 30 хвилин після введення ацетату свинцю і зберігається протягом доби. Гем-оксигеназна активність у печінці та нирках підвищується через 5 годин і залишається стабільно високою протягом доби, а в селезінці вона не змінюється в усі терміни, що досліджували. Рівень спонтанного ПОЛ у селезінці збільшується через 5 годин, а в печінці та нирках через добу. Розподіл активності гем-оксигенази обумовлений як накопиченням продуктів гемолізу в сироватці крові, так і активацією процесів ПОЛ.**Вступ**

Гем-оксигеназа (ГО, КФ 1.14.99.3) – мікросомальний фермент, що каталізує одну з головних реакцій катаболізму гема з утворенням монооксиду вуглецю, заліза і білівердину Іха [4, 17]. Наразі існує два ізоферменти гему ГО: конститутивна ізоформа ГО-2 та індукцибельна ГО-1. Співвідношення ізоформ ГО різняться в окремих органах: так, у печінці та нирках домінує конститутивна, а в селезінці – індукцибельна ізоформа. При дії на організм різноманітних стресорних факторів ГО-1 синтезується практично в усіх органах і тканинах, тоді як ГО-2 не синтезується жодним індуктором для ГО-1 [5, 18]. Підвищення активності ГО-1 приводить до зменшення в клітинах рівня вільного гему (прооксиданту) та накопичення природного антиоксиданту білірубину [2, 12, 13]. Інші продукти ГО-ної реакції мають також біологічну активність – монооксид вуглецю виконує роль сигнальної молекули, а іони заліза індукують синтез феритину [16]. Логічно розглядати стимуляцію синтезу ГО-1 як складову частину механізму захисту клітини окисненого пошкодження вільним гемом [3, 9, 14].

Відомо, що іони металів, у тому числі і свинцю є індукторами синтезу ГО-1, однак механізм такої індукції повністю не вивчений [10, 15]. Встановлено, що потраплення в організм солей металів призводить до активації процесів вільнорадикального окиснення, що, в свою чергу, викликає розвиток оксидативного стресу, та як наслідок, стимуляція синтезу ГО-1. Роботами Кал-

імана П.А. та співавторів було показано, що введення хлориду ртуті призводить до підвищення пулу вільного гему в клітині і є одним з патогенетичних механізмів розвитку оксидативного стресу. При цьому рівень вільного гему підвищується за рахунок гему гемолізованих еритроцитів кров'яного руслу в різні органи та тканини [3, 4, 5].

Мета дослідження

Дослідити ГО-ної активність рівня спонтанного та аскорбатіндукованого ПОЛ в гомогенатах печінки, нирок і селезінки у щурів, а також рівень продуктів гемолізу в сироватці крові щурів при введенні оксиду свинцю.

Матеріал і методи

Дослідження проведено на 30-ти безпородних білих щурах-самцях масою 160-180 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Щурів розподілили на 2 групи: 1-ша група - інтактні тварини; 2-га група - тварини з гострим порушенням порфіринового обміну. Порушення порфіринового обміну викликали підшкірними ін'єкціями свинцю [9, 10] дозами із розрахунку 0,1 мл на 1 кг маси тварини кожен день протягом тижня (7 діб). Печінку перфузували охолодженим фізіологічним розчином *in situ*. Контрольним тваринам вводили відповідний об'єм 0,9%-го NaCl. Через 30 хвилин, 2 години, 5 годин та 5 діб після введення свинцю тварин декапітували під легким ефірним наркозом. ГО-ну активність вивчали спектрофотометрично в гомогенатах печінки,

нирок та селезінки. Роль субстрату виконував метгемальбумін (кінцева концентрація в кюветі геміну складала 0,033 мМ, сироваткового альбуміну людини 0,0025 мМ). Інкубацію проводили в темряві при 37°C протягом 10 хвилин. Активність ферменту розраховували за кількістю утвореного білірубину з використанням молярного коефіцієнту поглинання $\epsilon = 4 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \times \text{cm}^{-1}$ та переводили в нмоль білірубину / хвил на 1 мг білку [1]. Про рівень накопичення продуктів гемолізу робили висновок по різниці поглинання (ΔA) сироватки крові в області Сорс (390-450 нм) і відбивали в ΔA на 1 мг білку. Інтенсивність спонтанного ПОЛ в гомогенатах досліджуваних органів визначали в середовищі, який містить 100 мМ трис-НСІ-буфер (рН 7,4), а аскорбатіндукованого ПОЛ – в середовищі, який містить 100 мМ трис-НСІ-буфер (рН 7,4) і 0,5 мМ аскорбат [11]. ТБК-активні продукти визначали згідно методики та розраховували в нмоль малонового діальдегіду на 1 мг білку за 20 і 10 хвилин інкубації при визначенні спонтанного та аскорбатіндукованого ПОЛ відповідно, використовуючи молярний коефіцієнт поглинання $\epsilon = 1,56 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \times \text{cm}^{-1}$. Рівень білку визначали за методом Лоурі в модифікації Міллера, при цьому як стандарт використовували бичачий сироватковий альбумін [6]. Усі маніпуляції на тваринах проводили під етамінал-натрієвим наркозом (60 мг/кг підшкірно), згідно Міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментів та інших наукових цілей (Страсбург, 18.03.1986) [7]. Статистичну обробку даних проводили з використанням параметричних методів статистики за t-критерієм Стьюденту [8]. У роботі використані наступні реактиви: трис і NADPH виробництва «Reanal» (Угорщина), інші реактиви вітчизняного виробництва.

Обговорення результатів дослідження

У результаті проведених досліджень встановлено, що порушення порфіринового обміну в щурів призводить до різного співвідношення ізоформ ГО в різних тканинах. Так, базальна активність ГО однакова в печінці та нирках та 2,9 раза вище в селезінці. При цьому в печінці та нирках домінуючою ізоформою є ГО-2, а в селезінці ГО-1 (це єдиний орган в якому ізоформа ГО-1 в нормі превалює, співвідношення ГО-1:ГО-2 = 5:1). Цей факт можна пояснити тим, що в селезінці відбувається деградація геміну еритроцитів як фізіологічний процес [5].

Введення ацетату свинцю по-різному впливає на активність ГО в органах, що досліджували.

Так, у селезінці активність ГО залишалася стабільною в усі строки спостереження (табл. 1). Навіть підвищення активності ГО в печінці під впливом ацетату свинцю не корелює з показниками активності ГО в селезінці. Вірогідно, відсутність ефектів іонів металу на активність ГО в селезінці обумовлено високим рівнем індукції його синтезу фізіологічною концентрацією геміну в нормі [17]. У печінці та нирках активність ГО не змінюється протягом перших 2 годин після введення ацетату свинцю, та різко збільшується вже через 5 годин та утримується на означеному рівні. Раніше доведено, що підвищення активності ГО після введення солей металів пов'язано з підвищеним синтезом *de novo* [14, 17]. За отриманими нами результатами рівень індукції ГО в печінці вище ніж у нирках (320% і 160% від контролю відповідно). Ефект іонів металів та активність ГО є дозозалежним. Враховуючи характер розподілу ацетату свинцю між досліджуваними органами, можна припустити, що максимальне підвищення активності ГО в печінці у порівнянні з іншими органами обумовлена переважним потраплянням ацетату свинцю в цей орган.

Наразі відомо, що іони металів можуть підвищувати активність ГО або шляхом збільшення рівня вільного геміну в клітині, або шляхом утворення аналогів геміну – металопорфіринів [3, 15]. Встановлено, що іони металів викликають підвищення активності ГО за рахунок синтезу фермента *de novo* на рівні транскрипції через активацію ряду транскрипційних факторів. Окрім того, відомо, що деякі фактори транскрипції, які посилюють експресію ГО-1, регулюються активними формами кисню. Іони свинцю при потраплянні в організм активують процеси вільнорадикального окиснення. Прооксидантну дію ацетату свинцю пов'язують частково з посиленням процесів ПОЛ в мембранах клітин [5, 13]. Встановлено (табл. 2), що в проведених дослідах рівень спонтанного ПОЛ після введення ацетату свинцю в селезінці підвищується вже через 5 годин і залишається стабільно високим протягом доби. У печінці та нирках рівень як спонтанного так і аскорбатіндукованого ПОЛ значно підвищується тільки через добу. Посилення процесів ПОЛ може призводити до пошкодження мембранозв'язаних гемопротейнів. За даними літератури введення щурам солей важких металів викликає зменшення в клітинах печінки рівень мікросомальних (P-450 і b-5) та мітохондріальних цитохромів. Як наслідок, руйнування клітинних гемопротейнів і вивільнення з них геміну і поповнює пул вільного геміну в клітинах (табл. 3).

Активация процесів ПОЛ при дії ацетату свинцю відбувається також і на мембранах еритро-

Таблиця 1

Активність ГО в гомогенатах печінки, нирок і селезінки щурів при введенні ацетату свинцю (нмоль білірубину /хвил на 1 мг білка, $M \pm m$; $n=8$)

Орган	Інтактні тварини	Час впливу ацетату свинцю			
		30 хвилин	2 години	5 годин	1 доба
Печінка	0,041±0,003	0,041±0,001	0,051±0,003	0,090±0,003	0,117±0,003
Нирки	0,035±0,002	0,036±0,003	0,037±0,003	0,059±0,007	0,082±0,005
Селезінка	0,105±0,001	0,107±0,001	0,118±0,001	0,116±0,001	0,116±0,007

Примітка. $p < 0,05$ по відношенню до інтактної групи щурів

Таблиця 2

Рівень спонтанного ПОЛ в гомогенаті селезінки щурів при введенні ацетату свинцю (нмоль МДА / мг білка, $M \pm m$; $n=8$)

Інтактні тварини	Час впливу ацетату свинцю			
	30 хвилин	2 години	5 годин	1 доба
0,71±0,06	0,77±0,009	0,89±0,06	1,54±0,15	1,55±0,23

Примітка. $p < 0,05$ по відношенню до інтактної групи щурів

Таблиця 3

Рівень спонтанного і аскорбатіндукованого ПОЛ в гомогенатах печінки, нирках, щурів при введенні ацетату свинцю (нмоль МДА на 1 мг білку, $M \pm m$; $n=8$)

Інтактні тварини		Час впливу ацетату свинцю									
		15 хвилин		30 хвилин		2 години		5 годин		1 доба	
С	А	С	А	С	А	С	А	С	А	С	А
Печінка											
1,51± 0,06	2,53± 0,22	1,59± 0,23	2,25± 0,33	1,26± 0,25	2,24± 0,44	1,23± 0,21	2,01± 0,2	1,54± 0,11	2,14± 0,3	2,89± 0,21	6,71*± 0,74
Нирки											
1,00± 0,15	2,88± 0,31	1,44± 0,21	4,36± 0,95	1,56± 0,21	3,35± 0,88	1,43± 0,39	2,89± 0,79	1,03± 0,12	3,16± 0,85	2,02± 0,13*	6,12± 0,74*

Примітка. С – спонтанна ПОЛ, А – аскорбатіндукована ПОЛ. * – $p < 0,05$ по відношенню до інтактної групи щурів

Таблиця 4

Рівень продуктів гемолізу в сироватці крові при введенні ацетату свинцю (ΔA на 1 мг білка, $M \pm m$; $n=8$)

Інтактні тварини	Час впливу ацетату свинцю			
	30 хвилин	2 години	5 годин	1 доба
0,022±0,004	0,045±0,009*	0,050±0,006*	0,051±0,007*	0,081±0,03*

Примітка. * - $p < 0,05$ по відношенню до інтактної групи щурів

цитів. Тому поповнення пулу гемму відбувається також і за рахунок гемму гемолізованих еритроцитів, що потрапляє з кров'яного русла (табл. 4). Так, вже через 15 хвилин поглинання сироватки крові збільшується в області Соре і через добу збільшується в 3,9 рази порівнянно з контролем. Гем, який вивільнюється з гемолізованих еритроцитів, зв'язується гемопексином та транспортується до клітини, особливо до печінки. Зв'язування комплексів гем-гемопексин з рецепторами на плазматичній мембрані клітин печінки приводить до підвищення активності ДНК-зобов'язуючої активності ряду транскрипційних факторів,

що регулюють експресію гену ГО-1. При цьому біологічні мембрани нирок не містять рецепторів гемопексину, однак встановлено, що в умовах гемолізу еритроцитів, значна частина гемоглобіну і гемму гемолізованих еритроцитів транспортується в нирки [3, 16, 18].

Висновки

1) Отримані дані дозволяють зробити припущення, що індукція гем-оксигенази в печінці та нирках при введенні ацетату свинцю обумовлена як підвищеним рівнем гемму в означених органах, так і активацією процесів ПОЛ.

2) Отримані дані свідчать про те, що найбільший рівень активності гем-оксигенази спостерігали в селезінці. Індукція синтезу гем-оксигенази при дії ацетату свинцю має тканинспецифічний характер – активність гем-оксигенази підвищується в печінці та нирках, але не змінюється в селезінці. Такий розподіл активності гем-оксигенази обумовлений як накопиченням продуктів гемолізу в сироватці крові з наступним потраплянням їх в органи, так і активацією процесів ПОЛ.

Перспективи подальших досліджень

Буде продовжено вивчення інтимних механізмів деградації порфірину за участю гем-оксигеназної системи в експерименті.

Література. 1. Дослідження пероксидної оксидатії ліпідів та антиоксидантного захисту організму в клінічній практиці (методичні рекомендації). – Львів. – 2002. – 20с. 2. *Идельсон Л.И.* (1969) В кн. «Нарушения порфиринового обмена в клинике внутренних болезней», Москва, с. 52-55. 3. *Калиман П.А.* Вплив антиоксидантів на гем-оксигеназну активність у печінці щурів при оксидативному стресі, який викликано введенням хлориду кобальту і хлориду ртуті / П.А.Калиман, І.В. Нікітченко // Медична хімія. – 2001. – Т.3, №1. – С.5-11. 4. *Калиман П.А.* Метаболізм гему та гемопротейнів і деякі показники антиоксидантної системи в еритроцитах і тканинах щурів при фенілгідразинової анемії / П.А.Калиман, К.В.Стрельченко, Т.В. Баранник // Фізіол. журн. – 2003. – Т.49, №2. – С.66-71. 5. *Калиман П.А.* Метаболізм гема і оксидативний стресс / П.А.Калиман, Т.В. Баранник // Укр. біохім. журн. – 2001. – Т.73, №1. – С.5-15. 6. *Камышиников В.С.* Справочник по клинико-биохимическим исследованиям лабораторной диагностике М.: «Медпресс-информ» - 2004. – 92с. 7. *Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними* / Ю.М.Кожемякін, О.С.Хромов, М.А.Філоненко, Г.А.Сайфетдінова. – К.: Авіцена, 2002. – 156с. 8. *Лапач С.Н.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel // С.Н.Лапач, А.В.Чубенко, П.Н.Бабич. – К.: «Морион», 2000. – 320с. 9. *Мур М.Р.* Порфирии // Гематол. И трансфузиол. – 1994. - №6. – С. 28-37. 10. *Полунина Т.В.* Медикаментозные гепатиты / Т.В.Полунина, Й.В. Маев // Фарматека. - 2006. - № 12 (127). -С. 63-71. 11. *Руководство по клинической лабораторной диагностике.* Ч.3. Клиническая биохимия: Учеб. пособие / [М.А. Базарнова, З.П.Гетте, Л.И.Кальнова и др.]; Под ред. проф. М.А.Базарновой, проф. В.Т.Морозовой. – 2-е изд., перераб. и доп. – К.: Вища шк., 2000. – 319 с. 12. *Цебржинский О.И.* Некоторые аспекты антиоксидантного статуса // Физиология и патология перекисного окисления липидов, гемостаза и иммуногенеза. – Полтава. – 1992. – С.120-142. 13. *Muracami H.* Porphyrins and drugs / H.Muracami, J.Tamura, M., Karasawa / Nippon Rinsho / - 1995. - Vol. 53, №6. – P.1491-1497. 14. *Cristoph Schmocker,* Karsten H. Weylantit, Lena Kahike et al. Omega-3 fatty acids alleviate chemically induced acute hepatitis by suppression of cytokines / Hepatology. - 2007. -45, Issue 4. - P. 864-869. 15. *Fujii., Dale G.L., Beutler E.* Glutathione-dependent protection against oxidative damage of the human red cell membrane // Blood. – 1998. – 34, №10. – P.1632-1644. 16. *Leusui S.F., Tomaro M.L.* Heme oxygenase and oxidative stress. Evidence of

involvement of bilirubin as physiological protector against oxidative damage //Ibid. – 1994. – 1223, №1. - P 9-14. 17. *Maines M.D.* Heme Oxygenase: Clinical Applications and Functions: Fl: Inc. Boca Ration, Press CRC, 1992. – P. 266. 18. *Peng J., Jonnes G.L., Watson K.* Stress Proteins as Biomarkers of Oxidative Stress: Effects of Antioxidant Supplements // Free Radic. Biol. Med. – 2000. – 28, №11. – P. 1598-1606.

СОСТОЯНИЕ ГЕМ-ОКСИГЕНАЗНОЙ АКТИВНОСТИ В ОРГАНАХ КРЫС ПРИ НАРУШЕНИИ ПОРФИРИНОВОГО ОБМЕНА

С. И. Крыжняя

Резюме. В работе приведены результаты исследования состояния гем-оксигеназной активности, уровень спонтанного и аскорбатиндуцированного ПОЛ в гомогенатах печени, почек, селезенки с экспериментальным нарушением порфиринового обмена. Установлено, что повышение уровня продуктов гемолиза в сыворотке крови наблюдается уже через 30 минут после введения ацетата свинца и сохраняется на протяжении суток. Гем-оксигеназная активность в печени и почках повышается через 5 часов и остается стабильно высокой на протяжении суток, а в селезенке она не изменяется во все сроки исследования. Уровень спонтанного ПОЛ в селезенке увеличивается через 5 часов, а в печени и почках через сутки. Распределение активности ГО обусловлено как накоплением продуктов гемолиза в сыворотке крови, так и активацией процессов ПОЛ.

Ключевые слова: порфирия, гем-оксигеназа, ацетат свинца.

THE STATE OF THE HEME-OXYGENASE ACTIVITY IN THE RATS ORGANS DUE TO A DISTURBANCE OF PORPHYRIN METABOLISM

S. I. Kryzhnaya

Abstract. The results of the studied heme oxygenase activity state, the level of spontaneous and ascorbatin-induced peroxidation in homogenates of the liver, kidney, spleen due to experimental disturbance of porphyrin metabolism have been cited. It has been established that increasing the level of hemolysis products in the blood plasma is observed within 30 minutes after introduction of lead acetate and continues throughout the day. Hem-oxygenase activity in the liver and kidneys increases after 5 hours and remains stable during twenty four hours and in the spleen, it does not change during all periods of investigation. The level of spontaneous lipid peroxidation in the spleen increased after 5 hours, and in the liver and kidneys through the day. The distribution of hem-oxygenase activity is due to both the accumulation of products of hemolysis in the blood plasma, and activation of LPO.

Key words: porphyria, heme oxygenase, lead acetate.

National Pharmaceutical University (Kharkov)

Clin. and experim. pathol. - 2011. - Vol.10, №2 (36).-P.43-46.

Надійшла до редакції 24.05.2011

Рецензент – проф. І. І. Заморський

© С. І. Крижняя, 2011

УДК 617.735-06:616.379-008.64-085

О. П. Кучук
Т. Б. Сикирицька
О. П. Кушнір
Я. Є. Маніщук

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

ПОРІВНЯЛЬНИЙ ВПЛИВ ПРЕПАРАТУ α -ЛІПОЄВОЇ КИСЛОТИ ТА ПРЕПАРАТУ НОРМОВЕН НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН СІТКІВКИ ПРИ ЛІКУВАННІ НЕПРОЛІФЕРАТИВНОЇ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ

Ключові слова: непроліферативна
діабетична ретинопатія, цукровий
діабет, лікування.

Резюме. Вивчено вплив α -ліпоєвої кислоти та препарату
Нормовен на функціональний стан центральних та периферій-
них відділів сітківки хворих на непроліферативну діабетичну
ретинопатію в комплексному лікуванні. Виявлено ефективніше
відновлення та покращання функціонального стану сітківки при
використанні препарату α -ліпоєвої кислоти в комплексному
консервативному лікуванні непроліферативної діабетичної
ретинопатії порівняно з використанням препарату Нормовен
та базисною терапією.

Вступ

Сьогодні в усіх країнах світу, показники захворюваності на цукровий діабет (ЦД) щорічно зростають. За прогнозами ВООЗ у 2030 році в Україні буде 1642000 хворих на ЦД [6]. Діабетична ретинопатія (ДР) є одним з найбільш ранніх та поширених ускладнень цукрового діабету [4]. Лікування та профілактика ДР має велике медико-соціальне значення в багатьох країнах світу [1]. ДР є третьою за частотою причиною зниження зору в осіб старших 65 років (після вікової макулодистрофії та глаукоми). Інвалідність за станом органа зору спостерігається більше ніж у 10% хворих на цукровий діабет. Відомо, що ураження сітчастої оболонки ока розвивається практично в усіх осіб, що хворіють на ЦД і залежить від тривалості та тяжкості його перебігу [10].

При ДР, внаслідок гіперглікемії виникають глибокі зміни окисного внутрішньоклітинного метаболізму, в першу чергу ендотелію кровоносних капілярів сітківки: виникає мікроангіопатія, що характеризується розвитком мікроаневризм, суттєвим збільшенням проникності стінки мікросудин та їх мікрооклюзією [9]. Як наслідок, виникають набряки, мікрокрововиливи та внутрішньосудинна оклюзія, що значно погіршує перфузію сітківки та поглиблює її гіпоксію. Оклюзія вражає переважно периферичні відділи сітківки, а набряк частіше виникає в її центральній частині. Далі під впливом цитокінів розвивається проліферація ендотелію з розростанням новоутворених судин, виникають ретинальні крововиливи, гемофтальм, які часто рецидивують, проліферація гліальних клітин, що веде до її відшарування.

© О. П. Кучук, Т. Б. Сикирицька, О. П. Кушнір, Я. Є. Маніщук, 2011

Корекція цих патогенетичних ланцюгів повинна займати центральне місце в лікуванні та профілактиці ДР [5]. Збереження зорових функцій у хворих на цукровий діабет залежить значною мірою від раннього виявлення й лікування на доклінічній і ранній клінічній стадії розвитку ДР. Сучасне лікування ДР має бути патогенетично орієнтованим і направленим на зниження або нормалізацію рівня глюкози крові, усунення, або зменшення ішемії й гіпоксії ока, особливо сітківки й зорового нерва, корекцію порушеного метаболізму, використання ретино- і нейропротекторів і доповнення терапії антиоксидантами та лікування супутніх захворювань (як системних, так і очних), які несприятливо впливають на перебіг ретинопатії [7].

Незважаючи на великий арсенал фармакологічних засобів, широке застосування лазерів і вітреоретинальної хірургії на сучасному етапі розвитку офтальмології, належне та адекватне лікування ДР вимагає пошуку нових препаратів та розробки концепцій патогенетичної терапії.

Лікарським препаратом з антиоксидантними властивостями є α -ліпоєва кислота, під впливом якої окиснення жирних кислот переходить на більш ефективний шлях, що веде до зниження вмісту продуктів пероксидного окиснення і зменшення пошкодження клітинних мембран. Терапевтичну дію препаратів ліпоєвої кислоти пов'язують із гальмуванням глюконеогенезу, зниженням кетоплазії та активацією в мітохондріях важливих ферментів вуглеводного обміну (піруватдегідрогенази, α -оксоглутаратдегідрогенази та дегідрогенази амінокислот із розгалуженим ланцю-

гом). Препарати α -ліпоевої кислоти зменшують концентрацію різних продуктів пероксидного окиснення ліпідів - малонового альдегіду, гідропероксидів, покращують енергетичний обмін, нормалізують аксональний транспорт, гальмують процеси ліполізу та беруть участь в антиоксидантному захисті організму [8].

Флавоноїди відносять до нетоксичних поліфенольних з'єднань, що здатні обривати ланцюгові вільнорадикальні реакції, моделювати цитокінетичний потенціал тощо [3]. Лікарський препарат Нормовен є флавоноїдом, що має венотонічну, ангіопротекторну дію, підвищує венозний тонус, зменшує вено- та лімфостаз, поліпшує мікроциркуляцію, зменшує проникність капілярів і підвищує їх резистентність. Препарат зменшує взаємодію лейкоцитів та ендотелію, адгезію лейкоцитів у посткапілярних венулах, що знижує пошкоджуючу дію медіаторів запалення.

Мета дослідження

Обґрунтувати та порівняти доцільність застосування препарату α -ліпоевої кислоти та препарату Нормовен в комплексному лікуванні хворих на ДР, використовуючи динамічну оцінку функціонального потенціалу макулярної зони сітківки за допомогою фотострес-тесту, а периферійних її відділів за допомогою визначення світлової чутливості.

Матеріал і методи

Обстежено 65 хворих на цукровий діабет 2-го типу з непроліферативною ДР без макулярного набряку, які проходили лікування в Чернівецькій обласній клінічній лікарні та міських поліклініках.

Серед хворих було 27 чоловіків та 38 жінок, вік хворих становив від 38 до 79 років. Усі пацієнти розподілені на три групи: I гр. (15 осіб) - пацієнти, які отримували базисну (традиційну консервативну) терапію; вона включала гіпоглікемічні засоби, вітаміни А, Е, В₁, В₆, В₁₂; II гр. (25 осіб) - пацієнти, які на фоні базисного лікування отримували α -ліпоеву кислоту 0,5% розчин внутрішньом'язово по 1,0 мл 1 раз на добу № 10 та α -ліпоеву кислоту (діаліпон) per os по 300 мг щодня 1 раз на добу впродовж 30 днів після виписки зі стаціонару; III гр. (25 осіб) - пацієнти, які на фоні базисного лікування отримували Нормовен per os по 1 т (500 мг) щодня 2 рази на добу впродовж 30 днів.

Всі три групи були зіставлені за стадією ДР, вихідній гостроті зору, віком і статтю.

Функціональний стан макулярної ділянки сітківки до і після лікування перевіряли за допомогою модифікації фотострес-тесту за методом Іваницької О.В. [2].

Функціональний стан периферійних відділів сітківки до і після лікування перевіряли за допомогою дослідження світлової чутливості (впродовж трьох хвилин) на адаптометрі АДМ.

Статистичну вірогідність оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента.

Обговорення результатів дослідження

При оцінці клінічного стану сітківки хворих до та після проведеного лікування (табл.) виявлено, що в осіб I групи до розпочатого традиційного лікування дані фотострес-тесту становили $75,41 \pm 9,05$ с, а світлова чутливість у межах $74,86 \pm 7,38$ с.

Після базисного лікування дані фотострес-тесту достеменно зменшилися на 5,6% і становили

Таблиця

Вплив препарату α -ліпоевої кислоти та препарату Нормовен на функціональний стан сітківки при лікуванні непроліферативної діабетичної ретинопатії в динаміці (M \pm m)

Група, що досліджувалась	Період дослідження	Показник фотострес-тесту, с	Показник світлової чутливості, с
I група (n=15)	До лікування	$75,41 \pm 9,05$	$74,86 \pm 7,38$
	Після лікування	$71,17 \pm 8,79$	$72,67 \pm 7,29$
	p	p<0,001	p<0,01
II група (n=25)	До лікування	$75,58 \pm 9,06$	$74,64 \pm 5,81$
	Після лікування	$66,78 \pm 7,59$	$68,16 \pm 5,34$
	p	p<0,001; p ₁ <0,05	p<0,001 p ₁ <0,05
III група (n=25)	До лікування	$75,34 \pm 8,97$	$74,84 \pm 6,26$
	Після лікування	$67,46 \pm 7,60$	$69,92 \pm 5,58$
	p	p<0,001; p ₁ <0,05 p ₂ >0,05	p<0,001; p ₁ >0,05 p ₂ >0,05

Примітка. p – вірогідність порівняно з хворими до лікування; p₁ – вірогідність порівняно з хворими після базисного лікування; p₂ – вірогідність порівняно з хворими після лікування з використанням препарату α -ліпоевої кислоти; n – число спостережень

71,17±8,79 с ($p<0,001$), що свідчить про покращання функційного стану макулярної ділянки сітківки.

Дані світлової чутливості сітківки по закінченню лікування становили $72,67 \pm 7,29$ с, що свідчить про покращання функції паличкового апарату сітківки на 6,7% ($p<0,01$).

До проведення лікування ДР у пацієнтів II групи дані фотострес-тесту становили $75,58 \pm 9,06$ с, а світлова чутливість була у межах $74,64 \pm 5,81$ с.

Після проведення комплексного лікування ДР з використанням препарату α -ліпоєвої кислоти дані фотострес-тесту достеменно знизилися на 11,6% і становили $66,78 \pm 7,59$ с ($p<0,001$). Отже, відновлення функціональних можливостей макулярної зони після закінчення комплексного лікування з α -ліпоєвою кислотою покращилося порівняно з I групою хворих (традиційне лікування) на 6,2% ($p_1<0,05$).

Після проведеного лікування в пацієнтів II групи дані світлової чутливості становили $68,16 \pm 5,34$ с, що свідчить про покращання роботи паличкового апарату сітківки на 8,7% порівняно з аналогічними даними до лікування ($p<0,001$). Використання в комплексному лікуванні препарату α -ліпоєвої кислоти виявилось ефективнішим для відновлення функції периферійних відділів сітківки на 6,2% порівняно з I групою осіб (традиційне лікування) ($p_1<0,05$).

До проведення терапії ДР у пацієнтів III групи дані фотострес-тесту становили $75,34 \pm 8,97$ с, а світлова чутливість була в межах $74,84 \pm 6,26$ с.

Після проведення комплексного лікування ДР з використанням препарату Нормовен дані фотострес-тесту достеменно знизилися на 10,5% і становили $67,46 \pm 7,60$ с ($p<0,001$), а дані світлової чутливості становили $69,92 \pm 5,58$ с, що свідчить про покращання роботи периферійної сітківки на 6,6% порівняно з аналогічними даними до лікування ($p<0,05$).

Використання в комплексному лікуванні препарату Нормовен виявилось ефективнішим для відновлення функції периферійних відділів сітківки на 3,8% порівняно з I групою осіб (традиційне лікування), проте недостовірним ($p_1>0,05$).

Для кінцевого результату оцінки ефективно-сті застосування препарату α -ліпоєвої кислоти та препарату Нормовен у комплексному лікуванні ДР необхідне подальше обстеження хворих та проведення вивчення функції сітківки, біохімічних та електрофізіологічних досліджень.

Висновки

1. Відновлення функціонального стану сітківки хворих на непроліферативну діабетичну ретинопатію відбувається краще при застосуванні препарату α -ліпоєвої кислоти чи флавоноїдного препарату Нормовен у комплексному лікуванні.

2. Вплив препарату α -ліпоєвої кислоти на відновлення функціонального стану сітківки хворих на непроліферативну діабетичну ретинопатію виявився дещо кращим порівняно з препаратом Нормовен, проте статистично недостовірним.

3. Лікування хворих на непроліферативну діабетичну ретинопатію з додатковим призначенням препарату α -ліпоєвої кислоти чи флавоноїдного препарату Нормовен є більш ефективним, щодо покращання функції макули, ніж базисне (традиційне) лікування.

Перспективи подальших досліджень

Доцільним є подальше вивчення впливу препаратів α -ліпоєвої кислоти та флавоноїдів на функціональний стан очей хворих на діабетичну ретинопатію з метою розробки ефективних методів лікування для запобігання подальшому прогресуванню цієї патології та покращанню якості життя хворих.

Література. 1. *Діабетична ретинопатія* / [Ляшук П.М., Голубовська Н.М., Карлійчук М.А. та ін.]; за ред. П.М. Ляшука. – Чернівці: Медуніверситет, 2007. – 128 с. 2. *Іваницька Е.В.* Повышение возможности диагностики функционального состояния макулярной области сетчатки с помощью модификации фотостресс-теста / Е.В. Иваницька // Офтальмол. ж. – 2002. – №5. – С. 13-16. 3. *Іванова Н.В.* Клиническая эффективность применения липофлавона у больных диабетической ретинопатией / Н.В. Иванова, Н.А. Ярошева // Офтальмол. ж. – 2008. – № 6. – С.43-49. 4. *Кудинова-Савченко Н.А.* Клиническая эффективность и целесообразность антиоксидантно-метаболической терапии непролиферативной диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом второго типа / Кудинова-Савченко, Н.А. Веснина, О.О. Денисова // Офтальмол. ж. – 2010. – № 1. – С.47-50. 5. *Липатов Д.В.* Новые данные по консервативному лечению и профилактике диабетической ретинопатии при диабете 2 типа / Д.В. Липатов // Офтальмология. – 2009. – Т. 6, №3. – С. 50-54. 6. *Науменко В.А.* Эффективность и структура методов лечения диабетической ретинопатии при обращении за стационарной офтальмологической помощью / В.А. Науменко // Офтальмол. ж. – 2010. – № 1. – С.44-47. 7. *Олейник Т.В.* Возможность стабилизации прогрессирования и предупреждения развития непролиферативной диабетической ретинопатии у пациентов с сахарным диабетом II типа / Т.В. Олейник // Офтальмол. ж. – 2009. – № 3. – С.36-40. 8. *Павлович Л.Б.* Клиническая эффективность застосування діаліпону в комплексному лікуванні хворих на діабетичну полінейропатію / Л.Б. Павлович, І.І. Білоус // Бук. мед. вісник. – 2008. – Т. 12, № 1. – С. 35-37. 9. *Петруня А.М.* Коррекция метаболических нарушений у больных непролиферативной диабетической ретинопатией / А.М. Петруня, А.В. Спектор // Офтальмол. ж. – 2008. – № 4. – С.33-36. 10. *Характер* поражения органа зрения у больных сахарным диабетом в Украине по данным обращаемости в институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова АМН Украины / Н.В. Пасечникова, С.К. Дмитриев, В.А. Науменко [и др.] // Офтальмол. ж. – 2008. – № 1. – С.47-50.

**СРАВНИТЕЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА
 α -ЛИПОВОЙ КИСЛОТЫ И ПРЕПАРАТА
НОРМОВЕН НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ
СОСТОЯНИЕ СЕТЧАТКИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ
НЕПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ
РЕТИНОПАТИИ**

*О.П.Кучук, Т.Б.Сикирицкая,
А.П.Кушнір Я.Е. Манищук*

Резюме. Изучено влияние α -липоевой кислоты и препарата Нормовен на функциональное состояние центральных и периферических отделов сетчатки больных с непролиферативной диабетической ретинопатией в комплексном лечении. Выявлено более эффективное восстановление и улучшение функционального состояния сетчатки при использовании препарата α -липоевой кислоты в комплексном консервативном лечении непролиферативной диабетической ретинопатии в сравнении с использованием препарата Нормовен и базисной терапией.

Ключевые слова: непролиферативная диабетическая ретинопатия, сахарный диабет, лечение.

**THE COMPARATIVE EFFECT OF AN α -LIPOIC
ACID PREPARATION AND PREPARATION
OF NORMOVEN ON THE FUNCTIONAL CONDITION
OF RETINA IN CASE OF AT TREATMENT OF
NONPROLIFERATIVE DIABETIC RETINOPATHY**

*O.P.Kuchuk, T.B.Sykyrytska,
A.P.Kushnir, Ya.Ye.Manishchuk*

Abstract. The effect of α -lipoic acid and preparation of Normoven on the functional condition of the central and peripheral portions of the retina of patients with nonproliferative retinopathy has been studied in a course of multimodality treatment. The authors have revealed a more effective recovery of the retinal functional condition, while using an α -lipoic acid preparation in a course of multimodality conservative treatment of nonproliferative diabetic retinopathy in comparison with using the preparation of Normoven and the basic one.

Key words: nonproliferative diabetic retinopathy, diabetes mellitus, treatment.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2011. - Vol.10, №2 (36).-P.47-50.

Надійшла до редакції 24.05.2011

Рецензент – доц. О. В. Геруш

© О. П. Кучук, Т. Б. Сикирицька, О. П. Кушнір, Я. Е. Манищук, 2011

УДК 616.216.3-002.2:575

С. А. Левицька
Л. П. Сидорчук
В. В. Костенко

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

ПОЛІМОРФІЗМ С-590Т ГЕНА ІНТЕРЛЕЙКІНУ 4 У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ЗАПАЛЬНІ ПРОЦЕСИ БІЛЯНОСОВИХ ПАЗУХ

Ключові слова: генетичний
поліморфізм, інтерлейкін-4,
хронічний синусит.

Резюме. Проведене дослідження однонуклеотидного С-590Т поліморфізму гена інтерлейкіну-4 у 48 хворих на хронічний гнійний синусит, 52 хворих на хронічний поліпозний синусит і 35 здорових осіб. Для хронічного запального процесу біляносових пазух характерними виявилися переважання гетерозиготного СТ варіанту, збільшення частоти зустрічання гомозигот по мутантному Т-алелю при зниженні відсотка СС-гомозигот. Найбільша частота виявлення поліморфного Т-алелю - 53,13%, ТТ-генотипу - 14,58%, та гетерозигот виявлених серед хворих на хронічний поліпозний синусит.

Вступ

Хронічні запальні захворювання біляносових пазух (БНП) – одна серед найбільш частих респіраторних патологій із можливою генетичною детермінантою розвитку [18].

В основі генетично обумовленої схильності до розвитку хронічних запальних процесів БНП може бути мутація генів, що кодують компоненти імунної відповіді [12]. У чисельних дослідженнях останнього десятиріччя продемонстрована залежність імунної відповіді від алельного поліморфізму генів цитокінів. Результатом таких робіт *in vitro* є виявлення окремих алелів генів, асоційованих із підвищеною або зниженою продукцією відповідного цитокіну [2, 4, 17], що може впливати на перебіг захворювання і розвиток ряду ускладнень. Отримані дані дозволяють допустити, що поліморфні гени цитокінів беруть активну участь у формуванні специфічної імунної відповіді.

Однак, залишається незрозумілим, які саме мутації та яких цитокінів мають вирішальне значення в розвитку хронічних синуситів [13].

Важливу роль у взаємодії клітинних і гуморальних факторів імунних і запальних реакцій грає інтерлейкін-4 (IL-4) [9]. Саме продукція цього цитокіну лімфоцитами Th2 типу забезпечує активацію антигенрозпізнавальних властивостей клітин імунної системи, а також інтенсивну продукцію імуноглобулінів, перш за все IgE.

Мета дослідження

Вивчення однонуклеотидного С-590Т поліморфізму гена IL-4 у хворих на різні форми хронічних синуситів.

Матеріал і методи

Поліморфізм гена IL-4 вивчений у 135 осіб, об'єднаних у три групи спостереження. Першу групу (48 осіб) склали хворі на хронічний гнійний синусит (ХГС), другу (52 хворих) – хворі на хронічний поліпозний синусит (ХПС). Третя, контрольна група, складалася з 35 практично здорових осіб.

Матеріалом для молекулярно-генетичного дослідження була ДНК, виділена з лімфоцитів периферійної венозної крові пацієнтів за допомогою набору реагентів «ДНК-сорб-В». ПЛР-реакцію проводили із використанням Taq-ДНК-полімерази та специфічних праймерів (forward - 5'-TAA ACT TGG GAG AAC ATG GT і reverse 5'-TGG GGAAG ATA GAG TAA TA). Ампліфікатор програмували відповідно до температурних режимів приєднання праймерів (відпалювання) до односторонніх ланцюгів ДНК [19]. Ампліфікація включала «денатурацію» ДНК при t 93°C протягом 5 хвилин із наступними 36 циклами «відпалювання» по 3 хвилини кожен: 93°C – 1 хвилина, приєднання праймерів при t 48°C. Заключний етап «елонгації» (нарощування в довжину фрагмента ДНК) виконували в присутності термостабільної Taq-полімерази на матриці з приєднаними до неї праймерами при t 72°C 3 хвилини 1 цикл. Отримали продукт ампліфікації довжиною 195bp від 562-ї до 756-ї пари нуклеотидів промоторної ділянки гена IL-4. Дискримінацію алелей проводили за допомогою специфічної ендонуклеази рестрикції AVAII («Fermentas[®]», Литва) у реакції гідролізу при температурі 37°C протягом 16 годин (місце рестрикції - 5'...G↓GA(orT)CC...3'; 3'...CCT(orA)G↑G...5'). Рестрикційні продукти ПЛР розділяли за допомогою електрофорезу в 2% агарозному гелі у присутності трис-боратного буфе-

Таблиця 1

Частоти алелів С і Т С-590Т поліморфізму гена ІІ-4

Групи спостереження	К-сть спостережень	С-алель	Т-алель	Статистична обробка
Перша (ХГС)	48	68(65,38%)	36(34,62%)	$\chi^2_{1-2}=6,96$; $p<0,01$
Друга (ХПС)	52	45(46,88%)	51(53,13%)	$\chi^2_{2-3}=13,92$; $p<0,001$
Контрольна	35	53(75,71%)	17(24,29%)	$\chi^2_{1-3}=2,11$; $p>0,05$

Таблиця 2

Расові та популяційні відмінності зустрічання Т-алелі

№пп	Раса	Країна	Частка мутантної Т-алелі
1.	європеїдна	Канада	16,9% [21]
		США	15,8% [6]
		Чехія	27,5% [11]
		Іран	28% [16]
2.	монголоїдна	Канада	79,5% [21]
3.	екваторіальна	США	46,7% [6]
		Бразилія	24,5% [15]

Таблиця 3

Частоти генотипів С-590Т поліморфізму гена ІІ-4

Групи	Генотип			H ₀	H _E	D	χ^2	P
	СС	СТ	ТТ					
Перша(ХГС)	20(38,46%)	28(53,85%)	4(7,69%)	0,54	0,46	-0,19	1,28	0,26
Друга (ХПС)	4(8,33%)	37(77,08%)	7(14,58%)	0,77	0,50	-0,55	15,73	0,00
Контрольна	19(54,29%)	15(42,86%)	1(2,85%)	0,43	0,36	-0,18	1,03	0,31
Всього	43(31,85%)	80(59,26%)	12(8,89%)	0,59	0,47	-1,44	2,89	0,09

Примітка. H₀ – фактична гетерозиготність, H_E – очікувана гетерозиготність, D – індекс фіксації Райта

Таблиця 4

Особливості генотипів С-590Т поліморфізму гена ІІ-4 хворих на хронічні захворювання дихальних шляхів різних популяцій

№ пп	Країна	Особливості генотипу
1	Корея	ТТ-варіант асоціював з протективним механізмом щодо розвитку ХПС [20], домінуючий генотип - монозиготний ТТ варіант – 50,82% [14].
2	Канада	Т-алель асоціювала з розвитком алергічного риніту [21]
3	Великобританія	Т-алель асоціювала з розвитком бронхіальної астми та атопії [7]
4	Іран	СС-генотип асоціював з бронхіальною астмою та атопією [8]

ра (ТТБ), концентрованою з бромідом етидію, 30-45 хвилин: розрізняли «мутантну» AVAII-резистентну Т-алель та «дику» С-алель [10]. Фрагменти візуалізували за допомогою транслюмінатора в присутності маркера молекулярних мас 100-1000 bp («СибЭнзим», Росія).

Статистичну обробку отриманих результатів виконували за допомогою програми «Statistica 6» [5]. Визначали відповідність розподілу генотипів рівновазі Харді-Вайнберга за критерієм χ^2 [1]; рівень гетерозиготності – за величиною індексу фіксації Райта [3].

Обговорення результатів дослідження

Встановлено, що «дикий» алель зустрічався в більшості досліджуваних (таблиця 1): у 61,5%

(n=166) випадків з 270 виділених алелів в 590 позиції промотора гена ІІ-4 був цитозин (С), тоді як патологічний «мутантний» Т-варіант ідентифікували в 38,5%(n=104) випадках.

Характерним для контрольної групи було переважання С-алелю – 75,7% (n=53). Отримані частоти зустрічання С- і Т-алелів відповідають характеру розподілу алелів цього гена для європейських популяцій (таблиця 2), в той час як для представників монголоїдної раси характерним є домінування Т-алелю (79,5%).

У групі хворих на хронічні гнійні запалення БНП, так і в групі з поліпозним ураженням БНП, відсоток зустрічання поліморфного Т-алелю вірогідно збільшувався і становив 34,6%(n=36) і 53,1% (n=51) відповідно (табл.1).

Розподіл генотипів за поліморфним варіантом С-590Т гена ІІ-4 серед досліджуваних відповідає очікуваному при рівновазі Харді-Вайнберга (табл. 3). При аналізі окремих груп дослідження виявлено переважання гетерозиготного СТ варіанту як у контрольній вибірці – 42,86%(n=15) осіб, так і в групах хворих на ХГС – 53,85%(n=28) і ХПС – 77,08%(n=37) (табл. 3). Частка СТ гетерозигот є вірогідно більшою серед хворих на поліпозне враження БНП порівняно із практично здоровими особами та хворими на хронічний запальний процес БНП без утворення поліпів.

Розповсюдження гомозиготного варіанту сприятливого «дикого» С-алеля в хворих обох дослідних груп знижено порівняно з контролем, із мінімальною частотою у хворих на поліпи БНП – 8,33%(n=4).

У хворих на ХГС і ХПС в декілька разів зростає частота знаходження гомозигот за мутантним Т-алелем – 7,69%(n=4) у першій групі та 14,58%(n=7) у другій групі відповідно). Цікавим є те, що розповсюдження гомозиготного варіанту СС у пацієнтів із ХПС у декілька разів менше і складає 8,33%(n=4), що навіть нижче, ніж частота «мутантних» гомозигот ТТ – 14,58%(n=7).

У групі хворих на ХГС, а також у контрольній групі, розподіл частот генотипів за поліморфним варіантом С-590Т гена ІІ-4 відповідає очікуваному при рівновазі Харді-Вайнберга (табл. 3), хоча у хворих як першої, так і контрольної груп відмічена тенденція до збільшення рівня гетерозиготності ($p > 0,05$). Статистично значиме збільшення фактичної гетерозиготності відмічене для хворих із поліпозною формою враження хронічних запальних процесів БНП ($p < 0,05$).

Аналіз літературних повідомлень щодо особливостей розподілу генотипічних варіантів С-590Т поліморфізму гена ІІ-4 при хронічних захворюваннях дихальних шляхів виявив як співпадіння з отриманими даними, так і абсолютно протилежні закономірності (таблиця 4). Виявлені факти можна пояснити етнічними особливостями розподілу варіантів генотипу та фрагментарністю отриманих даних, які потребують подальшого вивчення та систематизації.

Таким чином, отримані дані дозволяють припустити, що С-590Т поліморфізм гена ІІ-4 має прогностичне значення для виявлення схильності до розвитку хронічного поліпозного синуситу.

Висновки

1. Частота зустрічання С- і Т-алелей С-590Т поліморфізму промоторної зони гена ІІ-4 відповідають розподілу для європеїдних популяцій із переважанням сприятливого «дикого» С-алеля.

2. У хворих на хронічні запальні процеси біляносових пазух переважає частота зустрічання гетерозиготного СТ генотипу – 65% та гомозиготного мутантного Т-алеля – 11%, при зниженні частки СС-гомозигот – 24%.

3. Групою ризику розвитку хронічного поліпозного синуситу є носії Т-алеля С-590Т поліморфізму гена ІІ-4: у хворих на хронічний поліпозний синусит частіше виявляли носійство патологічного Т-алеля – 53,13% і ТТ-генотипу – 14,58%, із вірогідною меншою кількістю носіїв С-алеля.

Перспективи подальших досліджень.

Провести аналіз змін клінічно-фенотипічних та лабораторно-діагностичних показників у хворих на хронічні запальні процеси біляносових пазух залежно від С-590Т поліморфізму гена ІІ-4.

Література. 1. *Лепендіна І.Н.* Генотипи населення Белгородської області. Распределение иммунобиохимических маркеров генов / И.Н.Лепендина, Е.В.Балановская, М.И.Чурносое // Генетика. – 2008. – Т.44, №3. – С.1-15. 2. *Сенников С.В.* Методы исследования системы цитокинов / С.В.Сенников, А.Н.Силков / В кн: Система цитокинов: теоретические и клинические аспекты / Под ред. В.А. Козлова, С.В. Сенникова. -Новосибирск. – Наука, 2004. – С.311 – 321. 3. *Спицын В.А.* Возможная связь между уровнем гетерозиготности по биохимическим маркерам генов у больных с легочной патологией / В.А.Спицын, Р.К.Агапова, Э.В.Цыпикова и др. // Генетика. – 1996. – Т.22, №7. – С.990-995. 4. *Тарасова Г.Д.* Влияние типа зиготности близнецов на распространенность ЛОР патологии / Г.Д.Тарасова, А.С.Юнусов, Л.А.Ларина // Рос. оторинолар. - 2006. - № 6 (25). – С.6 – 9. 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. Barnes K.C. African Americans with Asthma / K.C.Barnes, A.V.Grant, N.N.Hansel, P.G.Dunston, G.M.Dunston // The American Thoracic Society. – 2007. – Vol.4. – P.58-68. 7. *Begh B.* Polymorphisms in the interleukin-4 and interleukin-4 receptor alpha chain genes confer susceptibility to asthma and atopy in a Caucasian population / B.Begh, S.Barton, S.Rorke et al. // Clin Exp Allergy. – 2003. – Vol.33(8). – P.1111-1117. 8. *Hosseini-Farahabadi S.* Association between the polymorphisms of IL-4 gene promoter (-590C>T), IL-13 coding region (R130Q) and IL-16 gene promoter (-295T>C) and allergic asthma / S.Hosseini-Farahabadi, J.Tavakkol-Afshari, H.Rafatpanah // Iran.J.Allergy Asthma Immunol. – 2007. – Vol.6(1). – P.9-14. 9. *Jung T.* Interleukin-4 and interleukin-5 are rarely coexpressed by human T cells/ T.Jung, U.Schauer, K.Rieger [et al.] // Eur. J. Immunol. – 1995. – Vol. 25. – P.2413-241. 10. *Kamali-Sarvestani E.* Cytokine Gene Polymorphism in BCG Lymphadenopathy / E.Kamali-Sarvestani, B.Ghaheri-Fard, A.Alborzi // IJMS. – 2002. – Vol.27, №3. – P.125-130. 11. *Kubistova Z.* Distribution of 22 cytokin gene polymorphisms in the healthy Czech population // Z.Kubistova, F.Mrazek, Z.Tudos [et al.] // International Journal of Immunogenetics. – 2006. – Vol.33. – P.261-267. 12. *Liu Z.* Expression profiles in human nasal polyp tissues studied by means of DNA microarray / Z.Liu, J.Kim, J.P.Sypek, I.M.Wang, H.Horton, F.G.Oppenheim, B.S.Bochner // J.Allergy Clin. Immunol. – 2004. - Vol.114, №4. – P.783-790. 13. *Otto B.A.* The role of cytokines in chronic rhinosinusitis with nasal polyps / B.A.Otto, S.E.Wenzel // Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2008. - Vol.16, №3. – P.270-274. 14. *Park S.K.* Expression of cyclooxygenase-2 and 5-lipoxygenase in nasal polyps associated with interleukin-4 promoter polymorphism -590 / S.K.Park, K.W.Heo, H.Jung, S.S.Yea, Y.I.Yang // Otolaryngol Head Neck Surg. – 2006. – Vol.135(6). – P.928-932. 15. *Quirico-Santos T.* Study of polymorphisms in the interleukin-4 and IL-4 receptor genes in a population of

Brazilian patients with multiple sclerosis / T.Quirico-Santos, V.Suppiah, S.Heggarty, R.Caetano, S.Alves-Leon, K.Vandenbroeck // *Arq. Neuro-Psiquiatr.* – 2007. – Vol.65(1). – P.67-73. 16. Rasouli M. Association of interferon-gamma and interleukin-4 gene polymorphisms with susceptibility to brucellosis in Iranian patients / M.Rasouli, S.Kiany // *Cytokine.* – 2007. – Vol.38. – P.49-53. 17. Rudack C. Cytokines in nasal polyposis, acute and chronic sinusitis / C.Rudack, N.Stoll, C.Bachert // *Am. J. Rhinol.* - 1998. - V.12. - №6. - P.383-388. 18. Tewfik M.A. Genetics of chronic rhinosinusitis: a primer / M.A.Tewfik, Y.Bossy, H.Al-Shemari, M.Desrosiers // *J. Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* - 2010. – Vol.39, №1. – P.62-68. 19. Walley A.J. Investigation of an interleukin-4 promoter polymorphism for association with asthma and atopy / A.J.Walley, W.O.C.M.Cookson // *J. Med. Genet.* – 1996. – Vol.33. – P.689-692. 20. Yea S.S. Interleukin-4 C-590T polymorphism is associated with protection against nasal polyps in a Korean population / S.S.Yea, Y.I.Yang, S.K.Park et al // *Am.J.Rhinol.* – 2006. – Vol.20(5). – P.550-553. 21. Zhu S. polymorphism of the IL-4, TNF- α , and Fc γ R2II Genes and the Risk of Allergic Disorders in At-Risk Infants / S.Zhu, M.Chan-Yeung, A.B.Becker et al. // *Am.J.Respir.Care Med.* – 2000. – Vol.161(5). – P.1655-1659.

**ПОЛИМОРФИЗМ C-590T ГЕНА
ИНТЕРЛЕЙКИНА 4 У БОЛЬНЫХ
С ХРОНИЧЕСКИМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ
ПРОЦЕССАМИ В ОКОЛОНОСОВЫХ ПАЗУХАХ**

С. А. Левицкая, Л. П. Сидорчук, В. В. Костенко

Резюме. Проведено исследование однонуклеотидного C-590T полиморфизма гена интерлейкина-4 у 48 больных с хроническим гнойным синуситом, 52 больных с хроническим полипозным синуситом и 35 здоровых пациентов. Для хронического воспалительного процесса околоносовых пазух характерными оказались преобладание гетерозиготно-

го СТ варианта, увеличение частоты гомозигот по мутантному Т-аллелю при снижении количества СС-гомозигот. Наибольшая частота выявляемости полиморфного Т-аллеля - 53,13%, ТТ-генотипа - 14,58% и гетерозигот выявлена среди больных хроническим полипозным синуситом.

Ключевые слова: генетический полиморфизм, интерлейкин 4, хронический синусит.

**THE C-590T POLYMORPHISM OF THE
INTERLEUKIN 4 GENE OF PATIENTS WITH
CHRONIC INFLAMMATORY PROCESSES OF THE
PARANASAL SINUSES**

S. A. Levytska, L. P. Sydorчук, V. I. Kostenko

Abstract. An analysis of the single nucleotide C-590T polymorphism of interleukin 4 gene was carried out in 48 patients with chronic purulent sinusitis, 52 patients with chronic polypous sinusitis and 35 healthy patients. The prevalence of heterozygote variant, the increase of frequency of T-homozygote and decrease of frequency of C-homozygote were revealed in patients with chronic inflammatory processes of paranasal sinuses. The maximum percent of T-allele (53,13%), TT-homozygote (14,58%) and heterozygote were revealed in patients with chronic polypous sinusitis.

Key words: genes polymorphism, interleukin 4, chronic sinusitis.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2011. - Vol.10, №2 (36). - P.51-54.

Надійшла до редакції 24.05.2011

Рецензент – проф. Л. Я. Федонюк

© С. А. Левицкая, Л. П. Сидорчук, В. В. Костенко, 2011

*М. В. Литвиненко
В. П. Бурлаченко
Л. Г. Роша*

Одесское областное
патологоанатомическое бюро
Одесский Национальный медицинский
университет

АНАЛИЗ ОСОБЕННОСТЕЙ ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ ОТ ГРИППА А/Н1N1/SWINE В Г. ОДЕССЕ

Ключевые слова: грипп А/Н1N1/
swine, летальность, патоморфоло-
гия.

Резюме. Эпидемия гриппа А/Н1N1/swine, охватившая многие страны, не обошла и Украину. Проведено медико-статистическое исследование заболеваемости и смертности от гриппа А/Н1N1/swine в Украине и в Одесском регионе за 4 квартал 2009 г. – январь 2010 г., что отобразило общую неблагоприятную ситуацию. Сопоставлены данные историй болезни и морфологические изменения, выявлены особенности морфологии легких у данной группы умерших с учетом принадлежности умерших к группам риска, проанализированы осложнения и причины смерти.

Введение

Проблема с эпидемией ОРВИ и, в частности, гриппа не нова. Количество ОРВИ, по данным ВОЗ [6], за год составляет 1,5 млрд. случаев (каждый третий житель планеты), что составляет 75% инфекционной патологии в мире, а в период эпидемии до 90%. Тем самым это определяет первое место этой патологии в структуре причин временной нетрудоспособности. Кроме того, прослеживается прямая связь между развитием хронической патологии сердца, легких, почек и др. в будущем с фактом перенесенной ОРВИ у человека. В Украине болеют ОРВИ ежегодно около 10-14 млн. человек, что составляет около 25-30% общей заболеваемости.

Ежегодно возникают новые штаммы вирусов, а грипп и его осложнения становятся причиной смерти тысяч людей в мире. Последняя вспышка, вызванная штаммом А/Н1N1/СССР/90/77 возникла в Северном Китае в 1977г., распространилась на Союз. О пандемии гриппа А/Н1N1/Калифорния/04/09 официально было объявлено 11 июня 2009 года генеральным директором ВОЗ. Первые случаи инфицирования новым штаммом вируса были зафиксированы еще в апреле 2009г. [3, 4]. Причиной смерти являлась тяжелая вирусная пневмония, которая быстро развивается и достаточно тяжело поддается лечению.

Свиным гриппом болеют чаще дети и взрослые работоспособного возраста (особенно из групп риска). Этот грипп, собрав генетический материал от птиц, свиней и людей, приобрел свои особенности. Острое начало с высокой лихорадкой, быстрое прогрессирование дыхательной не-

достаточности с 3-5-го дня заболевания, частое присоединение геморрагического компонента, при молниеносном течении развитие тотальной пневмонии с 4-5 дня болезни с пропитыванием легких кровью. Позднее обращение за медицинской помощью (позднее 4-5 суток болезни) приводит к развитию тяжелых осложнений и повышает риск летального исхода [2]. Течение болезни в инфицированных вирусом А/Н1N1/Калифорния проявляется как типичные симптомы обычного гриппа. Иногда может наблюдаться гастроэнтерологические симптомы (боль в животе, тошнота, рвота, умеренный понос). Согласно классификации, выделяют неосложненный и осложненный грипп. По тяжести течения бывает молниеносный грипп, легкая, среднетяжелая, тяжелая формы гриппа. Среди осложнений свиного гриппа на первом месте стоит быстро и бурно развивающаяся распространенная одно- или двусторонняя геморрагическая пневмония с развитием дыхательной недостаточности (без отека легких), на втором месте – поражение почек (нефрит), на третьем месте сердечно-сосудистые осложнения (миокардит, сердечно-сосудистая недостаточность) [2]. В случаях молниеносного течения гриппа возможен токсический геморрагический отек легких [4]. Первичная вирусная пневмония – редкое осложнение, характеризующееся молниеносной геморрагической пневмонией, продолжающейся не более 3-4 дней. На более поздних этапах грипп осложняется развитием бактериальной суперинфекции, вторичной бактериальной пневмонии, миокардитом, острым поперечным миелитом, менингитом или энцефалитом [5]. Тяжелый грипп с

легочными осложнениями обусловлен присоединением вторичной инфекции (стафилококк, стрептококк, пневмококк, синегнойная палочка).

В наиболее тяжелых случаях в гортани и трахее находят фибринозно-геморрагическое воспаление с обширными участками некроза в слизистой оболочке и образованием язв. В процесс вовлекаются все слои стенки бронхов – возникает фибринозно-геморрагический панбронхит, либо язвенно-некротический панбронхит. При наличии диффузного бронхиолита воспалительный процесс распространяется на ткань легких и возникает самое частое осложнение гриппа – пневмония. Гриппозная пневмония имеет ряд своих особенностей: а) это, прежде всего, бронхопневмония; б) по площади поражения она очаговая: дольковая или дольковая сливная; в) по локализации воспалительного процесса с самого начала она носит стромально-паренхиматозный характер; г) по характеру экссудата она геморрагическая (фибринозно-геморрагическая) [4]. По данным специалистов [3, 4], основной причиной развития респираторного дистресс-синдрома в тяжелых случаях гриппа является аутовоспалительный процесс. Вследствие нарушения иммунного ответа на вирус происходит гиперпродукция цитокинов и хемокинов, вызывающих воспалительные реакции.

По оперативным данным МОЗ Украины, на 15.02.2010 г. с начала эпидемии в Одессе и Одесской области было зарегистрировано 220 348 заболевших ОРВИ и вирусом свиного гриппа, из них госпитализировано 13 329 человек. Всего за период эпидемии гриппа умерло 1 093 человека, из них в Одесской области 32 человека.

Цель исследования

Выявить особенности морфологии внутренних органов, и прежде всего легких, при смерти от гриппа A/H1N1/swine. Были поставлены следующие задачи: провести медико-статистическое исследование заболеваемости и смертности от гриппа A/H1N1/swine в Украине и в Одесском регионе; выявить особенности морфологии легких у данной группы умерших; сопоставить морфологические изменения и данные историй болезни.

Материал и методы

Для достижения поставленных целей было исследовано 7 аутопсий – случаев смерти от гриппа A/H1N1/swine. Исследовались истории болезни умерших, протоколы вскрытий, гистологические препараты аутопсийного материала. Были задействованы вирусологический, бактериологический, морфологический, статистический, а также обзорные гистологические методы.

Обсуждение результатов исследования

За период с декабря 2009 по февраль 2010г. нами было исследовано 7 аутопсий - случаев смерти больных от гриппа A/H1N1/swine в Одессе. Во всех случаях факт инфицирования вирусом гриппа A/H1N1/swine был верифицирован ПЦР-реакцией носоглоточных смывов больных.

Среди умерших 4 мужчины и 3 женщины. Возраст больных в группе колеблется от 38 до 53 лет, средний возраст составил 44,4 года. Из 7 исследованных случаев 5 – это безработные люди на период обращения за медицинской помощью. В одном случае женщина работала реализатором на рынке, и один мужчина работал в службе безопасности – то есть, имели множество контактов в период эпидемии. Поступили они поздно, на 4-8-ые сутки от начала заболевания, в среднем на 6-ые сутки. Все по тяжести состояния были госпитализированы (сразу или на 3-4-ые сутки) в отделения реанимации и интенсивной терапии. Прослеживается неоднозначная связь между обоими параметрами, что можно объяснить различным протеканием гриппа и различным состоянием иммунитета у данных больных. К числу лиц с высоким риском развития осложнений гриппа A/H1N1/swine [3] относятся невакцинированные младенцы до 2 лет, больные астмой и ХОЗЛ, пациенты с гемодинамически значимыми заболеваниями сердца, больные с иммуносупрессивными нарушениями или получающими иммуносупрессивную терапию, ВИЧ-инфицированные, пациенты с гемоглобинопатиями, пациенты с хронической почечной недостаточностью, онкобольные, лица с хроническими метаболическими заболеваниями, пациенты с нервно-мышечными заболеваниями, лица старше 65 лет.

Среди нашей группы отметим следующие отягчающие, фоновые нозоформы: сахарный диабет 2-го типа в стадии субкомпенсации, болезнь Бехтерева, ВИЧ-инфекция без проявлений оппортунистических инфекций, по два случая ожирения 2-3-й степени и ХОЗЛ. Детальнее рассмотрим эти случаи. Так, больной с сахарным диабетом поступил на 8 сутки от начала заболевания и умер на 6-ые сутки госпитализации, несмотря на назначение противовирусной и антибактериальной терапии. Причиной смерти был сепсис. Больной с болезнью Бехтерева и ХОЗЛ наблюдался участковым врачом, от госпитализации отказывался. При ухудшении состояния, на 7-ые сутки от начала заболевания, обратился за медицинской помощью, умер через 15 час. от момента госпитализации от дыхательной недостаточности. ВИЧ-инфицированная поступила на 5-ые сутки заболевания гриппом и умерла на 2-ые сутки пребы-

Сравнительный вес легких у умерших от гриппа А/Н1N1/swine

Легкие, вес в граммах	1 случай	2 случай	3 случай	4 случай	5 случай	6 случай	7 случай
Правое	470	450	1200	1600	1100	1300	1700
Левое	510	500	1100	1300	800	1200	1600

вания в реанимации от сепсиса и РДСВ-синдрома. Причем при бактериологическом исследовании ткани легких посев роста не дал. Оба больных с ожирением имели одинаковые осложнения – тромбоз вен голеней и причина смерти – тромбоэмболия легочной артерии.

Грипп А/Н1N1/swine у данной группы больных осложнился, кроме типичного геморрагического эрозивно-язвенного трахеобронхита, еще рядом других состояний: сепсис – 2 случая (по одному в стадии септицемии и септикопиемии); пневмонии – 7 случаев: а) фибринозно-геморрагическая – 4 случая, б) фибринозно-гнойно-геморрагическая – 3 случая; двусторонний серозный плеврит – 2 случая, РДСВ-синдром в стадии гиалиновых мембран – 4 случая, ТЭЛА – 2 случая.

Обратила внимание гипоплазия белой пульпы в 3 случаях, что косвенно может свидетельствовать о иммуносупрессивном действии не только на местную иммунную систему легких, но и другие органы иммуногенеза. На вскрытии легкие имели вид больших, пестрых, серо-красного цвета, причем с поверхности разрезов стекало от умеренного до большого количества мутной жидкости с выраженным геморрагическим компонентом. При аутопсии проводилось взвешивание легких, результаты представлены в таблице.

При гистологическом исследовании были выявлены следующие изменения: в трахее и бронхах во всех случаях описано язвенно-геморрагическое воспаление, в двух случаях в бронхах документирована плоскоклеточная метаплазия эпителия. В подслизистом слое бронхов выявлена диффузная умеренно выраженная инфильтрация лимфоцитами (вероятно, как местная реализация цитотоксического действия лимфоцитов при вирусной инфекции). Уточнение типов лимфоцитов (с помощью иммуногистохимии) – предмет дальнейшего поиска.

Значимых изменений со стороны БАЛТ нами не документировано. Проявлений прямого вирусного действия на легкие, например, геморрагического отека легких или классической геморрагической пневмонии, в наших случаях не наблюдалось. Известно, что вирусное поражение бронхолегочного аппарата и местной иммунной системы способствуют присоединению вторичной, преимущественно бактериальной, флоры [1].

Изменения в легких соответствовали описанным различными авторами [1] и носили диффузный характер, заключались в десквамации, вакуолизации, а в ряде случаев отсутствия (вероятно, вследствие их гибели) пневмоцитов. Альвеолярные макрофаги наблюдались в крайне малом количестве, с выраженными признаками дистрофии в виде вакуолизации цитоплазмы, кариопикноза, увеличения и набухания ядер, иногда кариорексиса. В просвете альвеол наблюдался экссудат из фибрина со значительной примесью крови, очагово с примесью небольшого количества сегментоядерных нейтрофилов, а в трех случаях со значительной примесью гранулоцитов. В одном случае имела место организация экссудата в альвеолах (карнификация). В 4 случаях в просвете альвеол были выявлены гомогенные безклеточные эозинофильные массы, полосовидно расположенные вдоль стенок альвеол – морфологическая картина респираторного дистресс-синдрома взрослых. РДСВ-синдром возникает вследствие диффузного инфекционно-токсического и гипоксического повреждения эндотелия легочных капилляров [1], часто сочетается с ДВС-синдромом. Кроме описанных вариантов экссудации в просвете альвеол, во всех случаях наблюдались выраженные изменения со стороны интерстиция легких. Так, описаны выраженный отек межальвеолярных перегородок, умеренная диффузная инфильтрация лимфоцитами, с примесью плазмочитов, отдельных гранулоцитов. Причиной смерти в 3 случаях была дыхательная недостаточность, по 2 случая – сепсис и тромбоэмболия легочной артерии.

Терапия данных больных (за исключением двух случаев досуточной летальности) включала в себя противовирусную терапию тамифлю и антибиотиками цефалоспоринового ряда III-IV поколения, симптоматические средства. Известно, что эффективность противовирусных препаратов зависит от мутаций вируса и может быть снижена при наличии генетических модификаций вируса. На сегодняшний день резистентность к ингибиторам нейраминидазы составляет по данным ряда авторов около 18% [4]. Исходя из чувствительности к противовирусным препаратам, инфекцию вируса гриппа А/Н1N1/swine следует лечить занамивиром, адамантаном (озетламивир использо-

вать не следует) по данным Руководства по клинической практике Американского общества инфекционных болезней [3]. По данным некоторых авторов [3, 4], при лечении данных больных более целесообразным было бы применение антибиотиков из ряда макролидов. Это может быть предметом дальнейших исследований.

Выводы

1. В Одессе и Одесской области наблюдаются случаи смерти от гриппа А/Н1N1/swine, что отображает неблагоприятную эпидемиологическую ситуацию по гриппу А/Н1N1/swine в стране и области в частности.

2. Летальные исходы документированы у лиц трудоспособного возраста, однако 5 из 7 умерших – безработные.

3. Большинство из умерших – пациенты из групп риска развития осложнений. Во всех случаях имела место поздняя обращаемость за медицинской помощью.

4. Во всех случаях имела место двусторонняя тотальная пневмония, в 4 случаях к пневмонии присоединился РДСВ-синдром.

5. Все пациенты, кроме случаев досуточной летальности, с первых суток в стационаре получали терапию тамифлю.

Перспективы дальнейших исследований

Выявить взаимосвязь между особенностями патоморфологии в легких в умерших от гриппа А/Н1N1/swine пригодятся коллегам для дальнейшей диагностики и профилактики этой патологии.

Литература. 1. *Болезни органов дыхания.* / Под ред. Палеева Н.Р. – М.: Медицина, 2000. – 728 с. 2. *Грипп сезонный, свиной.* Рекомендации инфекциониста. Киев. 2009. – 16с. 3. *«Здоровье Украины».* Сезонный грипп у взрослых и детей: диагностика, лечение, медикаментозная профилактика, меры по борьбе со вспышкой в медучереждениях. Руководство по клинической практике Американского общества инфекционных болезней. S.A. Harper, J.S. Bradley/ Перевод с англ. А. Перепелица. №22 (227), 2009, С. 59-61.

4. *Казаков В.Н.* «ГРИПП А (Н1N1) 2009, «СВИНОЙ ГРИПП»: ПАНДЕМИЯ (первые итоги и перспективы развития)»/Казаков В.Н., Шлопов В.Г./– Донецк: «Каштан», 2009. – 120с. 5. *Кузнецов В.И., Васина Т.А., Вялов С.С.* Методические рекомендации по диагностике и лечению свиного гриппа. – Метод. реком. №338-12/5. – Москва.: РУДН, 2009. – 16с. 6. *«Новости медицины и фармации».* Иммунопрофилактика острых респираторных вирусных инфекций на современном этапе. О.С. Абатуров, I.I. Височина. №17 (291), 2009, С. 3-4.

АНАЛІЗ ОСОБЛИВОСТЕЙ ЛЕТАЛЬНИХ НАСЛІДКІВ ГРИПУ А/Н1N1/SWINE В М. ОДЕСІ

М. В. Литвиненко, В. П. Бурлаченко, Л. Г. Роша

Резюме. Епідемія грипу А/Н1N1/swine, що охопила багато країн, не обійшла й Україну. Проведено медико-статистичне дослідження щодо захворюваності та смертності від грипу А/Н1N1/swine в Україні та Одеському регіоні за 4 квартали 2009 р. – січень 2010 р., що відтворило загальну несприятливу ситуацію. Співставлено дані історій хвороб та морфологічних змін, виявлено особливості морфології легень у даній групі померлих, з урахуванням належності померлих до груп ризику, проаналізовано ускладнення та причини смерті.

Ключові слова: грип А/Н1N1/swine, летальність, патоморфологія.

THE ANALYSIS OF THE PECULIAR FEATURES OF FATAL OUTCOME DUE TO A/H1N1/SWINE GRIPPE IN ODESSA

M. V. Lytvynenko, V. P. Burlachenko, L. G. Roshka

Abstract. The authors carried out medico-statistical investigation of morbidity and mortality of the patients due to swine gripe A/N1N1/ in the Odessa region during the period from December 2009 – February 2010, that represented the general unfavorable situation. The data of the case histories and morphological changes were compared peculiar features of the lungs morphology in the dead patients of this group, taking into account belonging of the dead patients to the risk groups were revealed, complications and causes of the death were analyzed.

Key words: swine influenza A/N1N1/, lethality, pathomorphology.

**Regional Pathologo-anatomical Bureau (Odessa)
Odessa State Medical University (Odessa)**

Clin. and experim. pathol.- 2011.- Vol.10, №2 (36).-P.54-58.

Надійшла до редакції 24.05.2011

Рецензент – проф. В. Т. Бачинський

© М. В. Литвиненко, В. П. Бурлаченко, Л. Г. Роша, 2011

Л. В. Мікулець
О. І. Волошин
Б. П. Сенюк

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

ОСОБЛИВОСТІ ЦИРКАДІАННОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ ПОКАЗНИКІВ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ У КРОВІ ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ ЗА ДОПОМОГОЮ ПРЕПАРАТУ ЕНТЕРОСГЕЛЬ

Ключові слова: ревматоїдний артрит, хроноритми, синдром ендогенної інтоксикації, молекули середньої маси, ентеросгель.

Резюме. У хворих на ревматоїдний артрит (РА) в період загострення проведено дослідження хроноритмів показників синдрому ендогенної інтоксикації в крові. Виявлено збільшення показників молекул середньої маси і їх десинхроноз, особливо у нічний період доби. Порушення біоритмів досліджуваних параметрів корелювали з клінічною симптоматикою (біль, скутість). Збільшення кількості молекул середньої маси впродовж доби відмічалось перед наростанням клінічної симптоматики, що може пояснити такі хвилеподібні прояви болю у хворих на РА. Виявлені порушення обґрунтовують необхідність хроноаспектів корекції ендогенної інтоксикації в комплексному лікуванні хворих, одним із таких засобів в наших дослідженнях був ентеросгель.

Вступ

Одним із провідних патогенетичних синдромів критичних станів є ендогенна інтоксикація [2, 3]. Це складний багатокомпонентний процес, який обумовлений патологічною активністю будь-яких ендогенних продуктів або дисфункцією системи природної інтоксикації і біотрансформації. Синдром ендогенної інтоксикації (СЕІ) часто зумовлений деструктивними процесами, в результаті яких в рідинах і тканинах організму накопичуються надмірні концентрації проміжні і кінцеві продукти обміну речовин, а також продукти порушеного метаболізму сполучної тканини і компоненти деградації її нормальних структур, що мають токсичний вплив і викликають дисфункцію різних органів і систем [1]. Серед факторів, які викликають ендогенну інтоксикацію, виділяють три основних компоненти: мікробіологічний, біохімічний і імунологічний [6, 8], які за пріоритетністю можуть займати різне положення і визначають характер метаболічних порушень при тих або інших патологічних станах.

Оригінальна концепція Bone R.S. [10], яка відображає суть синдрому ендогенної інтоксикації, об'єднує ідентично перебігаючі процеси при різній патології (сепсис, панкреонекроз, обширні механічні і термічні ураження, тощо) в єдиний синдром - SIRS (systemic inflammatory response syndrome) і дає його патогенетичну і клінічну характеристику. Bone R.S. [10] на перше місце ставить генералізоване ураження ендотелію

і порушення регуляції системи гемостазу із переважною активацією коагуляційних механізмів і специфічним і/або неспецифічним пригніченням системи антикоагулянтів та системи фібринолізу.

В якості показників ендогенної інтоксикації привертають увагу молекули середньої маси – неоднорідні за хімічною структурою і біологічною дією групи речовин з молекулярною масою 300-5000 дальтон. До них відносяться регуляторні пептиди (ангіотензин, опіоїди, тахікініни), пептидні гормони (фібрoneктин, хромостатин, нектофібрин), імуноактивні пептиди (інтерлейкіни, лімфокіни) тощо. [5].

Згідно даних літератури, більше уваги приділяється використанню еферентної детоксикації при тяжких токсикозах у фазі поліорганної детоксикації [9], важкому перебігу і високому ступеню активності РА, хоча зустрічаються поодинокі повідомлення із застосуванням детоксикаційної терапії [2, 3, 7]. У літературі ми не знайшли повідомлень про вивчення хроноритмологічної організації СЕІ при РА, які б давали комплексну оцінку в даній патології, а також патогенетичне обґрунтування його корекції.

Мета дослідження

Дослідити клініко-біохімічні особливості добових ритмів показників синдрому ендогенної інтоксикації у крові хворих на ревматоїдний артрит у період загострення та вивчити вплив комплексного лікування з використанням ентеросгелю на виявлені зміни.

Матеріал і методи

Дослідження проведені в 43 хворих на РА в період загострення при дотриманні основних положень GCP ICH і Гельсінської декларації з біомедичних досліджень. Діагноз верифікований згідно критеріїв, запропонованими ARA (1987), наказу МОЗ України №676 від 12.10.2006 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю “Ревматологія”. Середній вік хворих становив $44,7 \pm 9,4$ роки. Давність захворювання коливалася від 6 міс. до 12 років. Серед обстежених домінували жінки 34(79,1%), серопозитивними за ревматоїдним фактором була більшість пацієнтів – 27 (62,8). Практично всі хворі мали поліартритичну форму хвороби (95,3%). У 16 (37,2%) із них була I ступінь активності, у 27 (62,8%) - друга. У половини обстежених хворих спостерігались рентгенологічні зміни в суглобах: I стадія - у 17 (39,5%) хворих, II – у 21 (48,8%), II-III ст. – у 5 (11,6%) пацієнтів. Переважали I (19 (44,2%)) і II (23 (53,5%)) класи порушення функції суглобів. Хворі були поділені на дві групи: основну і групу порівняння, яких обстежено до та після курсу лікування. Основна група (n=23) отримувала комплексне лікування зі включенням ентеросгелю в дозі 1,5 столових ложки через 1,5-2 год. після останнього прийому їжі й лікарських препаратів протягом 14-21 дня (залежно від ступеня активності ревматоїдного артриту та тривалості захворювання). Група порівняння (n=20) отримувала базисне комплексне лікування згідно наказу МОЗ України №676. Контрольну групу щодо біохімічних показників склали 10 практично здорових осіб, репрезентативних за віком та статтю.

За результатами клінічного обстеження визначали індекси (больовий, суглобовий та запальний), враховували час ранкової скутості суглобів. Якість життя пацієнтів та функціональний стан суглобів аналізували на підставі анкетування за Стенфордською анкетною оцінкою здоров'я (HAQ) [12]. Оцінку болю проводили за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), для оцінки активності патологічного процесу у хворих на РА проводили підрахунок індексу DAS28.

Визначення рівня молекул середньої маси (МСМ) у крові проводили за Габрізлян Н.И.[4]. Дослідження проводили протягом доби із заборою крові в певні години: о 10.00 год, 14.00 год, 18.00 год, 22.00 год, 2.00 год, 6.00 години.

Статистичну обробку даних виконували за допомогою програм: PAST [11] і «Chronos-fit» (косинор-аналіз) [13]. При проведенні статистичної обробки обчислювали середню арифметичну величину (M), середню похибку (m), достовірність різниць результатів дослідження (P), коефіцієнта кореляції Спірмена. Результати вважали-

ся достовірними у випадку, коли коефіцієнт достовірності дорівнював 0,05 або був меншим.

Обговорення результатів дослідження

Хронограма показників МСМ254 (рис.1) у хворих на РА в загальній групі мала монофазний тип кривої. Активна фаза у даної групи обстежуваних спостерігалась в нічний період доби на що вказує співвідношення D та en - N та en, показники становлять (-0,099 ум.од) щодо практично здорових осіб (0,022 ум.од). Середньодобові показники МСМ254 у пацієнтів на РА характеризувалися статистично достовірним ($p < 0,001$) збільшенням за рахунок окремих варіант в 1,6 (о 18.00 год) – 4,2 (о 10.00 год) разів. Ортофаза у хворих на РА зафіксована о 10.00 год із поступовим зменшенням протягом першої половини світлового періоду доби, у практично здорових осіб - о 14.год Мінімальне значення даного показника у пацієнтів на РА відмчалось о 14.00 год, у практично здорових осіб – о 10.00 год. З 18.00 год виявлялося поступове наростання показників МСМ254 у хворих на РА, тоді як у практично здорових осіб вони поступово спадали. Мезор активності МСМ254 у хворих на РА становив 0,411 ум.од щодо 0,177 ум.од у практично здорових.

Показники МСМ254 у пацієнтів на РА статистично достовірно були збільшені щодо групи практично здорових осіб, а також між I і III, II і III активністю ревматоїдного процесу ($p < 0,05$). При III ст. показники МСМ254 характеризувалися більшою амплітудою.

Хронограми МСМ254 у хворих на РА залежно від статі, віку та типу перебігу захворювання статистично достовірних змін не виявлено. З віком у хворих спостерігалася тенденція до збільшення рівня МСМ254, хоча статистично достовірного підтвердження не знайшли.

Хронограма показників МСМ280 (рис.2) у хворих на РА мала монофазний тип кривої і була синфазною із групою практично здорових осіб. Показники МСМ280 у пацієнтів на РА були збільшені на 19,8% - 44,7% протягом доби за рахунок окремих варіант часу. Мезор МСМ280 у хворих на РА становив 0,351 ум.од. (у практично здорових - 0,217 ум.од.), амплітуда у даних хворих – 0,031 ум.од (у практично здорових осіб - 0,019 ум.од.). Акрофаза МСМ280 у досліджуваних пацієнтів – о 1.50 год, у здорових при 12-ти год. періоду ритмічності - о 5,50 год, p-value у хворих 0,245, у здорових – 0,724. Добова ритмічність у здорових складала 98,7%. Хронограми показників МСМ280 у пацієнтів на РА і практично здорових осіб були синфазними, але в денний час плато у здорових осіб було триваліше, ніж у хво-

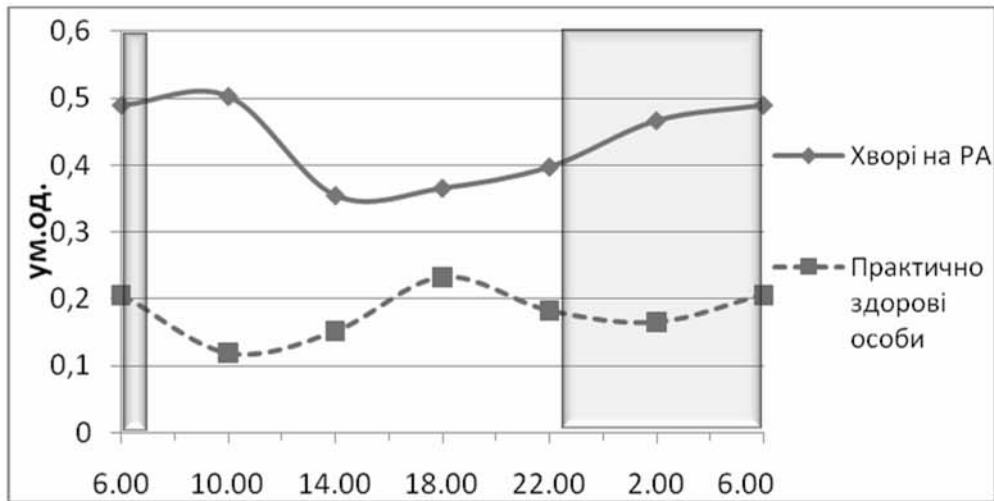


Рис. 1. Циркадіанні хроноритми показників ендогенної інтоксикації МСМ254 у крові здорових осіб і хворих на ревматоїдний артрит (загальна характеристика)

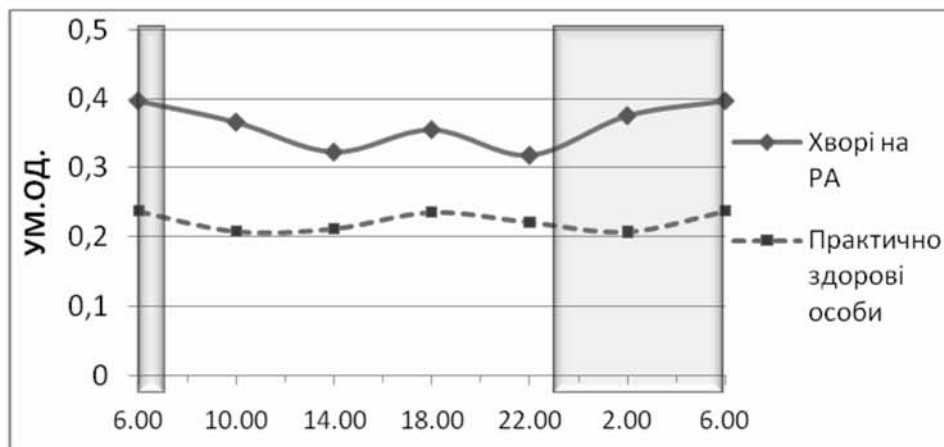


Рис. 2. Циркадіанні хроноритми показників МСМ280 у хворих на ревматоїдний артрит до лікування (загальна характеристика)

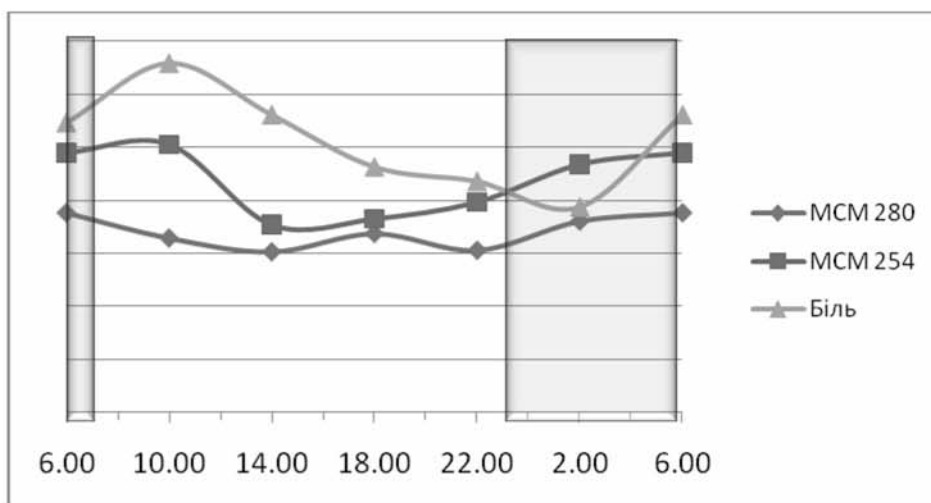


Рис. 3. Циркадіанний ритм болю і молекул середньої маси (254, 280) у хворих на ревматоїдний артрит

рих. Мінімальні значення МСМ280 у досліджуваних пацієнтів виявили о 22.00 год.

Аналіз хронограми показників МСМ280 у хворих на РА показав, що вони статистично достові-

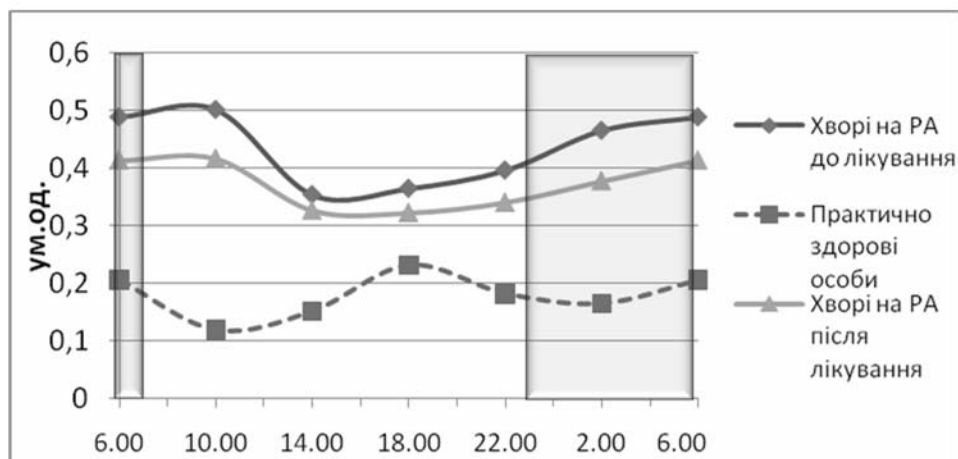


Рис. 4. Циркадіанні хроноритми показників МСМ254 у хворих на ревматоїдний артрит до лікування і після комплексного лікування

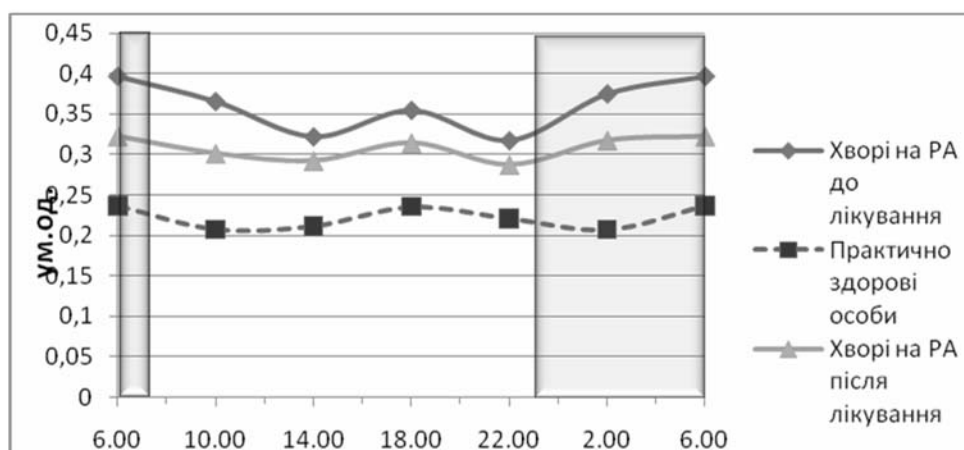


Рис. 5. Циркадіанні хроноритми показників МСМ280 у хворих на ревматоїдний артрит до лікування і після комплексного лікування

рно ($p < 0,05$) збільшуються із збільшенням активності захворювання. При III ст. активності хронограма мала більшу амплітуду, особливо в нічний період доби. Хронограми були синфазні з групою здорових осіб навіть за різних ступенів активності.

Показники МСМ280 у хворих на РА були підвищені і при оцінці таких параметрів як вік, стать, тривалість захворювання, але статистично достовірних відмінностей у порівнюваних групах виявлено не було.

Перебіг захворювання також супроводжувався збільшенням рівня ендогенної інтоксикації, при цьому статистично достовірно – у хворих із швидко-прогресуючим перебігом РА.

Хронограма показників МСМ254 і больового синдрому характеризувалися синхронністю впродовж доби за рахунок окремих варіант. З 10.00 год - 14.00 год – спостерігалася тенденція до зменшення в обох групах, з 2.00 год - 10.00 год – йде тенденція до наростання. Спостерігалася певна закономірність: спочатку збільшувався рівень МСМ254 у хворих, а вже після цього наростав біль. Також пролонгація болю спостерігалася після

того, як рівень МСМ254 починав знижуватись. Біль зменшувався не зразу із зниженням МСМ254, а через деякий час. У нашому випадку з 10.00 год.

Аналіз добової організації МСМ280 у пацієнтів на РА і больового синдрому показав деякі закономірності, які характерні й для МСМ254. Це проявлялось спочатку збільшенням рівня МСМ, а вже потім і наростанням больового синдрому. На хронограмі МСМ280 це спостерігалось більш виразно. Рівень МСМ280 незначно збільшувався з 14.00 год до 18.00 год і з 22.00 год до 2.00 год, а з 18.00 год до 22.00 год (незначно), і з 2.00 год до 10.00 год (більш виражено) збільшувався біль (рис.3). З 18.00 год до 22.00 – зменшувався рівень МСМ280, а вже потім (з 22.00 год) – і біль.

Із викладеного можна зробити висновок, що наростання клінічної симптоматики передуює збільшення рівня ендогенної інтоксикації і може, певною мірою, пояснити хвилеподібний перебіг проявів болю у хворих на РА.

Після проведеного лікування у всіх хворих основної та групи порівняння, констатовано зменшення вираженості клінічних проявів, але у групі

Таблиця 1

Динаміка клінічно-лабораторних показників у хворих на ревматоїдний артрит у процесі комплексного лікування (M±m, n, p)

Показник	Основна група, n=23		Група порівняння, n=20	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Больовий індекс, бали	2,46±0,089	1,4±0,132 p<0,05	2,38±0,073	1,83±0,12 p<0,05
Суглобовий індекс, бали	2,82±0,097	1,77±0,097 p<0,05	2,76±0,193	1,78±0,16 p<0,05
Запальний індекс, бали	2,34±0,167	1,2±0,086 p<0,05	2,32±0,159	1,66±0,097 p<0,05
Ранкова скутість суглобів, хв.	167,12±4,78	112,32±3,7 p<0,05	165,72±3,67	134,43±4,5 p<0,05
Стендфорська анкета, бали	1,61±0,54	1,04±0,096 p<0,05	1,58±0,13	1,32±0,087 p<0,05
ШОЕ, мм/год	20,41±1,54	12,32±0,97 p<0,05	19,53±1,23	17,8±1,01 p<0,05

Примітка. p – ступінь достовірності різниць показників між групами порівняння

Таблиця 2

Показники добової організації ендогенної інтоксикації у крові у здорових осіб та у хворих на ревматоїдний артрит до і після лікування (MCM254, MCM280, M±m, n, p)

Показники/ години	Контроль (MCM254, M±m, n=10)	Хворі на РА (MCM254, M±m, n=23)		Контроль (MCM280, M±m, n=10)	Хворі на РА (MCM280, M±m, n=23)	
		До лікування	Після лікування		До лікування	Після лікування
6.00	0,206±0,017	0,489±0,045 p<0,001	0,414±0,032 p<0,05	0,237±0,017	0,396±0,029 p<0,001	0,322±0,023 p<0,05
10.00	0,120±0,010	0,502±0,048 p<0,001	0,417±0,03 p<0,05	0,208±0,010	0,365±0,033 p<0,001	0,301±0,028 p<0,05
14.00	0,152±0,013	0,354±0,032 p<0,001	0,327±0,028 p<0,05	0,212±0,013	0,321±0,025 p<0,001	0,292±0,017 p<0,05
18.00	0,232±0,02	0,365±0,029 p<0,001	0,323±0,017 p<0,05	0,235±0,02	0,354±0,025 p<0,001	0,314±0,025 p<0,05
22.00	0,183±0,014	0,396±0,034 p<0,001	0,341±0,026 p<0,05	0,221±0,014	0,317±0,023 p<0,001	0,287±0,021 p<0,05
2.00	0,166±0,013	0,465±0,039 p<0,001	0,378±0,024 p<0,05	0,207±0,013	0,374±0,031 p<0,001	0,317±0,027 p<0,05
Середньо- добове значення	0,177±0,016	0,428±0,032 p<0,001	0,367±0,017 p<0,05	0,22±0,012	0,354±0,012 p<0,001	0,305±0,014 p<0,05

Примітка. p - ступінь вірогідності відмінностей показників відносно здорових осіб

із застосуванням ентеросгелю відмічались істотні зміни порівнюваних показників (табл. 1).

В обох групах хворих відмічено позитивну динаміку: спостерігали покращання загального самопочуття, зменшувалась втомлюваність, підвищувалась працездатність. На фоні позитивної динаміки клінічної картини виявляли також зменшення показників функціональних індексів. Зокрема, після проведеного базового лікування у хворих на РА групи порівняння констатували зменшення індексів: больового - на 23,11%, суглобового - на 35,51%, ранкової скутості – на 18,88%. У хворих на РА, які отримували в комплексному лікуванні ентеросгелю, відмічалось вірогідніше зменшення даних показників: суглобовий індекс зменшився на 43,1%, больовий - на 37,3%, ранкова скутість - на 32,8% (табл. 1).

Після проведеного комплексного лікування у хворих на РА впродовж всього періоду доби спостерігалася позитивна динаміка змін показників концентрації MCM254 і MCM280 (табл. 2).

Зокрема, рівень MCM254 знижувався протягом доби на 7,6% - 18,9%. Суттєве зниження концентрації спостерігалось в нічний період, де були найвищі показники на 15,4-18,8%. Середньодобове зниження рівня MCM254 відбулося на 14%, мезор MCM254 після лікування становив 366,6 ум.од. проти 428,6 ум.од. до лікування. Відновилося добова ритмічність, яка становила 89,7%. При 24 год періоду ритмічності амплітуда становила – 0,052 ум.од. акрофаза – о 6.30 год. Зменшилося співвідношення D mean – N mean на 40%.

Рівень показників MCM280 після проведеного комплексного лікування знизився на 13,6% протя-

гом доби, а в окремі проміжки часу на 9,3% – 18,7%. Суттєвих змін зазнавали показники темного періоду доби. Рівень МСМ280 за цей період знизився на 15,4% – 18,3% (2,00 год, 6,00 год). Мезор даного показника після лікування становив 0,322 ум.од проти 0,351 ум.од до лікування.

Висновки

1. У хворих на РА встановлено наявність синдрому ендогенної інтоксикації, який підтверджувався зростанням рівня молекул середньої маси (МСМ) МСМ254 і МСМ280 (на 19,8% – 44,7%) в крові відносно практично здорових осіб ($p < 0,05$). Хронограма рівнів МСМ254 характеризувалася збільшенням показників протягом доби з переважанням нічних параметрів. Зростання активності ревматоїдного процесу супроводжується збільшенням показників МСМ.

2. Додаткове призначення до базисної терапії хворих на ревматоїдний артрит ентеросгелю підвищує ефективність терапії: зменшується тривалість ранкової скутості, позитивна динаміка суглобового синдрому, зменшується кількість припухлих та болючих суглобів, а також покращується показники НАQ.

3. Комплексне лікування хворих на РА з використанням препарату ентеросгелю з урахуванням порушень хроноритмів метаболічних процесів сприятливо впливає на перебіг захворювання, його клінічні прояви, сприяє зменшенню фармакорезистентності, знижує прояви ендогенної інтоксикації.

Перспективи подальших досліджень

Вбачається, що врахування змін добових ритмів показників синдрому ендогенної інтоксикації (молекул середньої маси) у хворих на ревматоїдний артрит дозволить підвищити ефективність лікування на амбулаторно-поліклінічному етапі реабілітації.

Література. 1. Бакалюк О.Й. Синдром ендогенної інтоксикації, механізми виникнення, методи ідентифікації / О.Й. Бакалюк, Н.Я. Панчипин, С.В. Дзига // Вісн. наук. досл. – 2000. - №1. – С. 11-13. 2. Бринер И.А. Молекулы средней массы как интегральный показатель активности воспалительного процесса у больных ревматоидным артритом / И.А. Бринер // Запорож. мед. ж. – 2003. - №6. - С. 159-162. 3. Бринер И.А. Патогенетические подходы к коррекции эндогенной интоксикации у больных с ревматоидным артритом / И.А. Бринер // Бук. мед. вісник. – 2004. - Т.8, №4. – С. 18-22. 4. Габриэлян Н.И. Опыт использования показателей средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей / Н.И. Габриэлян, В.И. Липатова // Лабораторное дело. – 1984. - №3. – С. 138-140. 5. Громашевська Л.Л. “Середні молекули” як один з показників “метаболічної інтоксикації” в організмі / Л.Л. Громашевська // Лабораторна діагностика. – 2000 р. - №1. - С. 11-16. 6. Іванюта Л.І. Ендогенна інтоксикація: причини виникнення, значення для клінічного застосування / Л.І. Іванюта, І.О. Баранецька // Здоров'я жінчини. – 2006. - №1 (25). – С. 252-256. 7. Карякина Е.В. Клинико-лабораторная оценка синдрома эндогенной интоксикации у больных ревматоидным артритом // Е.В. Карякина, С.В. Белова // Тер. архив. – 2006. – Т.78, №11. – С. 59-63. 8. Лабораторная диагностика синдрома эндогенной интоксикации / В.М. Аксенова, В.Ф. Кузнецова, Ю.Н. Маслов [и др.] // Методические рекомендации. – Пермь. – 2005. - 35с. 9. Лобанець Н.В. Механізми формування та місце синдрому ендогенної інтоксикації при

алкогольних цирозах печінки / Н.В. Лобанець // Вісн. наук. досл. – 2010. - №1. - С. 28-32. 10. Bone R.S. Sepsis, sepsis syndrome and the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) / R.S. Bone // JAMA, 1995. — Vol. 273. — №2. — P.155-156. 11. Hammer O. PAST: Paleontological Statistics Software Package for Education and Data Analysis. / O. Hammer, D.A.T. Harper and P. D. Ryan // Palaeontologia Electronica. - 2001. – Vol.4(1). – P.9p. Електронний ресурс: http://palaeo-electronica.org/2001_1/past/issue1_01.htm 12. Ramey D.R. Spilker Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials, 2nd ed., The Health Assessment Questionnaire 1995 / D.R. Ramey, J.F. Fries, Singh G. in B. // Status and Review. Philadelphia: Lippincott-Raven Pub. - 1996. - P.227-237. 13. Zuther P. Chronos-Fit. / P. Zuther and B. Lemmer // Електронний ресурс: <http://www.ma.uni-heidelberg.de/inst/phar/forschungLemmer.html>, 2004

ОСОБЕННОСТИ ЦИРКАДИАНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ В КРОВИ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ И ИХ КОРРЕКЦИЯ С ПОМОЩЬЮ ПРЕПАРАТА ЭНТЕРОСГЕЛЯ

Л. В. Микунец, А. И. Волошин, Б. П. Сениук

Резюме. У больных ревматоидным артритом (РА) в период обострения проведено исследование хроноритмов показателей синдрома эндогенной интоксикации в крови. Выявлено увеличение показателей молекул средней массы и их десинхроноз, особенно в ночное время суток. Нарушение биоритмов исследуемых параметров коррелировало с клинической симптоматикой (боль, скованность). Увеличение количества молекул средней массы на протяжении суток отмечалось перед нарастанием клинической симптоматики, что может объяснить такие волнообразные проявления боли у больных РА. Выявленные нарушения обосновывают необходимость хроноаспектов коррекции эндогенной интоксикации в комплексном лечении больных, одним из таких средств в наших исследованиях был энтеросгель.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, хроноритмы, синдром эндогенной интоксикации, молекулы средней массы, энтеросгель.

PECILIAR FEATURES OF CIRCADIAN INDICES ARRANGEMENTS OF ENDOGENOUS INTOXICATION IN BLOOD OF THE PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND THEIR CORRECTION BY MEANS OF ENTEROSGEL

L. V. Mikulets', O. I. Voloshin, B. P. Seniuk

Abstract. The authors investigated chronorhythms of indices of endogenic intoxication syndrome in the blood of the patients with rheumatoid arthritis (RA) during the period of exacerbation. An increase of the indices of the average weight molecules and their desynchronization, particularly at night-time was revealed. Biorhythms disturbances of the parameters under investigation were correlated with symptomatology (pain, stiffness). There was an increase in the number of molecules of the average weight during twenty-four hours before the rise of the clinical symptomatology, that could explain such indulating manifestations of pain in patients with RA. The revealed disturbances substantiate the need of chronoaspects correction of endogenous intoxication in a multimodelity treatment of the patients and enterosgel was one of such methods in our investigations.

Key words: rheumatoid arthritis, chronorhythms, endogenic intoxication syndrome, molecules of average weight, enterosgel.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2011. - Vol.10, №2 (36). - P.59-64.

Надійшла до редакції 24.05.2011

Рецензент – проф. О. І. Фєдієв

© Л. В. Микунець, О. І. Волошин, Б. П. Сениук, 2011

УДК 616.12-005.4 + 616.12-008.331.1]: 616.15 + 616.33

К. О. МіхалевБуковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

КАТЕХОЛАМІНЗВ'ЯЗУВАЛЬНА ФУНКЦІЯ ЕРИТРОЦИТІВ ТА ТОВЩИНА КОМПЛЕКСУ «ІНТИМА-МЕДІА» СОННИХ АРТЕРІЙ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ТА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ З РІЗНИМ СТУПЕНЕМ ЕНДОТЕЛІЙЗАЛЕЖНОЇ ВАЗОДИЛАТАЦІЇ

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, комплекс «інтима-медіа», еритроцит, ендотелій.

Резюме. У роботі наведені результати обстеження 35 хворих на артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця. Були проведені дуплексне сканування сонних артерій, функціональні проби на плечовій артерії та визначення параметрів катехоламінзв'язувальної функції еритроцитів (КАЗФЕ). Досліджувану когорту хворих було стратифіковано на кластери за рівнями ендотелійзалежної вазодилатації (ЕЗВД), КАЗФЕ та товщиною комплексу «інтима-медіа» (КІМ) сонних артерій. У цілому встановлена обернена залежність між ЕЗВД та КАЗФЕ, КАЗФЕ та товщиною КІМ правої загальної сонної (ЗСАп) і лівої зовнішньої сонної артерії (ЗовСАл). При цьому констеляція кластерів більш низьких значень ЕЗВД та КАЗФЕ асоціюється з більшою товщиною КІМ ЗСАп та ЗовСАл.

Вступ

Ендотеліальна дисфункція, виступаючи в ролі потужного патологічного предиктора при серцево-судинних захворюваннях, у т.ч. артеріальній гіпертензії (АГ) та ішемічній хворобі серця (ІХС), тільки частково пояснює розвиток та вираженість атеросклеротичного процесу в різних судинних басейнах [9]. Це пов'язано з тим, що атеросклероз є складною «сіткою» взаємодій численних патофізіологічних чинників, серед яких, окрім власне ендотеліальних, вагомий внесок здійснюють зміни функціонального стану еритроцитів, насамперед, їх мембрани [5, 8]. Властивості останньої характеризує ряд параметрів, серед яких важливе значення має зв'язування катехоламінів (КА) [1, 7].

Окрім аспекти взаємозв'язків компонентів артеріальної стінки, зокрема комплексу «інтима-медіа» (КІМ), з функціональними властивостями еритроцитів, особливо в умовах погіршення вазореактивних властивостей ендотелію, вивчені недостатньо, що і визначило мету нашого дослідження.

Мета дослідження

Дослідити динаміку та взаємозв'язки катехоламінзв'язувальної функції еритроцитів (КАЗФЕ) та товщини КІМ екстракраніальних артерій у хворих на АГ та ІХС в залежності від ступеня ендотелійзалежної вазодилатації (ЕЗВД).

Матеріал і методи

В аналітичному одномоментному дослідженні взяли участь 35 пацієнтів чоловічої статі з АГ (есенційною) та ІХС без клінічних ознак серцевої недостатності (СН) (І ФК [3]). Верифікація АГ, її ступеня та стадії, клінічних форм ІХС (стабільна стенокардія напруження II-III ФК, дифузний та постінфарктний кардіосклероз) здійснювались згідно з чинними рекомендаціями та стандартами [3]. Середній вік хворих склав 58 (51-61) років, стаж АГ – 9 (3-19) років. Обстежуваними підписаний формуляр інформованої згоди участі в дослідженні.

Дуплексне сканування екстракраніальних артерій (загальних, зовнішніх та внутрішніх сонних – ЗСА, ЗовСА та ВСА відповідно) проводили на ультразвуковому сканері «EnVisor» («Philips», США) за стандартними методиками з вимірюванням товщини КІМ. На тому ж обладнанні проводили функціональні проби на плечовій артерії: з реактивною гіперемією (визначення ЕЗВД та нітрогліцерину (ендотелійнезалежна вазодилатація (ЕНВД) [2, 4]. Приріст діаметра плечової артерії у пробі з реактивною гіперемією вважався достатнім, якщо досягав 10% від вихідного або більше. Середній рівень ЕЗВД у досліджуваних хворих склав 19,7 (11,7-26,2) %. Шести хворим (17%), в яких ступінь ЕЗВД був недостатнім (8,5 (6,2-9,5) %), для диференціації провідного механізму порушення дилатації була

проведена проба з 0,5 мг нітрогліцерину з наступним визначенням ступеня ЕНВД, який склав 24,7 (22,2-29,6) % і був задовільним [2].

По відношенню до медіани (Me) значення ЕЗВД досліджувану когорту пацієнтів було стратифіковано на дві групи: група 1 (ЕЗВД \geq Me, n = 17 (49%), середнє значення 26,2 (23,1-38,3) % та група 2 (ЕЗВД < Me, n = 18 (51%), середнє значення 11,7 (9,5-15,7) %. Групи порівняння були зіставними за віком (53 (50-60) та 59 (55-63) років відповідно) та частотами нозологічних форм (АГ – 47% та 28%, констеляція АГ та ІХС – 53% та 72% відповідно, $\chi^2 = 1,392$, число ступенів свободи df = 1, p = 0,238).

Кількісна оцінка КАЗФЕ за умов цитохімічного визначення за стандартною методикою [1] проводилася за морфометричними критеріями розрахунку абсолютного значення величини КАЗФЕ (у.о.) та середньої кількості КА на один еритроцит (КАЗФ/Е, у.о.).

У дослідження не включались пацієнти з ознаками СН, анемічного синдрому, а також ті, яким було неможливо виконати протокол функціональних проб на плечовій артерії.

Статистичну обробку матеріалу проводили за допомогою програмних пакетів Statistica v. 8.0 (StatSoft Inc., USA) та SPSS v. 17.0 (SPSS Inc., USA). Порівняння абсолютної та відносної частот номінальних та порядкових ознак проводили за таблицями спряження (кростабуляції) з оцінкою критерію χ^2 Пірсона, а у випадках його математичної нестійкості – за таблицями формату «2x2» та оцінкою значущості точного критерію Фішера. При порівнянні кількісних ознак використовували непараметричний дисперсійний аналіз. Центральна тенденція та варіація показників позначались як Me (Q_{25} - Q_{75}), де Me – медіана, Q_{25} та Q_{75} – верхній та нижній квартилі відповідно. Визначення кореляційних зв'язків (r) проводилось за методом кореляційного аналізу Спірмена. Рівень статистичної значущості при порівнянні двох незалежних вибірок для коефіцієнту кореляції був p < 0,05. При порівнянні чотирьох незалежних вибірок застосовувалась поправка Бонферроні і рівень статистичної значущості був p < 0,0125.

Обговорення результатів дослідження

Параметри КАЗФЕ (КАЗФЕ, КАЗФ/Е) були статистично значуще вищими за менших значень ЕЗВД: 213,7 (187,9-273,8) та 308,5 (221,0-340,7), 1,03 (0,77-1,24) та 2,08 (1,03-2,75) у групах 1 і 2 відповідно (p < 0,05). Ця залежність також проявлялась негативним кореляційним зв'язком КАЗФЕ та КАЗФ/Е з величиною приросту діаметра плечової артерії у пробі з реактивною гіперемією (r = - 0,45, p = 0,008 та r = - 0,53, p = 0,001 відповідно). Статистично значущої різниці товщини КІМ сонних артерій в групах з різним ступенем ЕЗВД виявлено не було.

Для виявлення сформульованих у меті взаємозв'язків досліджувану когорту пацієнтів було стратифіковано на два кластери за величиною КАЗФ/Е: кластер_{КА1} (2,10 (1,58-2,75) у.о., n = 18) та кластер_{КА2} (0,77 (0,58-1,03) у.о., n = 17). Виходячи з цього, структура груп за рівнем ЕЗВД виглядала наступним чином: група 1 - кластер_{КА1} 6/17, кластер_{КА2} 11/17; група 2 - кластер_{КА1} 12/18, кластер_{КА2} 16/18 ($\chi^2 = 3,445$, число ступенів свободи df = 1, p = 0,063).

Незважаючи на відсутність значущих кореляцій ЕЗВД з досліджуваними параметрами ремоделювання сонних артерій, між товщиною КІМ лівої ЗСА, правої ЗовСА та значеннями КАДФ/Е спостерігалась зворотна залежність (табл. 1).

При цьому КАЗФ/Е статистично значуще корелювала з товщиною КІМ ЗСАл (r = - 0,41, p = 0,02), ЗовСАп (r = - 0,53, p = 0,002) та ЗовСАл (r = - 0,39, p = 0,03).

Таким чином, були виявлені взаємозв'язки функції депонування КА еритроцитами з величиною ЕЗВД та товщиною КІМ сонних артерій за відсутності значущих кореляцій між останніми. Тому для комплексної оцінки впливу ступеня ЕЗВД та КАЗФЕ на товщину КІМ сонних артерій досліджувану когорту пацієнтів було стратифіковано на чотири комбінованих кластери (КК): КК₁ (констеляція групи 1 (ЕЗВД \geq Me) та кластеру_{КА1} (n = 6), КК₂ (констеляція групи 1 (ЕЗВД \geq Me) та кластеру_{КА2} (n = 11), КК₃ (констеляція групи 2 (ЕЗВД < Me) та кластеру_{КА1} (n = 12) та КК₄ (констеляція групи 2 (ЕЗВД < Me) та кластеру_{КА2} (n = 6).

Значення товщини КІМ сонних артерій серед КК наведені у табл. 2.

Таким чином, спектр КК характеризувався статистично значуще більш високою товщиною КІМ ЗСАл (в 1,3-1,6 рази) та тенденцією до більших значень КІМ ЗовСАп (p = 0,019) у КК₄ порівняно з КК₃.

Враховуючи неоднозначність динаміки КІМ зазначених артерій у процесі дисперсійного аналізу, та для частотного аналізу вказаних вище КК досліджувану когорту пацієнтів було стратифіковано на дві групи по відношенню до Me товщин КІМ ЗСАл та ЗовСАп: група 1' (КІМ ЗСАл 0,81 (0,71-0,92) мм, ЗовСАп 0,71 (0,50-0,71) мм, n = 16) та група 2' (КІМ ЗСАл 1,25 (1,15-1,42) мм, ЗовСАп 0,85 (0,66-1,06) мм, n = 19).

Частоти комбінованих кластерів у групах з різною товщиною КІМ ЗСАл та ЗовСАп наведені у табл. 3.

Таким чином, група 2' характеризувались, в першу чергу, меншою частотою КК₃ порівняно з групою 1'. При цьому всі пацієнти КК₄ належали до групи більш високих значень КІМ досліджуваних артерій.

Отримані результати висвітлюють окремі аспекти взаємозв'язків функціональних властивостей еритроцитів, ендотелію та ремоделювання

Таблиця 1

Товщина комплексу «інтима-медіа» екстракраніальних артерій у кластерах за величиною депонування катехоламінів на один еритроцит, Ме (Q₂₅-Q₇₅)

Ознаки	Кластер _{КА1} n = 18	Кластер _{КА2} n = 17
КІМ ЗСАп, мм	0,84 (0,71-1,13)	1,06 (0,71-1,18)
КІМ ЗСАл, мм	0,90 (0,79-1,07)	1,16 (1,03-1,40)*
КІМ ЗовСАп, мм	0,60 (0,57-0,71)	0,82 (0,71-0,98)*
КІМ ЗовСАл, мм	0,76 (0,57-0,86)	0,82 (0,78-1,06)
КІМ ВСАп, мм	1,30 (1,17-1,40)	1,24 (1,09-1,40)
КІМ ВСАл, мм	1,20 (0,96-1,42)	1,07 (0,99-1,24)

Примітка. КІМ – комплекс «інтима-медіа»; ЗСАп, ЗСАл – права і ліва загальні сонні артерії; ЗовСАп, ЗовСАл – права і ліва зовнішні сонні артерії; ВСАп, ВСАл – права і ліва внутрішні сонні артерії.

* p < 0,05 – статистично значуща різниця між кластерами

Таблиця 2

Товщина комплексу «інтима-медіа» екстракраніальних артерій у комбінованих кластерах, Ме (Q₂₅-Q₇₅)

Ознаки	КК ₁ n = 6	КК ₂ n = 11	КК ₃ n = 12	КК ₄ n = 6
КІМ ЗСАп, мм	0,88 (0,79-0,94)	0,98 (0,71-1,18)	0,80 (0,70-1,18)	1,11 (1,06-1,25)
КІМ ЗСАл, мм	1,00 (0,79-1,19)	1,11 (0,82-1,16)	0,89 (0,73-0,99)	1,42 (1,40-1,50)*
КІМ ЗовСАп, мм	0,69 (0,58-0,89)	0,80 (0,71-0,98)	0,59 (0,56-0,71)	0,93 (0,71-1,21)
КІМ ЗовСАл, мм	0,67 (0,55-0,89)	0,95 (0,78-1,06)	0,76 (0,59-0,82)	0,82 (0,71-0,99)
КІМ ВСАп, мм	1,45 (1,28-1,64)	1,24 (1,05-1,26)	1,23 (1,16-1,30)	1,24 (1,24-1,42)
КІМ ВСАл, мм	1,20 (0,96-1,44)	1,06 (0,98-1,24)	1,25 (1,00-1,33)	1,15 (1,07-1,59)

Примітка. * p = 0,009 – статистично значуща різниця між КК₄ та КК₃

Таблиця 3

Частоти комбінованих кластерів у групах порівняння за товщиною комплексу «інтима-медіа» лівої загальної та правої зовнішньої сонних артерій

Констеляція	Параметри	КДТН ЛШ		ВСЬОГО
		Група 1'	Група 2'	
КК ₁	Абсолютна частота	3	3	6
	Очікувана абсолютна частота	2,7	3,3	6,0
	% у групі (відносна частота)	18,8%	15,8%	17,1%
КК ₂	Абсолютна частота	4	7	11
	Очікувана абсолютна частота	5,0	6,0	11,0
	% у групі (відносна частота)	25,0%	36,8%	31,4%
КК ₃	Абсолютна частота	9	3	12
	Очікувана абсолютна частота	5,5	6,5	12,0
	% у групі (відносна частота)	56,3%	15,8%	34,3%
КК ₄	Абсолютна частота	0	6	6
	Очікувана абсолютна частота	2,7	3,3	6,0
	% у групі (відносна частота)	0,0%	31,6%	17,1%
ВСЬОГО	Абс. Частота	16	19	35
	Очікувана абс. Частота	16,0	19,0	35,0
	% серед всіх груп	45,7%	54,3%	100,0%

Примітка. Критерій $\chi^2 = 9,623$, число ступенів свободи $df = 3$, $p = 0,022$. 4 комірки таблиці (50%) мають очікувану частоту нижче 5. При проведенні трансформації таблиці у формат «2x2» значення точного критерію Фішера значуще ($p < 0,05$)

сонних артерій у вигляді зміни товщини КІМ у хворих на АГ та ІХС. У даному контексті еритроцити через здатність транспортувати КА шляхом комплексування з мембраною можна розглядати як

один з модуляторів структурно-функціонального стану артеріальної стінки при реалізації адаптивних реакцій в умовах дії факторів ризику розвитку атеросклерозу та його ускладнень [6, 10].

Висновки

1. У хворих на артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця без ознак серцевої недостатності в цілому спостерігається обернено пропорційна динаміка катехоламінзв'язувальної функції еритроцитів та ступеня ендотеліозалежної вазодилатації.

2. Зменшення величини катехоламінзв'язувальної функції на один еритроцит у хворих на артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця з різним ступенем ендотеліозалежної вазодилатації в цілому асоціюється зі зростанням товщини комплексу «інтима-медіа» лівої загальної та правої зовнішньої сонних артерій відповідно.

3. Групи хворих на артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця за ступенем ендотеліозалежної вазодилатації гетерогенні за кластерами щодо величини катехоламінзв'язувальної функції. При цьому останні характеризуються гетерогенністю як за рівнем ендотеліозалежної вазодилатації, так і за товщиною комплексу «інтима-медіа» лівої загальної та правої зовнішньої сонних артерій.

4. Констеляція кластерів більш низьких значень ендотеліозалежної вазодилатації та катехоламінзв'язувальної функції на один еритроцит у хворих на артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця асоціюється з більшою товщиною комплексу «інтима-медіа» лівої загальної та правої зовнішньої сонних артерій.

Перспективи подальших досліджень

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні особливостей взаємозв'язків показників функціонального стану еритроцитів та ендотелію в залежності від ступеня вираженості атеросклеротичного процесу на різних етапах серцево-судинного континууму.

Література. 1. *Еритроцит* при захворюваннях внутрішніх органів: патогенетична роль морфофункціональних змін, діагностичне та прогностичне значення, шляхи корекції / Коломоєць М.Ю., Шаплавський М.В., Мардар Г.Г., Чурсіна Т.Я.; За ред. проф. М.Ю. Коломоєця. – Чернівці: Буковинська державна медична академія, 1998. – 240 с. 2. *Лелюк В.Г.* Ультразвукова ангиология / В.Г. Лелюк, С.Э. Лелюк. – М.: Реал Тайм, 2007. – 416 с. 3. *Серцево-судинні захворювання*. Класифікація, стандарти діагностики та лікування кардіологічних хворих / За редакцією проф. В. М. Коваленка, проф. М. І. Лутая, проф. Ю. М. Сіренка. – К., 2010. – 96 с. 4. *Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline* / Thijssen D., Black M., Pyke K. [et al.] // *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*. – 2011. - Vol. 300. – P. 2-12. 5. *From endothelial dysfunction to atherosclerosis* / Sitia S., Tomasoni L., Atzeni F. [et al.] // *Autoimmunity Reviews*. - Vol. 9. – 2010. – P. 830-834. 6. *Microparticles: Key protagonists in cardiovascular disorders* / Amabile N., Rautou P.-E., Tedgui A., Boulanger C. // *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. – 2010. – Vol. 36. – P. 907-916. 7. *Panin L.* Interaction mechanism of cortisol and catecholamines with structural components of erythrocyte membranes / L. Panin, P. Mokrushnikov, V. Kunitsyn // *The*

Journal of Physical Chemistry. – 2010. - Vol. 114. – P. 9462-9473. 8. *Pathways leading to atherosclerosis: a structural equation modeling approach in young adults* / Kerkhof G., Duivenvoorden H., Leunissen R., Hokken-Koelega A. // *Hypertension*. – 2011. – Vol. 57. – P. 255-260. 9. *The association between the metabolic syndrome and peripheral, but not coronary, artery disease is partly mediated by endothelial dysfunction: the CODAM study* / Jacobs M., van Greevenbroek M., van der Kallen C. [et al.] // *European Journal of Clinical Investigation*. – 2011. - Vol. 41 – P. 167-175. 10. *The role of red blood cells in the progression and instability of atherosclerotic plaque* / Tziakas D., Chalikias G., Stakos D., Boudoulas H. // *International Journal of Cardiology*. – 2010. – Vol. 142. – P. 2-7.

КАТЕХОЛАМИНСВЯЗЫВАЮЩАЯ ФУНКЦИЯ ЭРИТРОЦИТОВ И ТОЛЩИНА КОМПЛЕКСА «ИНТИМА-МЕДИА» СОННЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С РАЗНОЙ СТЕПЕНЬЮ ЭНДОТЕЛИОЗАВИСИМОЙ ВАЗОДИЛАТАЦИИ

К.А. Михалев

Резюме. В работе приведены результаты обследования 35 больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. Были проведены дуплексное сканирование сонных артерий, функциональные пробы на плечевой артерии и определение параметров катехоламинсвязывающей функции эритроцитов (КАСФЭ). Исследуемая когорта больных была стратифицирована на кластеры по уровням эндотелиозависимой вазодилатации (ЭЗВД), КАСФЭ и толщины комплекса «интима-медиа» (КИМ) сонных артерий. В целом установлено обратная зависимость между ЭЗВД и КАСФЭ, КАСФЭ и толщиной КИМ правой общей сонной (ОСАп) и левой наружной сонной артерий (НСАл). При этом констеляция кластеров более низких значений ЭЗВД и КАСФЭ ассоциируется с большей толщиной КИМ ОСАп и НСАл.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, комплекс «интима-медиа», эритроцит, эндотелий.

CATECHOLAMINE-BINDING FUNCTION OF ERYTHROCYTES AND CAROTID "INTIMA-MEDIA" COMPLEX THICKNESS IN PATIENTS WITH HYPERTENSION AND CORONARY HEART DISEASE WITH DIFFERENT DEGREES OF ENDOTHELIUM-DEPENDENT VASODILATION

К. О. Mikhailiev

Abstract. The results of examination of 35 patients with arterial hypertension and coronary heart disease were adduced in the article. Duplex scanning of carotid arteries, functional tests on brachial artery and measuring of catecholamine-binding function of erythrocytes (CABFE) were carried out. Cohort of patients under investigation was stratified into clusters by levels of endothelium-dependent vasodilation (EDVD), CABFE and carotid "intima-media" complex (CIM) thickness. In general, there was observed inverse relationship between EDVD and CABFE, CABFE and right common carotid (CCAr) and left external carotid arteries (ECAI) CIM thickness. Constellation of clusters of lower values of EDVD and CABFE is associated with greater CCAr and ECAI CIM thickness.

Key words: hypertension, coronary heart disease, "intima-media" complex, erythrocyte, endothelium.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2011. - Vol.10, №2 (36).-P.65-68.

Надійшла до редакції 24.05.2011

Рецензент – проф. М. В. Шаплавський

© К.О. Михалев, 2011

М. М. ОросУжгородський національний
університет**ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА
ІНДУКОВАНОГО ПРОТИЕПІЛЕПТИЧНИМИ
ПРЕПАРАТАМИ ОСТЕОПОРОЗУ
У ХВОРИХ НА ЕПІЛЕПСІЮ****Ключові слова:** епілепсія, остеопороз, протиепілептичні препарати.**Резюме.** Наше дослідження довело, що остеопороз може бути індукований протиепілептичними препаратами і суттєво знижує якість життя хворих на епілепсію. Оскільки застосування антиконвульсантів при епілепсії тривале (часто протягом декількох років) або довічне, то профілактичне лікування остеопорозу у хворих на епілепсію є необхідним та ефективним методом продовження та покращання життя цих пацієнтів. Використання препаратів кальцію та вітаміну D, як профілактичного лікування – достовірно ($p < 0,05$) знижує частоту остеопорозу у хворих на епілепсію.**Вступ**

Епілепсія є чинником ризику розвитку остеопорозу, в основному за рахунок протиепілептичних препаратів, оскільки механізм дії багатьох із них призводить до зниження щільності кісткової тканини. Це підтверджено одним із найбільших досліджень у даній галузі, які провели Н. Джете, доктор медицини, магістр з Університету Калгарі, Передгірна лікарня Альберта, Канада та її колеги. Вони вивчили медичні звіти про 15792 особи, які зазнали нетравматичних переломів у період із квітня 1996 року по березень 2004 року. По кожному випадку проведено детальне дослідження адекватності лікування та причини виникнення перелому [1]. Проаналізовано медичну документацію пацієнтів, що приймали різні комбінації моно- та полі терапії препаратами: карбамазепін, клоназепам, етосуксимід, габапентин, фенобарбітал, фенітоїн та вальпроєва кислота. За даними дослідників імовірність переломів була найвищою для осіб, які приймають фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал, габапентин і клоназепам. Отримані при тестуванні результати аналогічні як при використанні протиепілептичних препаратів (ПЕП) у монотерапії, так і в політерапії (осіб, які приймають кілька протиепілептичних препаратів). Дія всіх протиепілептичних препаратів, що застосовуються в монотерапії, пов'язана зі значним збільшенням ризику переломів, за винятком вальпроєвої кислоти та фенобарбіталу [2]. Вищенаведену інформацію підтверджують і результати дослідження, представлені фахівцями з University of Wisconsin на щорічному 59-му за-

сіданні Товариства епілептологів США, які свідчать про те, що в дітей, які страждають на епілепсію і отримують стандартну терапію, спостерігаються явища остеопенії, що призводить до збільшення ризику переломів кісток вже в юному віці.

У своїй доповіді керівник дослідження професор Raj D. Sheth зазначив, що остеопенія і патологічні переломи характерні для осіб старшого віку, які страждають на епілепсію. Проте залишається неясним, чи пов'язані ці явища із самим захворюванням, його лікуванням або зумовлені віковими змінами кісткової тканини? Оскільки епілептичні напади нерідко супроводжуються падіннями, у таких пацієнтів частота переломів збільшується в три рази. У ході дослідження вчені визначали щільність кісткової тканини у 34 пацієнтів з епілепсією віком від 8 до 18 років і в здорових осіб того ж віку (контрольна група). Споживання кальцію, фізична активність, співвідношення статей і маса тіла майже однакові в обох групах. Більшість хворих на епілепсію отримували стандартне лікування вальпроатом і карбамазепіном. Виявилося, що в пацієнтів, які отримували стандартне лікування, індекс щільності кісткової тканини значно менший (-0.31), ніж у здорових осіб (+0.71). Результати досліджень, на думку авторів, підтверджують, що епілепсія і лікарські засоби, які застосовуються для її лікування, є основними чинниками, що знижують мінеральну щільність кісток і прискорюють їх руйнування. Отже, прийом ПЕП вимагає корекції кісткового метаболізму та мінерального обміну, для профілактики остеопорозу та його ускладнень [5].

Мета дослідження

Вивчити особливості ПЕП – індукованого остеопорозу у хворих на епілепсію та встановити ефективність його профілактики.

Матеріал і методи

Обстежено 120 хворих на епілепсію, які більше трьох років приймали ПЕП. Середній вік обстежуваних осіб $29 \pm 0,6$ року. Група досліджуваних пацієнтів складалася зі 120 осіб, з них 51 жінка та 69 чоловіків.

Основним проявом остеопорозу в пацієнтів є переломи хребців, дистальної третини передпліччя і шийки стегнової кістки (див. рис. 1, 2, 3). ПЕП-індукована остеопатія призводить до порушення геометрії стегнових кісток і зниження мінеральної щільності кістки, значно підвищує ризик переломів стегна, особливо в жінок старшої вікової групи (старше 50 років) [3].

Таким чином, при лікуванні жінок, які страждають на епілепсію, у повсякденній клінічній практиці слід пам'ятати про високий ризик ПЕП-індукованої остеопатії, своєчасно діагностувати цей ятрогенний патологічний стан, за необхідності – вчасно скоригувати протисудомну терапію і провести комплекс заходів, що зменшують вираженість ПЕП -індукованого остеопорозу.

Переломи тіл хребців часто супроводжувалися больовим синдромом і викликали зниження працездатності. Більше 50% пацієнтів стають інвалідами і потребують постійного догляду. Залежно від рентгенологічної картини остеопороз хребта поділяють на легкий, помірний та тяжкий ступені (рис. 4).

Ризик перелому в майбутньому зростає в п'ять разів у тих пацієнтів, в яких вже були мінімальні травматичні переломи. Ризик перелому у хворих на епілепсію залежить не тільки від маси кісток і сили удару, але і від ризику падінь. Найбільш очевидними заходами з профілактики переломів у хворих на епілепсію є: 1) оптимальний контроль епілептичних нападів із мінімізацією числа падінь і тоніко-клонічних нападів, що є безпосередньою причиною переломів кісток скелета; 2) запобігання ПЕП-індукованим запамороченням, атаксії, порушенням зору та когнітивної дисфункції, які вносять свій внесок у збільшення числа падінь, 3) санітарно-просвітницька робота з населенням із метою роз'яснення порядку надання першої допомоги особам із генералізованими тоніко-клонічними нападами; 4) профілактика і терапія ПЕП-індукованої остеопатії (остеопорозу, остеомалаяції). Заходи щодо профілактики і терапії ПЕП-індукованої остеопатії умовно можна розділити на кілька етапів: 1) облік ризику роз-

витку ПЕП-індукованої остеопатії при виборі препаратів першої лінії на початку терапії епілепсії з урахуванням преморбідного фону; 2) моніторингу стану кісткової щільності на фоні терапії епілепсії, особливо ензиміндукуючими ПЕП (рентгенівська та ультразвукова денситометрія повинна проводитися перед початком терапії, що забезпечить можливість порівняння стану щільності кістки в динаміці); 3) профілактичне призначення препаратів кальцію (карбонат кальцію, глюконат кальцію, хлорид кальцію, цитрат кальцію) і вітаміну D (ергокальциферол, холекальциферол, дигідротахістерол, альфакальцидол, кальцитріол) всім пацієнтам, які отримують ПЕП, особливо ензиміндукуючі препарати (барбітурати, фенітоїн, примідон) і вальпроати (табл. 2); 4) якщо за даними денситометрії виявлено ознаки остеопенії, доцільно додаткове призначення біфосфонатів (алендронат, рisedронат) та інгібіторів кісткової резорбції, стронцію, гормонозамісної терапії (кальцитонін), іноді призначаються селективні модулятори естрогенових рецепторів (selective estrogen receptor modulators – SERMs), які не мають довгострокових негативних ефектів, характерних для класичних естроген- та прогестеронвмісних препаратів, але позитивно впливають на стан кісток (ралоксефен) [4].

Для встановлення ефективності вищенаведених заходів профілактики всім пацієнтам досліджуваної групи проведено ультразвукову денситометрію для визначення щільності кісткової тканини за допомогою ультразвукового денситометра SONOSOT -2000 до призначення препаратів кальцію, вітаміну D, та повторно проведено денситометрію через один рік після профілактичного лікування.

Обговорення результатів дослідження

За допомогою ультразвукової денситометрії встановлено три стани кісткової тканини в обстежуваних пацієнтів: норма, остеопороз та остеопенія. Кожен стан мав свої кількісні критерії щільності кісткової тканини, що визначалися рівнем мінералізації кістки – BQI та коефіцієнтом щільності кісткової тканини T-Score, також, для більш детальної характеристики стану кісткової тканини в деяких випадках визначали коефіцієнти SO, BUA та Z-Score. Рівень коефіцієнта T-Score – більше -1.0 свідчив про нормальну щільність кістки, коефіцієнт T-Score в межах від -1.0 до -2.5 свідчив про остеопенію в даного пацієнта, а показники коефіцієнта T-Score вище -2,5 – свідчили про явище остеопорозу у досліджуваного хворого. У кожного конкретного хворого (див. рис. 5), а також у групі обстежуваних загалом,



Рис. 1. Хворий Ф., 43 роки. Патологічний компресійний перелом хребця, приймає дифенін 19 років.



Рис. 2. Хвора В., 47 років. Патологічний перелом стегна, приймає карбамазепін 18 років



Рис. 3. Хворий С., 42 роки. Патологічний перелом передпліччя, тривалість прийому бензоналу 21 рік, разом із карбамазепіном – 17 років

(рис. 6) ми провели порівняння даних денситометрії до та після лікування.

Аналізуючи параметри рисунка 6, можна стверджувати, що через рік профілактичного лікування кальцієм та вітаміном D у досліджуваній групі на 15% зросла кількість пацієнтів із нормальною щільністю кісткової тканини та зменшилася кількість пацієнтів із остеопенією та остеопрозом відповідно на 9% та 6%.

У таблиці наводимо дози препаратів кальцію та вітаміну D, які рекомендовані провідними епілептологами та використовувалися нами, відповідно до віку пацієнтів.

Треба зазначити, що в пацієнтів літнього віку питання про застосування гормональної замісної терапії повинно вирішуватися індивідуально. Слід пам'ятати, що гормонозамісна терапія в жінок, які страждають на епілепсію, може підви-

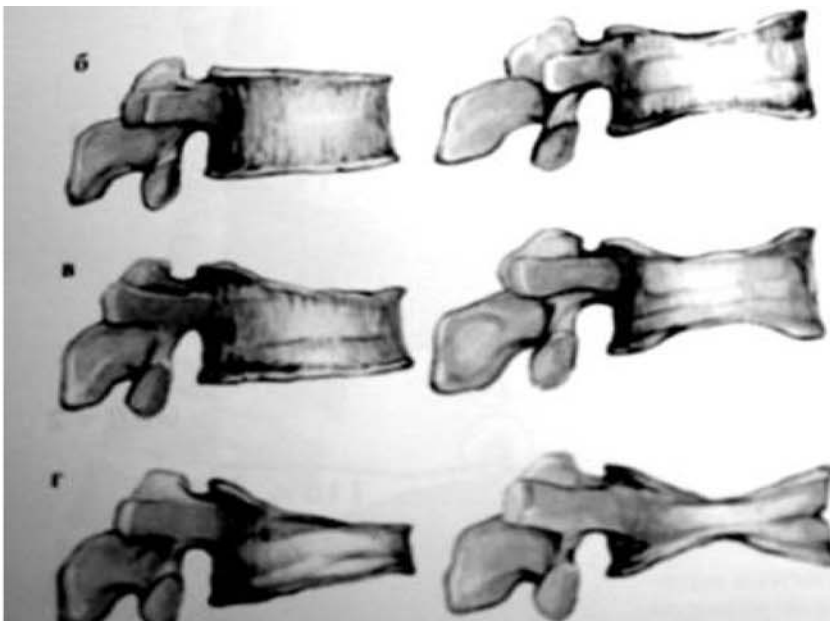


Рис. 4. Рентгенологічна оцінка вираженості остеопорозу хребта (б – легкий, в – помірний, г – тяжкий)

Зріст.....155.0 Cm	Вага.....53.0 Kg
Етнічна належністьЄвропейський	Є Менопауза або ні.....
Розмір Ноги.....36 mm	Опора Ноги.....2
Кількість вимірювань.....3	Дата реєстрації.....2009-07-12

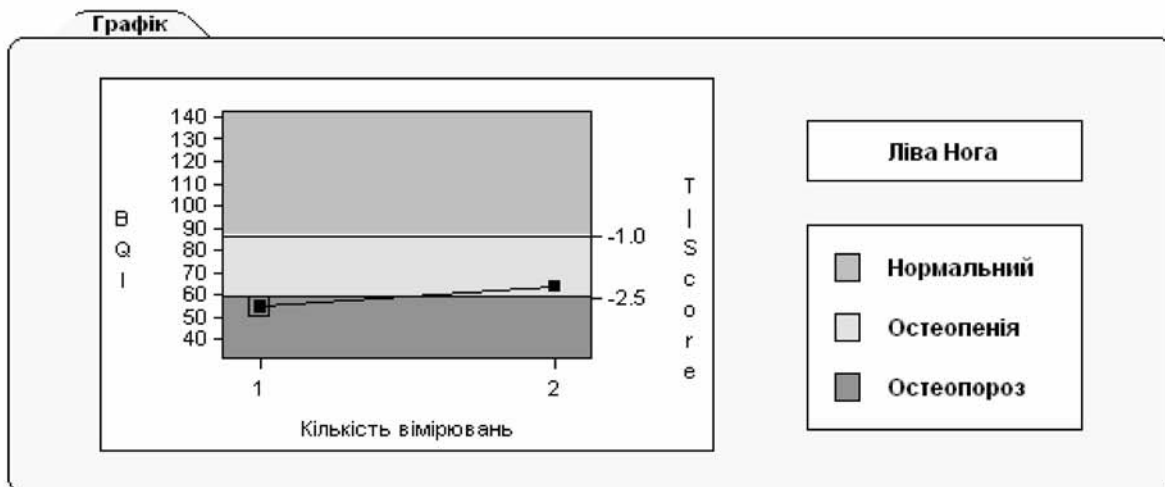


Рис. 5. Порівняння даних денситометрії до та після профілактичного лікування у хворій Б. (35 років), тривалість прийому карбамазепіну 21 рік

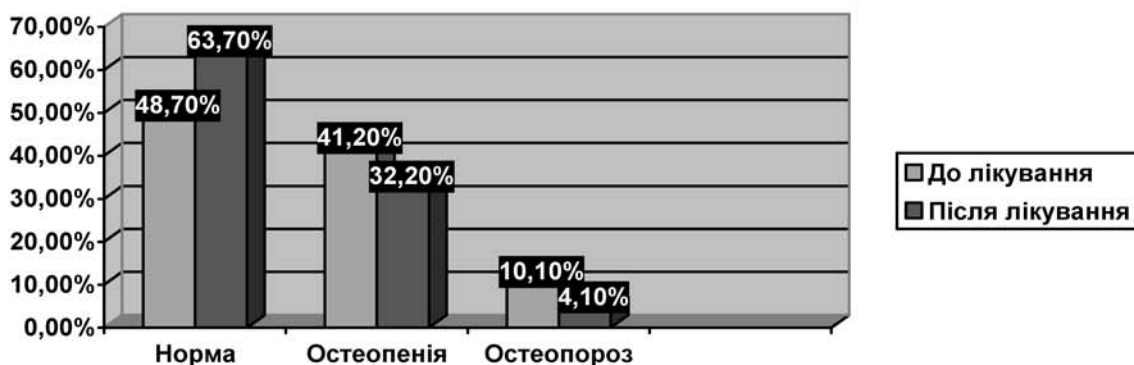


Рис. 6. Порівняння стану кісткової тканини у хворих на епілепсію до та після профілактичного лікування

Дози препаратів кальцію та вітаміну D для профілактичного лікування остеопорозу
(Наведено за даними Шнайдер Н.А.)

Вікові та фізіологічні періоди	Щоденна доза
Кальцій	
Діти до 6 місяців	400 мг
Діти від 6 міс. до 1 року	600 мг
Діти від 1 до 5 років	800 мг
Діти від 5 до 10 років	800-1200 мг
Юнаки та дівчата від 11 до 24 років	1200-1500мг
Чоловіки від 25 до 65 років	1000 мг
Чоловіки старші 65 років	1500мг
Жінки 25-50 років	1000 мг
Жінки старші 50 років (постменопауза), що приймають естерогени	1000 мг
Жінки старші 65 років	1500 мг
Вагітні та матері-годувальниці	1200-1500мг
Вітамін D	
Чоловіки та жінки будь-якого віку	400 МО

щувати частоту судомних нападів. Крім того, гормонозамісна терапія в літніх людей підвищує ризик розвитку раку, кардіоваскулярних захворювань і венозних тромбозів.

Синтез вітаміну D шкірою змінюється залежно від рівня інсоляції, залежить від сезону і регіону проживання людини. У регіонах із низьким рівнем інсоляції та джерел екзогенного вітаміну D дуже важливо підтримувати адекватну щоденну дозу вітаміну, розраховану для здорової популяції, особливо в разі тривалого прийому ПЕП, коли в пацієнтів потреба в цьому вітаміні велика. Виходячи з клінічної ситуації, доза вітаміну D може варіювати від 400 до 4000 МО на день. Таким чином, низьке надходження кальцію з їжею і дефіцит вітаміну D створюють ситуацію, коли підтримання нормального рівня кальцію в плазмі крові можливе тільки за рахунок його посиленої мобілізації з кісткової тканини. Це слід враховувати при підборі дози пероральних препаратів кальцію хворим на епілепсію, які довго отримують фенітоїн. Однак для більшості ПЕП цей механізм розвитку остеопорозу не описаний.

Кальцитонін може бути ефективним препаратом для лікування пацієнтів з ПЕП-індукованою остеопатією, оскільки він інгібує остеокласт-залежну резорбцію кісткової тканини. При постменопаузальному остеопорозі також рекомендується призначення кальцитоніну в дозі 100 МО (парентерально), а при досягненні ефекту – 50-100 МО парентерально або 100-200 МО через день у вигляді інтраназального аерозолу. Застосування кальцитоніну в дозі 200 МО на день знижує ризик розвитку переломів хребта в жінок із дисгормональним остеопорозом (у постменопаузі), істотно не впливаючи на частоту переломів кісток кінцівок.

Хворим на епілепсію, які довго приймають фенітоїн, рекомендується призначення вітаміну К у дозі 20 мг / кг на добу. Крім того, хворим на ПЕП-індукований остеопороз рекомендується виключити інші чинники ризику, включаючи прийом алкоголю, кави і куріння. У профілактиці остеопорозу також важливу роль відіграє раціональне харчування, виключення незбалансованих дієт і голодування. Необхідно підкреслити важливість регулярних фізичних вправ із помірним навантаженням для оптимізації максимальної кісткової маси. Фізичні навантаження є природним фактором, що регулює кісткове ремоделювання.

При встановленні ПЕП-індукованого остеопорозу терапія підбирається для кожного хворого індивідуально. Вона повинна не тільки впливати на кісткове ремоделювання, а й усувати клінічні прояви хвороби (біль, депресія), що часто трапляються у хворих на епілепсію.

Висновок

Остеопороз може бути індукований протиепілептичною терапією і суттєво знижує якість життя хворих на епілепсію. Оскільки застосування антиконвульсантів при епілепсії тривале (часто протягом декількох років) або довічне, то профілактичне лікування остеопорозу у хворих на епілепсію є необхідним та ефективним методом продовження та покращання життя цих пацієнтів.

Пропонується проводити профілактичне лікування остеопорозу у всіх хворих на епілепсію, що приймають протиепілептичну терапію більш ніж три роки.

Перспективи подальших досліджень

Перспективи подальших досліджень вбачаються у вивченні ефективності профілактичних

засобів лікування остеопорозу залежно від віку хворих, давності епілепсії та здійснюваної антиконвульсантичної терапії, статі пацієнтів, супутніх захворювань.

Література. 1. *Association of Antiepileptic Drugs With Nontraumatic Fractures: A Population-Based Analysis* / N. Jette, L. M. Lix, C. J. Metge [et al.] // *Archives of Neurology*. – 2011. – V. 68 (1). – P. 107. 2. *Anti-epileptic drugs associated with increased risk of fracture in older adults* / N. Jette [et al.] // *ScienceDaily*. – 2011. – Feb. 28 – P. 4. 3. *Bone mineral density in institutionalised patients with refractory epilepsy* / Josephine Swanton, Robert Simister, Daniel Altmann [et al.] // *Seizure*. – 2007. – V. 16, Issue 6. – P. 538-541. 4. *The effect of anti epileptic drug therapy on serum 25-hydroxyvitamin D and parameters of calcium and bone metabolism—A longitudinal study* / Bindu Menon, C. V. Harinarayan // *Original Research Article Seizure*. – 2010. – V. 19, Is. 3. – P. 153-158. 5. *www.docguide.com* <http://www.medicusamicus.com/index.php?action=1x858-8c-14mx1>. 6. *Epilepsy, antiepileptic drugs and premature osteoporosis* / K. Beerhorst, M. de Krom, F. Tan [et al.] // *Epilepsia*. – 2010. – V. 51(Suppl. 4). – P. 391.

**ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА
ИНДУЦИРОВАННОГО
ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ
ОСТЕОПОРОЗА У БОЛЬНЫХ С ЭПИЛЕПСИЕЙ**

М. М. Орос

Резюме. Наше исследование доказало, что остеопороз может быть индуцирован противозипилептическими препаратами и существенно снижает качество жизни больных

эпилепсией. Поскольку применение антиконвульсантов при эпилепсии длительное (часто в течение нескольких лет) или пожизненное, то профилактическое лечение остеопороза у больных эпилепсией является необходимым и эффективным методом продолжения и улучшения жизни этих пациентов. Использование препаратов кальция и витамина D, как профилактического лечения - достоверно ($p < 0,05$) снижает частоту остеопороза у больных эпилепсией.

Ключевые слова: эпилепсия, остеопороз, противозипилептические препараты.

**TREATMENT AND PREVENTION OF AEDS -
INDUCED OSTEOPOROSIS IN PATIENTS WITH
EPILEPSY**

M. M. Oros

Abstract. Our study has shown that osteoporosis can be induced by antiepileptic drugs (AEDs) and it significantly decreases the quality of life of patients with epilepsy. And, since the use of anticonvulsants in epilepsy is prolonged (often over several years) or life-long prophylactic treatment of osteoporosis in patients with epilepsy is a necessary and effective method for prolonging and improving the lives of these patients. The use of calcium preparations and vitamin D, as a preventive treatment - significantly ($p < 0,05$) reduces the frequency of osteoporosis in patients with epilepsy.

Key words: epilepsy, osteoporosis, antiepileptic drugs.

National University (Uzhhorod)

Clin. and experim. pathol. - 2011. - Vol. 10, №2 (36). - P. 69-74.

Надійшла до редакції 24.05.2011

Рецензент – проф. О. І. Волошин

© М. М. Орос, 2011

УДК 616.146-006-073:615.849.19:616.146-076

А. П. Пересунько
Бозан Адель Бакко
*А. Г. Ушенко**

Буковинский государственный
 медицинский университет,
 г. Черновцы
 * - Черновицкий Национальный
 университет им. Ю. Федьковича,
 г. Черновцы

ЛАЗЕРНЫЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ ПРИ БИОПСИИ ЭНДОЦЕРВИКСА

Ключевые слова: эндоцервикс, доброкачественные и злокачественные процессы эндометрия, лазерная поляриметрия.

Резюме. В работе представлены новые критерии дифференциальной диагностики патологических состояний эндометрия при помощи экспериментально разработанного и клинически апробированного биофизического метода лазерной поляриметрии гистологических препаратов стенки цервикального канала. Сделан вывод, что этот метод адекватно отражает процессы малигнизации эндометрия, что открывает новые подходы к дифференциальной диагностике патологических состояний эндометрия.

Вступление

Патологические состояния эндометрия являются наиболее часто выявляемой гинекологической патологией [3,5,6]. При выборе метода лечения больных с патологией эндометрия прежде всего необходимо уточнить локализацию процесса, его гистологическую структуру [2,4].

На этапе уточняющей диагностики фоновых и предраковых состояний эндометрия применяют ряд методов обследования - общеклинические, ультразвуковые, эндоскопические, рентгенологические, исследование содержания онкомаркеров и другие. Для диагностики используют аспирационную и «щуг»-биопсию эндометрия (Э), радиометрию, гистеросальпингографию, трансабдоминальное и трасвагинальное ультразвуковое сканирование, раздельное диагностическое выскабливание слизистой оболочки цервикального канала и полости матки под контролем гистероскопии (ГС) [1,2,4].

По мнению P. Deruelle [10], на сегодняшний день исследованиями «первой линии» при патологии эндометрия являются трансагинальное ультразвуковое исследование (УЗИ) с цветной доплерометрией и ГС с биопсией. При этом применение ГС дает возможность точно установить локализацию и распространенность процесса в пределах полости матки, выполнить прицельную биопсию (кюретаж) Э [5,6,12]. По данным литературы [2,5,11], наивысшую информа-

тивность в диагностике несет раздельное диагностическое выскабливание с последующим гистологическим изучением полученного материала. Совпадение гистероскопического и гистологического диагнозов при различной патологии Э отмечено, по данным разных авторов [1,6,9], в 85-95% случаев.

Ввиду доступности для цитологического и гистологического исследований, шейка матки является идеальной моделью для изучения различных патологических состояний эндометрия [3]. Из-за подобия строения шейки матки (призматический эпителий цервикального канала продолжается в аналогичный – функциональный слой эндометрия) возможно изучение состояния шейки матки при различной патологии эндометрия с помощью простого и чувствительного теста прицельной биопсии шейки матки [1,11].

В связи с этим в конце возможно дополнить клинико-морфологические методы широким использованием новейших биомедицинских технологий. Помощь в этом может составить лазерная оптика – методы лазерной поляриметрии.

Цель исследования

На основании лазерно-поляризационного изучения ткани стенки цервикального канала представить новые лазерные - диагностические критерии доброкачественных и злокачественных процессов эндометрия.

Материал и методы

В основу анализа процессов преобразования поляризованного лазерного излучения слоями биоптата ткани шейки матки и эндометрия положена следующая модель [8]: биологическая ткань рассматривается в виде двухкомпонентной изотропно - анизотропной структуры; оптико-анизотропной компонентой является белковая внеклеточная матрица, образованная сетью коллагеновых и миозиновых фибрилл; каждая фибрилла является оптически одноосным двулучепреломляющим кристаллом; поляризационные свойства таких фибрилл характеризуются и описываются матричным оператором Мюллера $\{z\}$

$$\{z\} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & z_{22} & z_{23} & z_{24} \\ 0 & z_{32} & z_{33} & z_{34} \\ 0 & z_{42} & z_{43} & z_{44} \end{pmatrix}, \quad (1)$$

Известно [7,8], что матрица Мюллера является математическим эквивалентом любого биологического объекта и исчерпывающе описывает процессы преобразования поляризации оптического излучения в терминах параметров вектора Стокса

$$S^* = \{Z\} S_0 \quad (2)$$

Здесь S_0 , S^* – соответственно, вектора Стокса зондирующего и, преобразованного объектом, лазерного пучка.

На рис. 1 показана традиционная оптическая схема поляриметра для измерения координатных распределений азимутов и эллиптичности поляризации лазерных изображений образцов биоптата шейки матки из цервикального канала [7].

Освещение образцов биоптата тканей шейки матки проводилось параллельным ($\Phi = 2 \times 10^3 \text{ mm}$) слабоинтенсивным ($W = 5,0 \text{ мВт}$) пучком He-Ne лазера ($\lambda = 0,6328 \text{ mm}$).

Поляризационный осветитель состоит из четвертьволновых пластинок 3, 5 и поляризатора 4, что обеспечивает формирование лазерного пучка с произвольным азимутом и эллиптичностью поляризации.

Исследуемые образцы тканей шейки матки последовательно зондировались лазерным пучком со следующими типами поляризации: линейная с азимутами 0° , 90° , $+45^\circ$ и правая циркуляция.

Поляризационные изображения образцов биоптата шейки матки с помощью микрообъектива 7 проецировались в плоскость светочувствительной площадки ($m \times n = 800 \times 600$ пикселей) CCD-камеры 10.

Анализ поляризационно – неоднородной структуры изображений образцов биоптата тканей шейки матки осуществлялся с помощью поляризатора 9 и четвертьволновой пластинки 8.

В качестве объектов исследования были сформированы следующие группы гистологических срезов эндометрия, добытых при отдельном диагностическом выскабливании: эндометрий нормального строения (пролиферативная фаза) – 23 образца ($n=23$); эндометрий нормального строения (секреторная фаза) – $n=21$; активная железисто - кистозная гиперплазия эндометрия - $n=22$; простая атрофия эндометрия - $n=19$; полип эндометрия - $n=17$; высокодифференцированная аденокарцинома эндометрия - $n=21$. Лазерному исследованию подвергались соответствующие образцы гистологических срезов стенок цервикального канала.

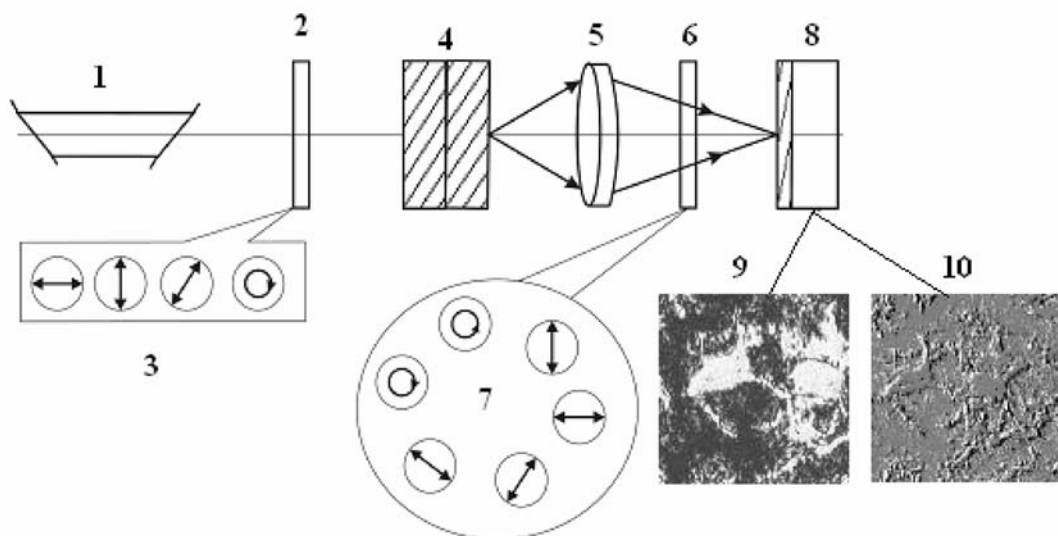


Рис. 1. Оптическая схема лазерного поляриметра. Пояснения в тексте

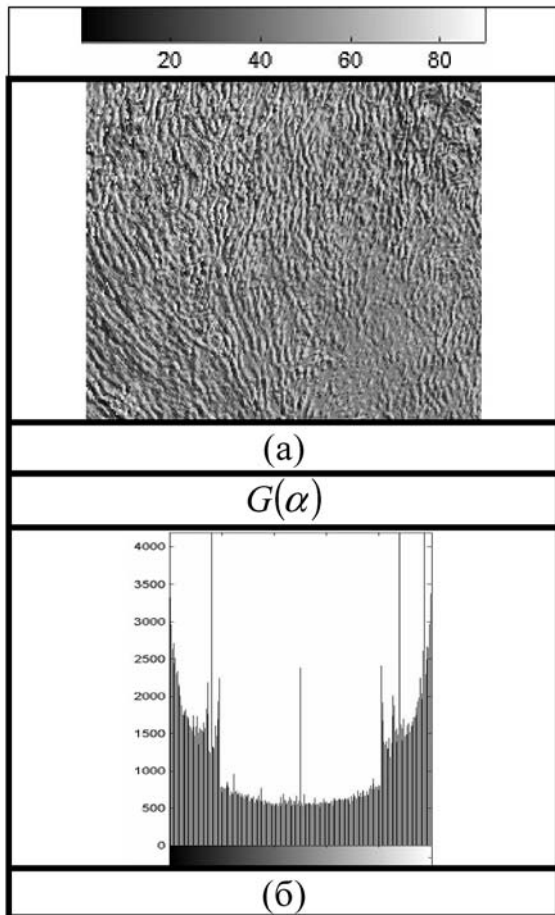


Рис. 2. Координатные (а) и статистические (б) распределения эллиптичности поляризации α лазерных изображений шейки матки с высокодифференцированной аденокарциномой эндометрия

Обсуждение результатов исследования

Приведены (рис. 2, рис. 3) координатные (рис. 2а) и статистические (рис. 2б) распределения эллиптичности поляризации α лазерных изображений шейки матки у эндометрия с высокодифференцированной аденокарциномой, а также автокорреляционные функции $R(\alpha)$ (рис. 3а) и логарифмические зависимости спектров мощности $\log W(\alpha) - \log(l^{-1})$ (рис. 3б) поляризационных карт $\alpha(m \times n)$ соответствующих гистологических срезов.

Из полученных данных видно, что злокачественные изменения эндометрия проявляются в: а) трансформации поляризационной структуры лазерного изображения гистологического среза шейки матки при эндометрии с высокодифференцированной аденокарциномой – формируется система направлений роста новообразованных оптически анизотропных фибриллярных образований, - рис. 2а; б) формировании практически равновероятного распределения гистограммы $G(\alpha)$ случайных величин эллиптичности поляризации лазерного изображения гистологического среза (рис. 2б).

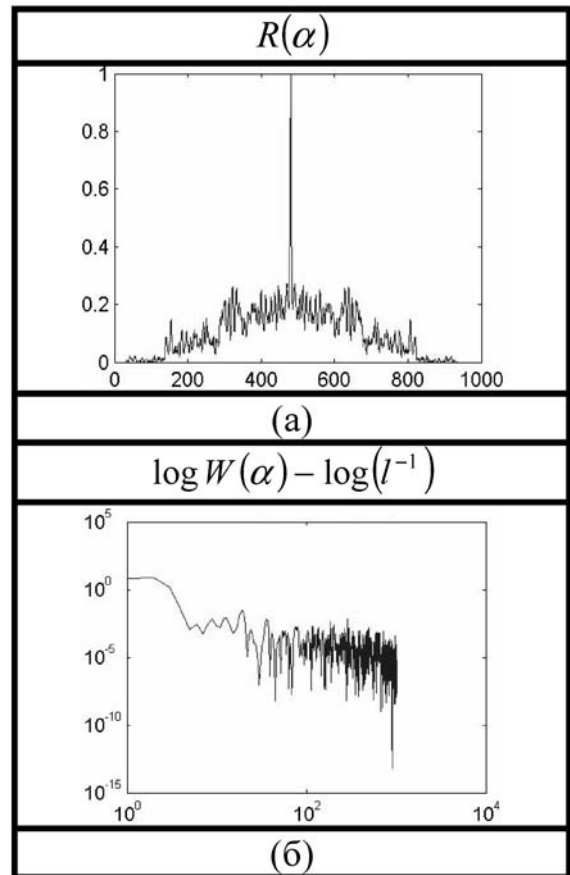


Рис. 3. Автокорреляционные функции (а) и логарифмические зависимости спектров мощности (б) распределения эллиптичности поляризации α лазерных изображений шейки матки с высокодифференцированной аденокарциномой эндометрия

В пределах корреляционного и фрактального подходов к анализу поляризационных карт лазерных изображений шейки матки при раке установлено: а) максимальную декорреляцию координатного распределения эллиптичности поляризации α лазерных изображений шейки матки при высокодифференцированной аденокарциномой эндометрия, - автокорреляционная функция характеризуется узко локализованным пиком (рис. 3а); б) хаотическое распределение экстремумов логарифмической зависимости $\log W(\alpha) - \log(l^{-1})$ (рис. 3б), что подтверждает случайный тип распределения параметра эллиптичности в лазерном изображении соответствующего гистологического среза [8].

На основе проведенного цикла исследований статистической, корреляционной и фрактальной структуры поляризационных карт лазерных изображений гистологических срезов шейки матки при малигнизации эндометрия установлено, что величины и диапазоны изменения в пределах каждой группы патологических состояний эндометрия характеризуют координатные распределе-

ния параметра эллиптичности лазерных изображений шейки матки.

Выявлены диагностические критерии дифференциальной диагностики патологических изменений эндометрия при фоновых, предраковых состояниях и раке: статистические моменты 3-го и 4-го порядков, которые характеризуют распределения величин эллиптичности поляризации; корреляционный момент 4-го порядка, который характеризует степень остроты пика автокорреляционных функций координатных распределений значений эллиптичности поляризации; спектральные моменты 1-го – 4-го порядков, которые характеризуют особенности распределения экстремумов логарифмических зависимостей спектров мощности поляризационных карт гистологических срезов.

Выводы

Найдены прямые корреляционные взаимосвязи между поляриметрическими методами исследования гистологических срезов шейки матки (эндоцервикса) при фоновой, предраковой патологии и раке эндометрия, что может быть использовано для усовершенствования дифференциальной диагностики.

Перспективы дальнейших исследований

Планируется конкретизация лазерных цифровых параметров патологических состояний эндометрия при исследовании не только стенки цервикального канала, но и экзоцервикса.

Литература. 1. *Антипова С.В.* Рак тела матки (эпидемиология, патогенез, клиника, диагностика, лечения профилактика) / Под ред.: В.И. Грищенко / Харьков-Луганськ: Вид СХУ, - 2001. - 468 с. 2. *Ашряфян Л.А.* Современные принципы первичной и уточняющей диагностики рака эндометрия / Л.А. Ашряфян, Н.В. Харченко, В.Л. Огрызкова [и др.] // *Практ. онкол.* - 2004. - №17. - с.16-24. 3. *Бохман Я.В.* Руководство по онкогинекологии. Л: Медицина, 2002. - 464 с. 4. *Бугайцов С.Г.* Возможности современных инструментальных и лабораторных методов исследования в предоперационном стадировании рака эндометрия / С.Г. Бугайцов, Н.В. Тюева, А.Б. Щербина // *Онкология* – т.13, №1 – 2011. – с. 74-78. 5. *Воробьева Л.И.* Диагностика и лечение доброкачественных и злокачественных опухолей матки. В: *Злокачественные опухоли матки та трофобласту: патогенез, диагностика та лікування (Матеріали III наук-практконф).* Київ. - 1999. – с. 5-8. 6. *Козаченко В.* Рак эндометрия – диагностика и лечение / В.Козаченко, В. Баринов // *Эксперим онкол* 2000; 22 (Приложение):тези-сы II съезда онкологов стран

СНГ: 1021. 7. *Ушенко О.Г.* Автокорреляційна структура поляризаційних образів біотканин / О.Г. Ушенко, Д.М. Бурковець, О.І. Олар // *Наук. Вісн. ЧДУ, вип.86: Фізика, Електроніка.* — Чернівці: ЧДУ, 2002.-с.82-97. 8. *Ушенко О.Г.* Лазерна поляриметрия біологічних тканин. *Діагностика пухлин жіночих репродуктивних органів* / О.Г. Ушенко, О.П. Пересунько, Р.В. Сенютович [та ін.] під ред. О.Г. Ушенка, О.П. Пересунька, Р.В. Сенютовича – Чернівці: Чернівецький нац. ун-т, 2010 – 476 с. 9. *Arikan G.* Are endometrial carcinoma cells disseminated at hysteroscopy functionally viable / G.Arikan, O.Reich, U.Weiss [et al.] // *Gyn-Oncol* 2001. – Vol.83, N2. – P. 221-226. 10. *Deruelle P.* Diagnosis of endometrial cancer / P.Deruelle, J.L.Leroy // *RevTrat.* - 2001. – Vol.51, N13. – P. 1439-1443. 11. *Giacalone P.* Evaluation and treatment of endometrial cancer / P.Giacalone, N.Gareh, O.Haddad // *Rev Prat.* - 2001. – Vol. 51, N13. – P. 1444-1448. *Ashrafian L.* Early diagnosis of endometrial carcinoma: is it possible / L.Ashrafian // *Eur J Gynaecol Oncol.* - 1991. – Vol.12, N 3-4. – P. 287.

ЛАЗЕРНІ КРИТЕРІЇ ДІАГНОСТИКИ ДОБРОЯКІСНИХ І ЗЛОЯКІСНИХ ПРОЦЕСІВ ЕНДОМЕТРІЯ ПРИ БІОПСІЇ ЕНДОЦЕРВІКСА

О. П. Пересунько, Бозан Адель Бакко, О. Г. Ушенко

Резюме. В статті надані нові критерії диференційної діагностики патологічних станів ендометрія за допомогою експериментально розробленого та клінічно апробованого методу лазерної поляриметрії гістологічних препаратів стінки цервікального каналу. Робиться висновок, що цей метод адекватно відображає процеси малигізації ендометрія, що відкриває нові підходи до диференційної діагностики його патологічних станів.

Ключові слова: ендочервікс, доброякісні та злоякісні процеси ендометрія, лазерна поляриметрия.

LASER CRITERIA OF THE DIAGNOSTICS OF BENIGN AND MALIGNANT PROCESSES OF THE ENDOMETRIUM IN CASE OF ENDOCERVIX BIOPSY

A. P. Peresunko, Bouzan Adel' Bako, A. G. Ushenko

Abstract. Accurate criteria of the differential diagnostics of the endometrium pathological states by means of experimentally developed and clinically approved biophysical method of laser polarimetry of the histological specimens of cervical canal wall have been presented in the paper. A conclusion has been drawn that this method adequately reflects the processes of the endometrium malignization revealing new approaches to the differential diagnostics of the endometrium pathological states.

Key words: endocervix, benign and malignant processes of the endometrium, laser polarimetry

**Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)
Yu.Fedkovich National University (Chernivtsi)**

Clin. and experim. pathol. - 2011. - Vol.10, №2 (36).-P.75-78.

Надійшла до редакції 24.05.2011

Рецензент – проф. І. С. Давиденко

© А. П. Пересунько, Бозан Адель Бакко, А. Г. Ушенко, 2011

В. Ю. Прокопюк

Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины,
г. Харьков,
ГП «Межведомственный научный
центр криобиологии и криомедицины
НАН, АМН и МОЗ Украины»

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, кордовая кровь, прегравидарная подготовка, экспериментальная модель.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ И ЛЕЧЕНИЯ АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА

Резюме. Проводили экспериментальную оценку эффективности прегравидарной подготовки и лечения антифосфолипидного синдрома с использованием криоконсервированного препарата сыворотки кордовой крови Кристоцелл-криокорд и традиционного лечения аспиринном и гепаринном. Антифосфолипидный синдром моделировали введением кардиолипинового антигена самкам мышей линии BALB/c. Сравнивали эффективность прегравидарной подготовки с традиционным лечением и применением комплекса из двух методов. Оценивали репродуктивные показатели, состояние плацент. Показано, что, как применение прегравидарной подготовки, так и традиционной терапии сокращает количество грубых изменений в плаценте и позднего прерывания беременности (мёртворождения), однако не исключает резорбций (результат прерывания беременности в ранних сроках). В то же время применение прегравидарной подготовки совместно с лечением во время беременности позволяет избежать репродуктивных потерь.

Введение

Антифосфолипидный синдром (АФС) – акушерская патология, начинающаяся с взаимодействия антифосфолипидных антител с эндометрием, эмбрионом, приводящая к нарушению имплантации, плацентации, микротромбозам в спиральных артериях, таким осложнениям беременности, как невынашивание, плацентарная недостаточность, синдром задержки развития плода, к заболеваемости в период новорожденности. Выявляемость антифосфолипидных антител (аФЛ) по данным различных авторов достигает 11%. При этом акушерская патология наблюдается в 76-81% случаев, что проявляется в таких осложнениях гестационного процесса, как синдром потери плода (4 - 5%), гестоз (46,2%), преждевременные роды (10,5%), синдром задержки развития плода (12-46%), тромбозы (5-53%), угрожающий аборт (46%), угроза преждевременных родов (42%), плацентарная дисфункция (около 50%) [1, 2, 7, 8].

Лечение АФС гепаринном и аспирином обычно начинается с 12 недель беременности, когда уже прошла имплантация и первая волна инвазии трофобласта, что может являться предпосылкой для развития акушерской патологии [5, 7]. Нами было предложено проведение прегравидарной профилактики при АФС с использованием криоконсервированного препарата сыворотки кордовой крови Кристоцелл-криокорд (КК). Получены данные об улучшении структуры предимплантационного эндометрия, нормализации показателей коагулограммы, снижения уровня антифосфолипидных антител у лабораторных животных [4].

Цель исследования

Определить влияние прегравидарной подготовки на течение беременности у животных с АФС.

Были поставлены следующие задачи: определить эффективность прегравидарной подготовки, сравнить эффективность прегравидарной подготовки с эффективностью традиционного лечения АФС, выработать тактику планирования и ведения беременности при АФС.

Материал и методы

В исследовании использовали 50 самок мышей линии BALB/c, которые были распределены на следующие группы: I – 10 животных с АФС без лечения; II – 10 животных с АФС, которым проводилась профилактика АФС с использованием КК; III – 10 животных с АФС, которым проводилась профилактика с использованием КК; лечение аспирином, гепарином во время беременности; IV – 10 животных, которым проводилось лечение с использованием аспирина, гепарина; V (контроль) – 10 интактных животных.

АФС моделировали с использованием кардиолипинового антигена, производства компании „Биолек” (Украина). Кардиолипинового антигена вводили внутривенно 1 раз в 14 дней четырёхкратно с общей дозой кардиолипина 30 мкг на 1 животное. Наличие АФС верифицировали через 14 дней после последней инъекции по положительной реакции микропреципитации с кардиолипинового антигеном, уменьшению времени свёртывания крови по Морвицу, тромбоцитопении. Дозы препаратов для лабора-

торных животных рассчитывали по стандартной методике [3]. КК вводили в дозе 0,01 мл на животное внутримышечно один раз в сутки в течение 5 дней, сразу после формирования модели, до спаривания.

Самок спаривали с самцами в соотношении 1:3 после синхронизации эстрального цикла. Наличие беременности верифицировали методом вагинальных мазков. На 19 день беременности животных выводили из эксперимента, производили гистрэктомии. Подсчитывали количество беременных животных, количество плодов, количество животных с резорбцией, количество животных с мёртвыми плодами, средний вес плода, средний вес плаценты. Производили гистологическое исследование плацент.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета Statgraphics V.2.1. и критерия Манна – Уитни.

Обсуждение результатов исследования

В результате проведенного исследования на беременных животных показано, что в каждой группе забеременело от 6 до 8 животных из 10, при этом наибольшее количество животных забеременело в группе здоровых, наименьшее – в группах с АФС. У 1 животного из группы с АФС произошли роды до 19 дня беременности (табл.).

Количество плодов в группах с I (АФС без лечения), II (АФС с прегравидарной профилактикой), IV (АФС с лечением) было достоверно ниже, чем в группе здоровых (V) (животные с АФС, получавшие как прегравидарную профилактику, так и лечение). Количество плодов в III группе (животные с АФС, получавшие как прегравидарную профилактику, так и лечение АФС во время беременности) достоверно не отличалось от животных из группы здоровых.

Резорбции плодов (1-2 на животное) наблюдались так же в группах I, II, IV но не в группах III и V, причём максимальное количество резорбированных плодов наблюдали в группе животных с АФС (I), в группе после лечения (IV) и после профилактики (II) количество животных с резорбцией снижалось.

Мертвые плоды (1-2 на животное) наблюдались только в группах с АФС без лечения (I), при любом лечении или профилактике мёртвых плодов не было найдено ни у одного животного.

Средний вес плодов был достоверно снижен в I, II группах. Средний вес плацент не изменялся ни в одной из групп.

При гистологическом исследовании в плаценте мышей с АФС (I группа) обнаружены изменения ее архитектоники в виде уменьшения децидуальной оболочки и лабиринтного отдела, а также – увеличения трофоспонгиума. Отмечались признаки гемореологических нарушений в виде тромбозов и стазов, особенно материнских сосудов в децидуальной оболочке, а также излишняя пролиферация соединительной ткани в лабиринте, приводящая к уплотнению хориальной структуры и резкому обеднению плодового кровообращения. Материнские сосуды лабиринта местами опустошены, местами – заполнены фибриноидными массами или тромбами (рис. 1).

При введении препарата криокорд мышам с экспериментальным АФС (II группа) на 19-е сутки обнаружена нормализация плаценты, выражающаяся в обычном соотношении зон – децидуальной, трофоспонгиума и лабиринта. В материнских сосудах децидуальной оболочки не наблюдалось стаза и тромбоза. (рис. 2).

При сравнении с лечением АФС с помощью аспирина и гепарина (IV группа) гистологически в децидуальной оболочке плаценты мышей обнаруживаются дилатированные и заполненные кровью материнские сосуды, а в трофоспонгиуме – гликогенные островки и приграничные гигантские клетки, погруженные в фибриноид. Соотношение структурных зон плаценты не изменено. В зоне лабиринта отмечают кровонаполненные фетальные и опустошенные материнские сосуды, а также клетки цитотрофобласта (рис. 3).

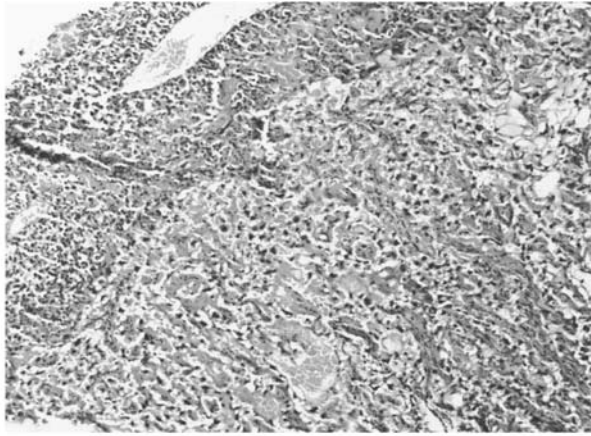
В плаценте мышей с экспериментальным АФС при введении препарата криокорд на фоне лечения АФС аспирином и гепарином соотношение (III группа) структурных зон – децидуальной, трофоспонгиума и лабиринта несколько отклоняется от нормы, трофоспонгиум широкими полукругами вдаётся в лабиринт и на их границе отсутствуют гигантские клетки. В материнских сосудах децидуальной оболочки стаза и тромбозы не обнаруживались. Балочная архитектоника лабиринта

Таблица

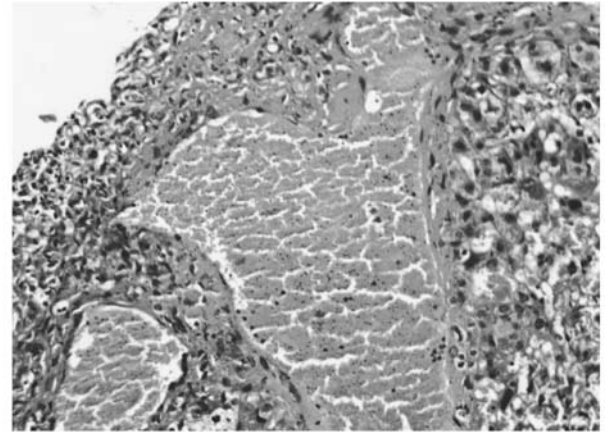
Показатели репродуктивной функции у экспериментальных животных (M±m)

	I n=8	II n=8	III n=7	IV n=6	V n=8
Кол-во плодов	5,4±0,5*	7,4±0,9*	7,6±1,0	6,6±0,9*	8,1±1,2
Животных с резорбцией, %	75	20	0	33,3	0
Животных с мёртвыми плодами, %	20	0	0	0	0
Средний вес плода	0,7* ±0,06	0,7* ±0,06	1,0 ±0,08	1,1 ±0,07	1,06 ±0,04
Средний вес плаценты	0,17± 0,006	0,19± 0,004	0,19± 0,012	0,21± 0,007	0,21± 0,011

Примечание. * - достоверное отличие от контроля (p<0,05)



а



б

Рис. 1. Плацента мыши с экспериментальным АФС. Окраска гематоксилином и эозином, а - $\times 200$, б - $\times 100$

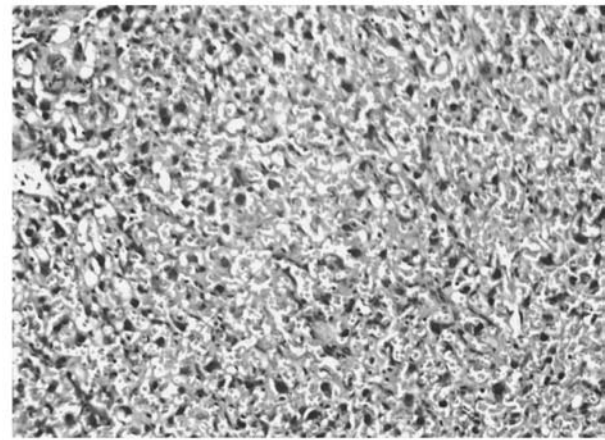
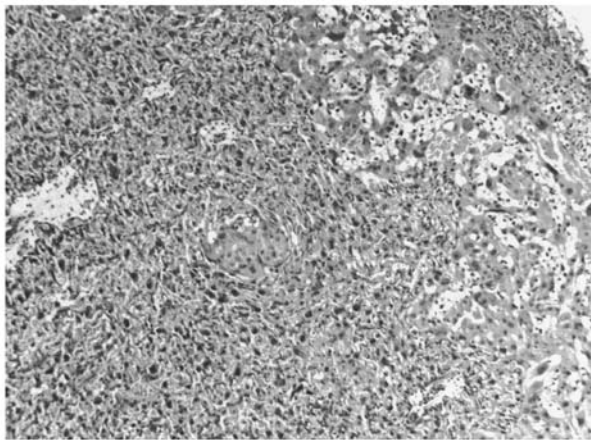


Рис. 2. Плацента мыши с экспериментальным АФС после введения препарата «Криокорд» (II группа). а - $\times 100$, б - $\times 200$

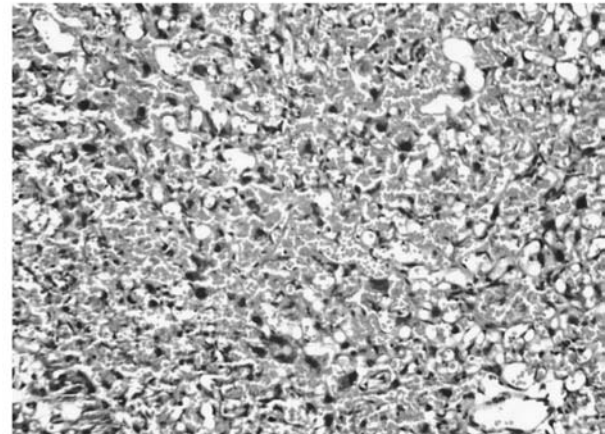
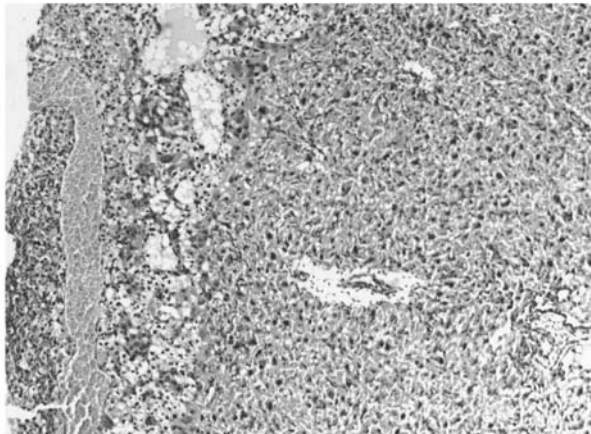


Рис. 3. Плацента мыши с экспериментальным АФС после лечения аспирином и гепарином (IV группа). Окраска гематоксилином и эозином, а - $\times 100$, б - $\times 200$

сохранена, его фетальные сосуды полнокровны. Среди фетальных сосудов обнаруживалось большое количество крупных клеток цитотрофобласта, контактирующих с материнской кровью (рис. 4).

Выводы

Таким образом, полученные результаты исследования показали, что при беременности у жи-

вотных с АФС наблюдается снижение количества плодов в помёте, резорбции плодов, интранатальная гибель плодов, снижение веса плацент, гистологические проявления в плаценте в виде микротромбозов. Применение в комплексе как преградной подготовки с использованием криокорда, так и традиционного лечения с использованием аспирина и гепарина позволяет избежать реп-

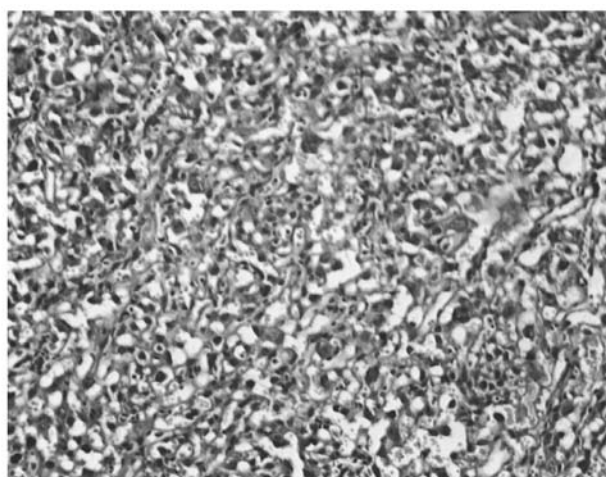
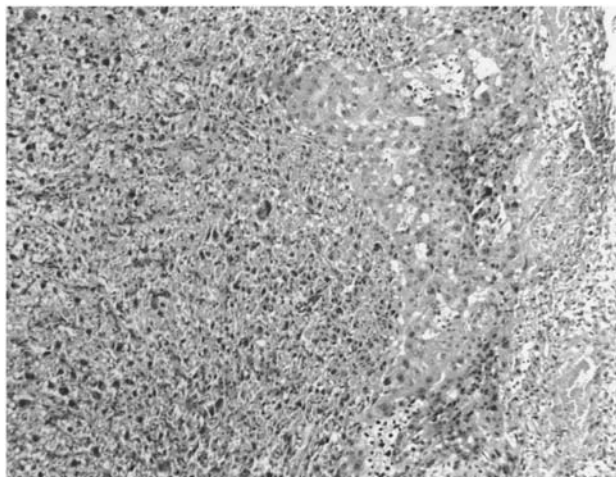


Рис. 4. Плацента миши с експериментальним АФС после введения препарата криокорд на фоне лечения аспирином и гепарином (2 группа). Окраска гематоксилином и эозином, а – $\times 100$, б – $\times 200$

репродуктивных потерь при АФС. В то время как применение отдельно лечения или профилактики не является достаточно эффективным: смертность плодов не позднем этапе эмбриогенеза не наблюдается, а резорбции плодов сохраняются.

Перспективы дальнейших исследований

Планируется дальнейшее изучение влияния предимплантационной готовности эндометрия, на течение и результат беременности, особенности плацентации при АФС и возможности коррекции патологических нарушений.

Литература. 1.Макацария А.Д. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике. М.: «Руссо» 2001, - 344 с. 2.Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. Москва: «Литтерра», - 2004, - 440 с. 3.Рыбалов Ю.Р. Дозирование веществ для млекопитающих по контролю биологической активности / Ю.Р.Рыбалов, Р.С. Рыбалов // Вестник АН СССР, - 1979, - Т. 247, № 6, - С. 1513 – 1516. 4.Трифонов В. Ю. Экспериментальное обоснование возможности прегравидарной профилактики антифосфолипидного синдрома / В. Ю. Трифонов, В.Ю.Прокопюк, О.С.Прокопюк //Таврический медико-биологический вестник. – 2010. – Т.13, № 4. – С. 188-192. 5.Backos M. Pregnancy complications in women with recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies treated with low dose aspirin and heparin / M.Backos, R.Rai, N.Baxter et all. // Br J Obstet Gynaecol, - 1999. – V. 106. – P. 102–107. 6.Francis J. Impaired expression of endometrial differentiation markers and complement regulatory proteins in patients with recurrent pregnancy loss associated with antiphospholipid syndrome / J.Francis, R.Rai, N.J.Sebire et all. //Hum Reprod., - 2006, - № 7, - P.435-42. 7.Ruiz-Irastorza G. Antiphospholipid syndrome / G Ruiz-Irastorza, M Crowther, W Branch, MA.Khamashta // - Lancet. – 2010. – Vol. 376. – P. 1498-1509 8.Shanmugan V. Placental Thrombosis in Experimental Anticardiolipin Antibodies-Mediated Intrauterine Fetal Death / V.Shanmugan, A.Govindaraju, B.Kumbalingam //American Journal of Reproductive Immunology. – 2007. – V. 57. –P. 270–276.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ПРЕГРАВІДАРНІЇ ПІДГОТОВКИ ТА ЛІКУВАННЯ АНТИФОСФОЛІПІДНОГО СИНДРОМУ

В. Ю. Прокопюк

Резюме. Проводили експериментальну оцінку ефективності прегравідарної підготовки та лікування при антифос-

фоліпідному синдромі з застосуванням криоконсервованого препарату сироватки кордової крові криоцелл-криокорд та традиційного лікування аспирином та гепарином. Антифосфолипідний синдром моделювали введенням кардіоліпінного антигену самкам мишей лінії BALB/c. Порівнювали ефективність прегравідарної підготовки з традиційним лікуванням та застосуванням комплексу з двох методів. Оцінювали репродуктивні показники, стан плацент. Продемонстровано, що застосування як прегравідарної підготовки, так і традиційної терапії знижує кількість патологічних змін в плаценті та пізнього переривання вагітності (мертвонародження), але не виключає резорбції (як результат переривання вагітності в ранніх строках). В той же час застосування прегравідарної підготовки разом з лікуванням під час вагітності дозволяє запобігти репродуктивних втрат.

Ключові слова: антифосфолипідний синдром, кордова кров, прегравідарна підготовка, експериментальна модель.

EXPERIMENTAL EVALUATION OF THE EFFICACY OF PRE-CONCEPTIONAL PREPARATION AND TREATMENT OF ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

V.Yu. Prokopyuk

Abstract. Experimental evaluation of efficiency of pre-gravid preparation and treatment of antiphospholipid syndrome with Cryocell-Cryocord cryopreserved sample of the cord blood serum and traditional treatment with Aspirin and Heparin was carried out. Antiphospholipid syndrome was simulated by introduction of cardiolipin antigen to female BALB/c mice. The efficiency of pre-gravid preparation with traditional treatment and usage of combination of two methods was compared. The reproductive indices and placental state were estimated. It has been shown that both application of pre-gravid preparation and traditional therapy reduce the number of strong changes in placenta and delayed miscarriage (dead birth), however do not exclude resorptions (the result of miscarriage in early terms). At the same time the usage of pre-gravid preparation with treatment during pregnancy enables to avoid the reproductive losses.

Key words: antiphospholipid syndrome, cord blood, pre-gravid preparation, experimental model.

Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine (Kharkiv)

Clin. and experim. pathol. - 2011. - Vol.10, №2 (36).-P.79-82.

Надійшла до редакції 24.05.2011
Рецензент – проф. І. С. Дасиденко
© В. Ю. Прокопюк, 2011

УДК 616–073.755

І. Г. Савка¹
Ю. А. Дедул²
Л. М. Гриндей³

Буковинський державний медичний
університет¹, м. Чернівці; Бюро судово-
медичної експертизи Чернівецької
обласної державної адміністрації¹
Чернівецький національний
університет ім. Юрія Федьковича³

СУЧАСНИЙ СПОСІБ ФІКСАЦІЇ ЗОБРАЖЕНЬ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ СУДОВО- МЕДИЧНИХ ОБ'ЄКТІВ

Ключові слова: спосіб, зображен-
ня, цифровий фотоапарат.

Резюме. Сучасний спосіб дозволить отримувати зображення об'єктів дослідження в цифровому форматі, виводити його на монітор комп'ютера та проводити подальшу обробку за допомогою графічних редакторів.

Вступ

Використання сучасних цифрових методів фіксації різноманітних зображень та об'єктів все ширше проникає в наше повсякденне і професійне життя. Бурхливий розвиток науки і техніки за останні десятиріччя, постійне вдосконалення і модернізація фіксуючої, скануючої, проєкційної та копіювальної апаратури відкриває все нові можливості і сфери їх застосування у діяльності людини.

Досить широке застосування новітні технології знайшли і в медичній практиці та науці. За допомогою цифрових фотоапаратів фіксують різноманітні об'єкти біологічного та небіологічного походження при огляді місць скоєння злочинів і дослідженні їх у лабораторіях судово-медичної експертизи та науково-дослідних експертно-криміналістичних центрів, виконують наукові дослідження по вивченню розвитку різноманітних органів і тканин в ембріології і біології, мікроструктур у гістології, взаєморозташування анатомічних структур в анатомії і топографічній анатомії, решток людини в антропології і т.д. У сучасній клінічній практиці з недавнього часу застосовуються неінвазивні методики отримання трьохмірного зображення органів і тканин: спіральна комп'ютерна, магнітно-резонансна томографія і т.п. [1,2].

Фіксація зображень таких об'єктів та їх деталей здійснюється, в основному, за допомогою цифрових фотоапаратів, кінокамер, сканерів, камерофонів, спеціалізованих пристроїв та апаратів [3-5]. Ці засоби забезпечують достатню якість отриманих знімків досліджуваних об'єктів, але при фіксації особливостей окремих деталей зображення зустрічаються певні технічні труднощі. Наприклад, при отриманні цифрової фотографії класичним способом зйомка досліджуваного об'єкта виконується в одній площині і для відображення всіх його деталей приходится виконувати фотографування в різних проєкціях і в подальшому зіставляти, порівнюючи

між собою та виділяючи важливі для дослідника ділянки. Особливо це відноситься до об'ємних структур, якими у переважній своїй більшості є органи і тканини організму людини. Несвоєчасна і неповна фіксація окремих деталей біологічних об'єктів, наприклад ушкодженої шкіри, травмованих внутрішніх органів, зруйнованих кісток може призводити до не виправної втрати окремих їх морфологічних ознак, так як вони зазнають руйнації із плином часу, а це, у свою чергу, може негативно вплинути на процес дослідження, отримання доказової бази та увесь хід розслідування кримінальних справ.

Мета дослідження

Розробити такий спосіб фіксації та дослідження об'єктів судово-медичних експертиз, який би дозволив отримувати повні відомості про досліджуваний об'єкт як в цілому, так і при вивченні окремих його деталей.

Матеріал і методи

В якості об'єктів дослідження нами вибрані фрагменти із переломами довгих кісток нижньої кінцівки, так як вони відносяться до одних із самих серйозних ушкоджень кісток скелета людини, найбільш довго зберігають морфологічні ознаки травматизації, досить часто трапляються в судово-медичній практиці і стають об'єктами слідчих дій.

Новий спосіб фіксації та дослідження судово-медичних об'єктів здійснюється шляхом фотографування цифровим фотоапаратом, який закріплений на штативі в найбільш вигідній точці простору відносно об'єкта дослідження, що знаходиться на поворотній платформі із можливістю її обертання довкола своєї осі на 360°. При цьому отримується повне зображення об'єкта у вигляді серії із 36 знімків через кожні 10° із наступним переведенням у 2Д формат за допомогою комп'ютерних програм.

Обговорення результатів дослідження

Завдяки впровадженню нового способу фіксації зображень об'єктів в судово-медичній практиці з'явилися нові можливості і переваги під час їх досліджень. Так, існує можливість отримання як цілісного зображення досліджуваного об'єкта так і окремих його деталей, вибору оптимального взаєморозташування об'єкта і фотоапарату та всебічного обстеження об'єкта в будь-якій оптимальній вибраній площині. Основними термінами, які зустрічаються в ході виконання роботи є об'єкт дослідження і 2Д графіка.

Об'єкт дослідження – будь-який об'єкт біологічного чи небіологічного походження, який потребує додаткового дослідження із використанням спеціальних знань і методик і може служити речовим доказом у процесі слідства.

2Д графіка – отримання двовимірного зображення досліджуваних об'єктів шляхом обробки їх цифрових даних за допомогою відповідних графічних редакторів.

Фіксація результатів досліджень об'єктів експертиз займає важливе значення в судово-медичній практиці і криміналістиці. Спосіб фіксації візуальної інформації об'єктів судово-медичних і наукових досліджень за допомогою виготовлення фотографій є показовий, ефективний і простий у виконанні. Більшість дослідників в судовій експертизі виділяють два основних різновиди фотографії – фіксуючу (відображаючу) і дослідницьку (наукову). Фотографічні способи реєстрації візуальної інформації про об'єкти дослідження є як методами дослідження, так і засобами фіксації отриманих даних.

Якщо до недавнього часу процес виготовлення фотовідбитків представляв собою достатньо клопітку процедуру із затратою фотоматеріалів,

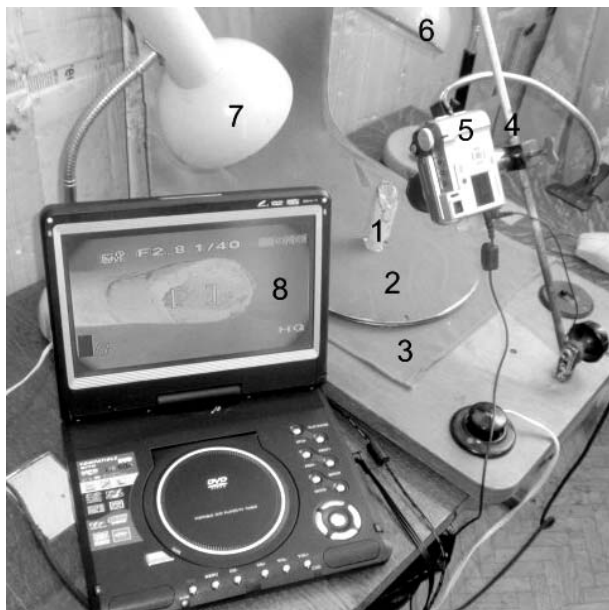


Рис. 1. Загальний вигляд способу

реагентів, робочого часу та відповідними умовами для зберігання отриманих знімків, то із розвитком цифрових технологій з'явилася якісно нова методика отримання, фіксації, обробки і зберігання візуальної інформації.

Найбільш практичними та широко вживаними у цьому відношенні є цифрові фотоапарати. Увесь процес зйомки проходить наступні етапи: підготовчий, експозиція, обробка й отримання зображення. Роль приймача світла виконує тут електронна поверхня (матриця), на якій і відображається зображення об'єкта. Такий спосіб отримання зображення дає можливість перетворити об'єкт зйомки у вид, зручний для подальшої обробки графічними редакторами та зберігання на широкому колі носіїв: жорсткому диску, компакт-дисків, флеш-картах, звичайному та фотопері і т.п.

Загальний вигляд нового способу фіксації зображень проілюстровано на рисунку 1. У процесі підготовчого етапу проводиться підготовка об'єктів до зйомки. Після ретельного очищення механічним способом від м'яких тканин та знежирення, фрагмент зруйнованої трубчасті кістки (1), який орієнтований площиною перелому доверху, розташовують у центрі поворотної платформи (2), з можливістю обертання довкола своєї осі на 360° і відповідно закріпленим на неї об'єктом. Сама обертальна платформа закріплена на нерухомій станині (3), до якої спереду кріпиться оригінальний штатив (4), що дозволяє закріпити на ньому фотокамеру (фотоапарат) (5) у будь-якій точці простору та площині відносно досліджуваного об'єкта. По бокам платформи закріплені 2 освітлювачі (6,7), сила світла яких регулюється кутом освітлення для одержання контрастного зображення окремих деталей об'єкта. Всі деталі пристрою покриті голубою однотонною тканиною, яка не спричинює відблисків і за кольором дає оптимальний фон для подальшої цифрової обробки зображень. Після цього на досліджуваному об'єкті закріплюємо масштабну лінійку, а об'єктив фотоапарату розташовуємо на такому рівні, площині і точці простору, які є найбільш оптимальні для дослідження елементів даного об'єкта. Наступним етапом є послідовне фотографування об'єкта, плавно повертаючи його на платформі довкола своєї осі з кроком 10°. Так ми отримуємо серію із 36 знімків, що являють собою окремі графічні файли, які об'єднуються у єдиний 2Д формат за допомогою графічних редакторів, із метою подальшого дослідження, зберігання і накопичення. 2Д формат дозволяє досліджувати об'єкт у двовимірному вигляді при збереженні масштабу і співвідношення окремих його елементів одне відносно іншого. При цьому весь процес зйомки контролюється за допо-

могою монітора персонального комп'ютера (8), на який виводиться зображення об'єкта. Головною умовою процесу зйомки є також незмінність експозиції освітлення та взаєморозташування в просторі камери і досліджуваного об'єкта.

Спосіб успішно апробовано на курсі судової медицини кафедри патоморфології та судової медицини Буковинського державного медичного університету впродовж 2010-2011 років.

Проведено дослідження площини переломів довгих кісток нижньої кінцівки та отримані їх двовимірні зображення, які дозволяють детально обстежити всю ділянку перелому по окружності трубчастості кістки. При цьому вибирається найбільш оптимальний ракурс для подальшого детального дослідження, яке може проводитися як на екрані монітора, так і на роздрукованій на папері копії зображення (рис.2). Таким способом можна чітко виділити зону первинного розриву, розповсюдження тріщини і зону долому. Окрім цього, можна легко провести виміри багатьох метричних параметрів (протяжність даних зон, висота зубців на протязі площини перелому, напрямок і довжину додаткових тріщин і багато інших), які несуть цінну інформацію і допомагають при встановленні механізмів переломів досліджуваних кісток.

Таким чином були встановлені достовірні відмінності між різними зонами площини перелому великої гомілкової кістки, які дозволили зробити висновок про вид деформації, розповсюдження тріщини, місце прикладання сили та магистральний напрямок її руйнації.

Отримувані при цьому дані дозволять більш ретельно аналізувати різні зони площин переломів зруйнованих кісток, за необхідності, проводити потрібні вимірювання їх структурних елементів, що призведе до підвищення об'єктивності та обґрунтованості експертних підсумків, які надаються органам дізнання у ході проведення ними слідчих дій.

Висновки

1. Запропонований новий спосіб фіксації зображень об'єктів відкриває нові можливості і переваги під час їх досліджень в судово-медичній практиці.

2. Проведені дослідження засвідчили його ефективність у процесі вивчення переломів довгих кісток нижньої кінцівки при встановленні механізмів їх руйнації.

3. Отримані дані дозволять підвищити об'єктивність та обґрунтованість експертних підсумків, які надаються органам дізнання у ході проведення ними слідчих дій.

Перспективи подальших досліджень

Перспективними є подальші дослідження площини переломів з використанням сучасних ком-



Рис. 2. Зображення площини перелому

п'ютерних технологій, а також в умовах підсилення рельєфу зруйнованої кісткової тканини різними контрастуючими засобами.

Література. 1. Линденбрaten Л.Д. Лучевая диагностика: достижения и проблемы нового времени / Л.Д. Линденбрaten // Радиология–практика. – 2007. – № 3. – С. 4–15. 2. Таубин М.Л. Цифровые сканирующие рентгеновские аппараты (обзор научно-технической и патентной литературы) / М.Л. Таубин // Радиология–практика. – 2007. – № 1. – С. 47–50. 3. Михайленко А.В. Возможности судебно-медицинской диагностики морфологических особенностей и механизма образования переломов костей скелета по рентгенограммам при помощи компьютерной обработки / А.В. Михайленко, О.С. Богданова // Бокариусовські читання : Мат. 2-ої міжнар. наук.-практ. конф. суд. мед. і кримін., присв. 60-річчю Харк. тов. суд. мед. і кримін. ім. проф. М.М. Бокариуса : (Харків, 28-29 листопада 2008р.). – Х. : Гриф, 2008. – С. 115-117. 4. Степанов Е.П. Сучасні методи медичної візуалізації в практиці судово-медичної експертизи / Е.П. Степанов, В.О. Стегній, А.В. Кушнір // Бокариусовські читання : “Впровадження сучасних наукових досягнень в судову експертизу” : Мат. 3-ої Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю : (Харків, 10-11 вересня 2009р.). – Х. : ТОВ “Оберіг”, 2009. – С. 217-218. 5. Филипчук О.В. Простий пристрій для мікрофотографування / О.В. Филипчук // Український судово-медичний вісник. – 2010. – № 1 (25). – С. 49-51.

СОВРЕМЕННЫЙ СПОСОБ ФИКСАЦИИ ИЗОБРАЖЕНИЙ И ИССЛЕДОВАНИЯ СУДЕБНО- МЕДИЦИНСКИХ ОБЪЕКТОВ

И. Г. Савка, Ю. А. Дедул, Л. М. Гриндей

Резюме. Современный способ предоставит возможность получать изображения объектов исследования в цифровом формате, выводит их на монитор компьютера и выполнять дальнейшую обработку с помощью графических редакторов.

Ключевые слова: способ, изображение, цифровой фотоаппарат.

MODERN WAY OF FIXING IMAGES AND INVESTIGATION OF FORENSIC-MEDICAL OBJECTS

I. H. Savka, Yu. A. Didul, L. M. Hryndei

Abstract. Modern way will enable to obtain the images of objects of investigation in a digital size, display it on the computer monitor and carry out further processing by means of graphic editors.

Key words: way, image, digital camera.

**Bukovinian state medical university (Chernivtsi)
Bureau of forensic-medical examination (Chernivtsi)
Yu. Fedkovich national university (Chernivtsi)**

Clin. and experim. pathol. - 2011. - Vol.10, №2 (36).-P.83-85.

Надійшла до редакції 24.05.2011

Рецензент – проф. М. В. Шаплавський

© I. G. Savka, Yu. A. Didul, L. M. Hryndei, 2011

УДК 616.12-008.331.1+613.648

Н. М. Середюк
Т. С. Сопільняк
С. М. Сопільняк

ДВНЗ «Івано-Франківський
національний медичний університет»

ВПЛИВ ЕЛЕКТРОМАГНІТНОГО ПОЛЯ ВИСОКОЇ НАПРУГИ НА ПОКАЗНИКИ ДОБОВОГО МОНІТОРУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ТА РІВЕНЬ АКТИВАЦІЇ СИМПАТОАДРЕНАЛОВОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, електромагнітне поле високої напруги, добовий моніторинг артеріального тиску, норметанефрин.

Резюме. Тривале перебування хворих на артеріальну гіпертензію під дією електромагнітних полів високої напруги супроводжується зростанням рівня систолічного та діастолічного артеріального тиску, середньодобового показника частоти серцевих скорочень, збільшенням пульсового артеріального тиску, індексу жорсткості аорти та концентрації норметанефрину в плазмі крові. У період виконання професійних обов'язків у зоні впливу електромагнітних полів високої напруги у хворих відзначається значне зростання частоти серцевих скорочень. Отримані результати свідчать про активацію симпатoadреналової системи та є показником ризику виникнення серцево-судинних подій та ускладненого перебігу гіпертензивної хвороби.

Вступ

Одним із важливих антропогенних чинників впливу зовнішнього середовища на виникнення та розвиток артеріальної гіпертензії є дія електромагнітних полів високої напруги (ЕМПВН). Електромагнітне поле здатне спричиняти як теплову, так і нетеплову дію на організм людини. На відміну від теплового, нетепловий ефект ЕМПВН, як правило, не спричиняє подразнення рецепторного апарату та не відчувається людиною [2]. Проте, саме нетеплові ефекти можуть призвести до значного негативного впливу на біологічні мембрани клітин, порушити функцію нервової, серцево-судинної, ендокринної систем [2,3]. За даними Німецької національної комісії з питань захисту населення від електромагнітного випромінювання особливо небезпечними для людини є електромагнітні випромінювання напругою більше 20 кВ/м та з частотою більше 147 МГц при модулюванні частоти від 6 до 20 Hz [7]. При такій зміні частоти коливань електромагнітної хвилі підвищується швидкість надходження іонів кальцію через специфічні канали клітинних мембран. Зміна частоти ЕМПВН призводить до зменшення величини мембранного потенціалу та порогу виникнення потенціалу дії. Це здатне спричинити дестабілізацію клітинної мембрани. Вплив на ділянку голови високочастотного електромагніт-

ного поля та виникнення ефекту квазіоптичного фокусування збільшує поглинання енергії тканинами. При цьому зростає ймовірність формування функціональних та органічних розладів у роботі нервової системи [5,6].

Тривалий вплив електромагнітного поля на організм людини характеризується активацією симпатoadреналової системи, що обумовлено збуджуючим впливом створеного фотонними хвилями електричного поля на нейрони кори головного мозку. Гіперактивація нейронів кори головного мозку призводить до зростання концентрації в крові адренкортикотропного гормону та стимуляції ним синтезу катехоламінів у кірковому шарі наднирників, що разом із збільшенням тону судинної стінки, внаслідок активації кальцієвого струму, негативно позначається на перебігу гіпертензивної хвороби та захворювань серцево-судинної системи [3,5].

Залежність дії ЕМПВН від зміни довжини хвилі обумовлює нерегулярність виникнення описаних ефектів. Проте антропогенні джерела електромагнітного випромінювання надзвичайно часто характеризуються змінністю частоти в особливо небезпечному діапазоні.

Мета дослідження

Вивчити вплив антропогенних електромагнітних полів високої напруги на показники добово-

го моніторингу артеріального тиску та ступінь активації симпатoadреналової системи у хворих на артеріальну гіпертензію.

Матеріал і методи

У дослідження було включено 81 хворого з артеріальною гіпертензією I-II ступеню. Середній вік хворих складав $44,67 \pm 0,92$ років. У дослідженні брали участь 71 чоловік та 10 жінок. Хворі були розподілені на 2 групи – основну та контрольну. До основної групи були включені 56 ($n=56$) працівників Бурштинської теплової електричної станції, які під час виконання професійних обов'язків перебували під дією електромагнітних полів високої напруги (більше 10 мВ/м) промислового характеру не менше 8 годин на тиждень протягом періоду, що перевищує 3 роки – працівники дільниці відкритих розподільчих пристроїв 200 та електричного цеху.

Вимірювання напруги електромагнітного поля проводилося приладами ПЗ-50А та ПЗ-50Б. Розрахунок часу його експозиції здійснювався за допомогою табелів обліку робочого часу відповідних підприємств та анамнестичних даних хворих.

До контрольної групи були включені 25 хворих на артеріальну гіпертензію, які піддавалися впливу електромагнітних полів лише побутової напруги, що не перевищувала 5 мВ/м. У контрольну групу не включалися хворі, професія яких пов'язана з роботою перед монітором персонального комп'ютера, з електроприладами, що можуть бути джерелами потужного електромагнітного поля, перебуванням поблизу ліній високовольтних електропередач.

Середні показники офісного систолічного артеріального тиску (САТ) в основній групі становили $156,03 \pm 1,74$ мм.рт.ст., діастолічного- $92,76 \pm 1,89$ мм.рт.ст. Середні показники офісного систолічного артеріального тиску в контрольній групі склали $155,12 \pm 3,53$ мм.рт.ст., діастолічного- $91,88 \pm 1,52$ мм.рт.ст.

Усім хворим включеним у дослідження проводився збір скарг та анамнезу, електрокардіографія кардіографом Мідас -1Т (Україна), добовий моніторинг артеріального тиску (ДМАТ) здійснювався за допомогою приладу АВРМ-04 (Meditech, Угорщина), ехокардіографія проводилась апаратом Philips-7HD (Австрія). Визначення концентрації норметанефрину в крові здійснювалося за допомогою мікропланшетного імуноферментного аналізатора Stat Fax 303+ з використанням реактивів Litex (Росія).

У дослідженні аналізувалися показники добового моніторингу артеріального тиску, систолічна та діастолічна функція лівого шлуночка,

концентрація в крові норметанефрину - продукту розпаду катехоламінів. Оцінювали ступінь активації симпатoadреналової системи залежно від часової експозиції та напруги електромагнітного поля.

Аналізувалися записи в амбулаторних картах хворих обох груп протягом останнього року та встановлювалася частота виникнення гіпертензивних кризів. Статистична обробка отриманих результатів проводилася за допомогою комп'ютерної програми STATISTIKA-8 і пакета статистичних функцій програми «Microsoft Excel» на персональному комп'ютері. Виразували середню арифметичну величину M , середнє квадратичне відхилення σ , середню помилку середньої арифметичної m , число варіанта (n), вірогідність різниці двох середніх арифметичних «р», величини $p < 0,05$ оцінювали достовірними. Обчислювали відношення шансів (Odds ratio, OR), 95% довірчий інтервал, позитивну та негативну прогнозичну цінність.

Обговорення результатів дослідження

Нами проаналізовано середні показники добового моніторингу артеріального тиску в контрольній та основній групах дослідження. Середньодобове значення систолічного артеріального тиску в хворих, що перебували під дією ЕМПВН напруги більше 10 кВ/м дорівнювало $149,84 \pm 1,54$ мм.рт.ст.

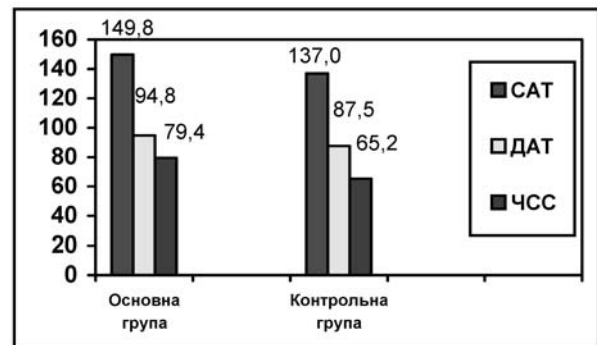


Рис. 1. Показники добового моніторингу артеріального тиску в хворих з гіпертензивною хворобою, які перебували під впливом електромагнітних полів різної напруги

Середній рівень САТ за весь період обстеження в досліджуваних, які піддавалися дії ЕМП напруги більше 10 кВ/м становив $141,56 \pm 1,13$ мм.рт.ст. Ці показники були достовірно вищими, ніж у контрольній групі, включені до якої хворі зазнавали лише впливу електромагнітних полів побутового походження, напругою не більше 5 кВ/м. Так, середнє значення САТ за добу у цих хворих становило $137,00 \pm 2,08$ мм.рт.ст. ($p < 0,001$).

При аналізі показників діастолічного артеріального тиску (ДАТ) встановлено наступні ре-

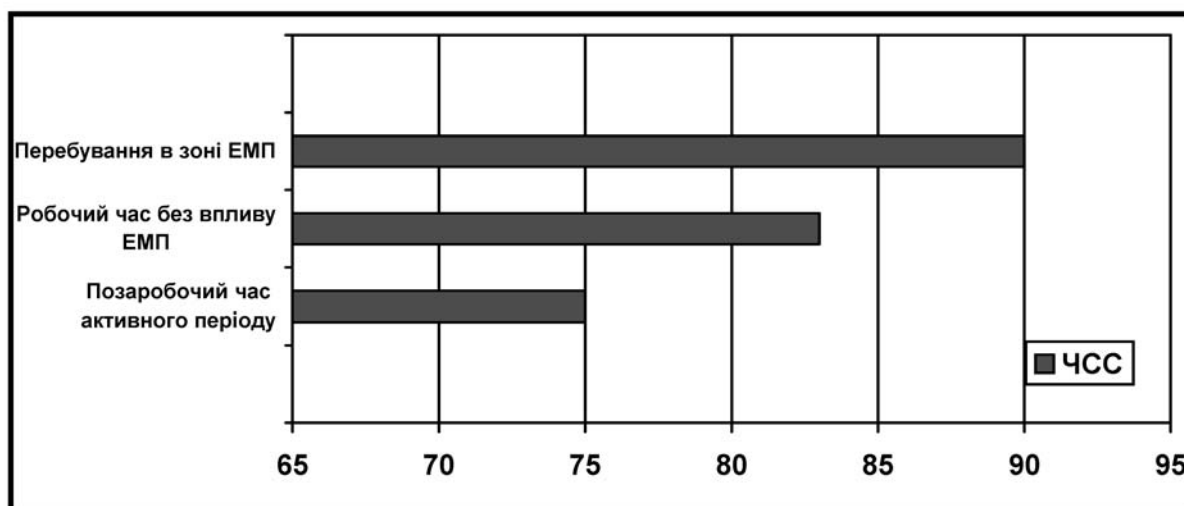


Рис. 2. Показники частоти серцевих скорочень у хворих на гіпертензивну хворобу основної групи в різні періоди добового моніторингу

зультати: у основній групі середньодобовий рівень ДАТ дорівнював $91,04 \pm 0,79$ мм.рт.ст. Це достовірно вище ніж аналогічний показник у хворих контрольної групи- $87,48 \pm 1,82$ мм.рт.ст. ($p < 0,001$). Середній рівень частоти серцевих скорочень (ЧСС) за період моніторингу у хворих основної групи становив $79,44 \pm 1,55$ уд/хв. Аналогічний показник у хворих у контрольної групи становив $65,20 \pm 1,31$ уд/хв. ($p < 0,05$).

При дослідженні значень ЧСС у хворих основної групи виявлено, що перебування в зоні дії електромагнітного поля високої напруги супроводжується значним зростанням цього показника. З метою уникнення впливу на об'єктивність оцінки результатів ДМАТ фізичного навантаження проводилося порівняння середніх погодинних значень ЧСС в момент дії ЕМПВН та при виконанні працівниками професійних обов'язків поза межами дії ЕМП високої напруги. Отримані дані засвідчили, що середнє значення погодинних показників ЧСС в момент перебування хворого під дією ЕМПВН становило $90,53 \pm 2,9$ уд/хв. Середній рівень ЧСС при виконанні хворими навантаження не пов'язаного із дією електромагнітних полів був достовірно нижчим та дорівнював $83,20 \pm 2,1$ уд/хв. ($p < 0,05$). Середній погодинний рівень ЧСС зафіксований в позаробочий час активного періоду становив $75,70 \pm 1,42$ мм.рт.ст. ($p < 0,001$).

Проаналізовано середньодобові показники пульсового артеріального тиску (ПАТ) в основній та контрольній групах дослідження. Встановлено, що в хворих, які тривало перебували під впливом електромагнітних полів високої напруги, середньодобове значення ПАТ становило $51,20 \pm 0,90$ мм.рт.ст. При чому, у 52 хворих основної групи середній рівень ПАТ перевищував 45 мм.рт.ст. та лише у 4

досліджуваних зафіксовано середні значення ПАТ нижче 45 мм.рт.ст.

При аналізі показників добового моніторингу артеріального тиску у контрольній групі виявлено, що середньодобове значення ПАТ у цих пацієнтів становило $45,92 \pm 1,39$ мм.рт.ст. ($p < 0,01$). Середній рівень ПАТ перевищував 45 мм.рт.ст. у 11 хворих. Відношення шансів (OR) перевищення ПАТ рівня 45 мм.рт.ст. у основній та контрольній групах становить 16,55 при довірчому інтервалі (CI) 4,28- 50,59. Перевищення ПАТ рівня 45 мм.рт.ст., за даними ряду авторів, асоційовано із значним зростанням ризику формування інсульту, серцевої та ниркової недостатності у хворих на артеріальну гіпертензію.

Нами проаналізовано показники ударного об'єму лівого шлуночка (УО) та індексу жорсткості аорти (ІЖА) у хворих основної та контрольної груп. ІЖА визначався за формулою: $ІЖА = \text{ПАТ} / \text{УО}$ мм.рт.ст./мл. Вимірювання ПАТ проводилось хворим безпосередньо під час виконання ехокардіографії (рис.3).

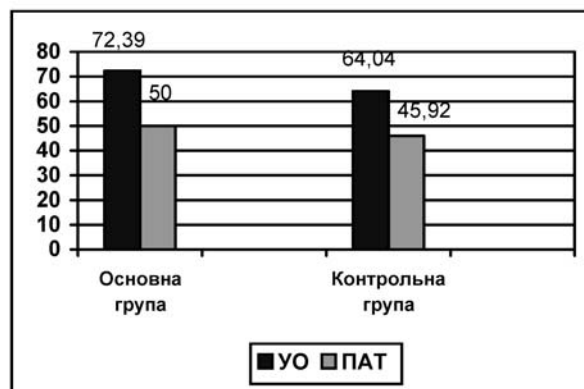


Рис. 3. Показники ударного об'єму лівого шлуночка та пульсового артеріального тиску у хворих на гіпертензивну хворобу основної та контрольної груп

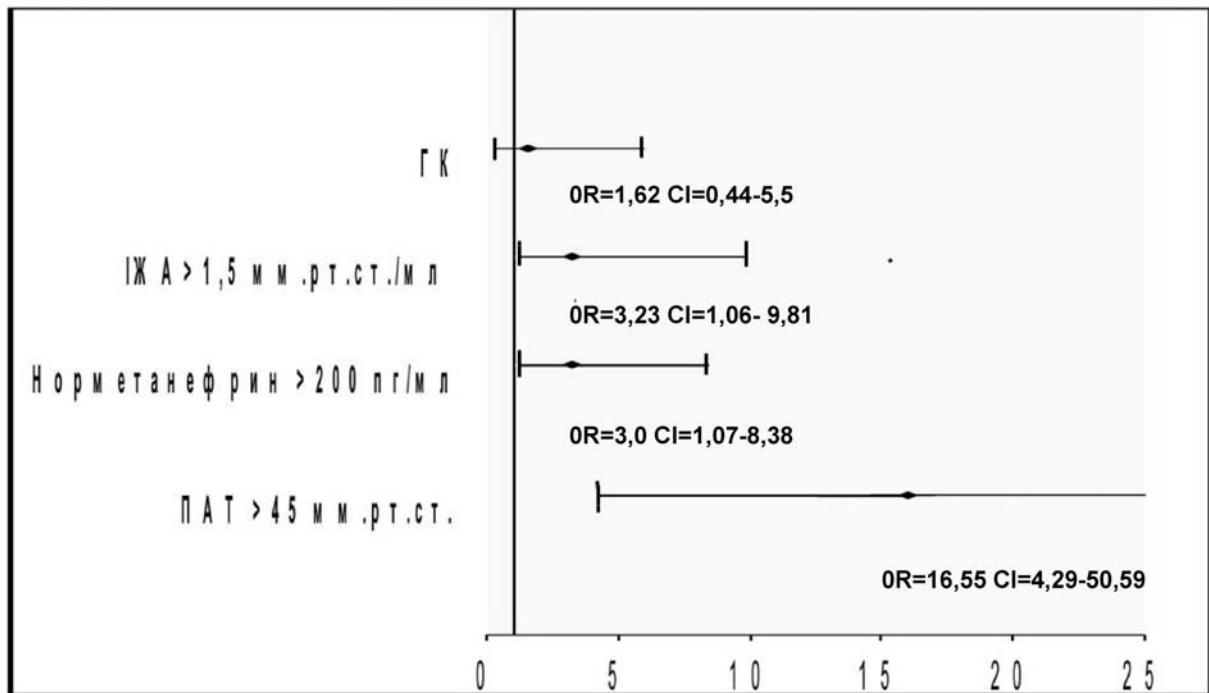


Рис. 4. Відношення шансів виникнення досліджуваних подій у хворих основної та контрольної груп

Середнє значення УО лівого шлуночка в основній групі становило $75,08 \pm 2,8$ мл. Аналогічний показник у контрольній групі становив $64,04 \pm 2,45$ мл ($p < 0,01$).

Середній показник ІЖА у хворих основної групи дорівнював $1,48 \pm 0,02$ мм.рт.ст./мл, що достовірно вище, ніж у хворих контрольної групи, де середній рівень ІЖА становив $1,40 \pm 0,03$ мм.рт.ст./мл ($p < 0,05$).

За наявності показника ІЖА, що перевищує 1,5 мм.рт.ст./мл спостерігається зростання частоти виникнення серцево-судинних подій, серцевої та ниркової недостатності в хворих з артеріальною гіпертензією в 1,54 раза. [5]. З огляду на це, нами проаналізовано відношення шансів виникнення патологічного значення індексу жорсткості аорти (ІЖА > 1,5) в основній та контрольній групах. Отримані результати засвідчили, що для хворих, які тривало перебувають під впливом ЕМПВН, характерні вищі шанси наявності патологічного ІЖА порівняно з контрольною групою (OR=3,23. CI=1,06-9,81).

Проаналізовано показники концентрації продукту розпаду катехоламінів норметанефрину в крові хворих основної та контрольної груп. Нормальним рівнем норметанефрину вважається значення, що не перевищує 200 пг/мл. Встановлено, що у хворих, які тривало перебували під впливом ЕМПВН середній рівень норметанефрину у плазмі крові дорівнював $204,74 \pm 2,77$ пг/мл, що достовірно вище, ніж у досліджуваних конт-

рольної групи, де цей показник становив $193,36 \pm 2,81$ пг/мл ($p < 0,01$).

Розраховано відношення шансів перевищення верхньої допустимої межі концентрації норметанефрину в плазмі крові (200 пг/мл) у хворих обох груп. Встановлено, що для хворих основної групи притаманні вищі шанси збільшення рівня норметанефрину: OR=3,0 (CI=1,07-8,38).

Вивчення амбулаторних карт та іншої медичної документації дало змогу зробити висновок, що у хворих основної групи, які тривало перебували під дією ЕМПВН, протягом останнього року діагностовано 11 гіпертензивних кризів (ГК).

У контрольній групі за аналогічний період виявлено 3 випадки ГК. Відношення шансів виникнення ГК у основній групі було вищим, ніж у контрольній (OR=1,62), проте результат не був достовірним, оскільки довірчий інтервал при цьому перетинав одиницю (CI=0,44-5,95).

На рис. 5. видно, що вплив електромагнітних полів високої напруги асоційований із достовірним зростанням шансів критичного збільшення індексу жорсткості аорти та пульсового артеріального тиску, виникнення норметанефринемії. Не вірогідним є збільшення шансів розвитку гіпертензивного кризу.

Висновки

1. Перебіг артеріальної гіпертензії у хворих, які тривало перебувають під впливом електромагнітних полів високої напруги характеризується вищи-

ми порівняно із контрольною групою середньодобовими показниками частоти серцевих скорочень, систолічного та діастолічного артеріального тиску.

2. Виконання досліджуваними професійних обов'язків під час перебування в зоні дії електромагнітного поля високої напруги асоціювалося із значним зростанням частоти серцевих скорочень в порівнянні із аналогічним показником у основній групі, що фіксувався в момент відсутності впливу електромагнітних полів.

3. Для хворих, які тривало перебувають під впливом електромагнітного поля високої напруги характерно збільшення концентрації в плазмі крові продукту метаболізму катехоламінів норметанефрину внаслідок активації симпатoadреналової системи.

4. Вплив на хворих з артеріальною гіпертензією електромагнітних полів високої напруги проявляється збільшенням пульсового артеріального тиску, індексу жорсткості аорти, що може свідчити про збільшення небезпеки розвитку серцево-судинних подій, інсульту та ниркової недостатності.

Перспективи подальших досліджень

Цікавим є дослідження впливу не лише напруги але й діапазону модулювання електромагнітного поля на показники добового моніторингу артеріального тиску у хворих з артеріальною гіпертензією.

Перспективним є вивчення концентрації адренкортикотропного гормону та метанефрину, швидкості поширення пульсової хвилі на сонній та плечовій артеріях, функцію ендотелію, а також дослідження оптимальної антигіпертензивної терапії у хворих, які тривало піддаються впливу електромагнітних полів високої напруги.

Література. 1. Агаджян Н.А. Магнитное поле Земли и организм человека / Н.А. Агаджян // Экология человека. – 2005. – №9. – С.3-9. 2. Баранский П.И. А.Л. Чижевский и проблемы взаимодействия магнитных полей с объектами живой природы / П.И. Баранский // Вісн. Калужського університету. – 2007. – № 3. – С.37-41. 3. Бардак А.Л. Влияние вариаций глобальных и региональных параметров гелиогеомагнитной обстановки на состояние сердечно-сосудистой системы человека в норме и патологии / А.Л. Бардак // Вісн. Томського університету. Сер. Фізика. – 2003. – №278. – С.134-140. 4. Бурлаков А.Б. Антропогенные возмущения ионосферы как дестабилизирующий фактор гелиобиосферных корреляцій / А.Б. Бурлаков // Вісн. Калужського університету. – 2007. – №3. С.15-24. 5. Дзяк Г.В., Васильева Л.И., Ханюков А.А. 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. 6. Москаленко В.Ф. Артериальна гіпертензія: медико-соціальні результати і шляхи виконання Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії / В.Ф. Москаленко, В.М. Коваленко // Укр. кардіол. ж. – 2002. – №4. – С.6-10. 7. Сіренко Ю.М. Пульсовий артеріальний тиск, індекс жорсткості аорти: вплив на прогноз у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які пройшли лікування у спеціалізованому відділенні / Ю.М. Сіренко // Артеріал. гіпертензія. – 2010. – №4. – С.38-41.

ВЛИЯНИЕ ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫХ ПОЛЕЙ ВЫСОКОГО НАПРЯЖЕНИЯ НА ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И УРОВЕНЬ АКТИВАЦИИ СИМПАТО-АДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Н. Н. Середиук, Т. С. Сопильняк, С. М. Сопильняк

Резюме. Длительное нахождение больных артериальной гипертензией под воздействием электромагнитных полей высокого напряжения сопровождается увеличением уровня систолического и диастолического артериального давления, среднесуточного показателя частоты сердечных сокращений, увеличением пульсового артериального давления, индекса жесткости аорты и концентрации норметанефрина в плазме крови. В период исполнения служебных обязанностей в зоне воздействия электромагнитных полей высокого напряжения у больных отмечается значительное возрастание частоты сердечных сокращений. Полученные результаты свидетельствуют о активации симпатoadреналової системи и являются показателем риска возникновения сердечно-сосудистых событий и осложненного течения гипертензивной болезни.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, электромагнитные поля высокого напряжения, суточный мониторинг артериального давления, норметанефрин.

INFLUENCE OF ELECTROMAGNETIC FIELD OF HIGH VOLTAGE ON INDEXES OF DAILY ARTERIAL PRESSURE MONITORING AND THE LEVEL OF THE SYMPATHOADRENAL SYSTEM ACTIVATION IN PATIENTS WITH HYPERTENSION

N. Serediuk, T. Sopilniak, S. Sopilniak

Abstract. Significant increase of the heart rate is marked in patients within the period of performing duties in the zone of high voltage electromagnetic fields influence. The obtained results are indicative of sympathoadrenal system activation and are risk index of the onset of the cardiovascular episodes and a complicated course of hypertension.

Key words: arterial hypertension, high voltage electromagnetic fields, daily monitoring of arterial pressure, normetaneфryn.

Ivano-Frankivsk National Medical University

Clin. and experim. pathol. – 2011. – Vol.10, №2 (36). – P.88-90.

Надійшла до редакції 24.05.2011

Рецензент – проф. О. І. Волошин

© Н. М. Середиук, Т. С. Сопильняк, С. М. Сопильняк, 2011

УДК 616.341-008.87-019

*Л. І. Сидорчук*Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

АВТОХТОННА ОБЛІГАТНА, ФАКУЛЬТАТИВНА АНАЕРОБНА ТА АЕРОБНА МІКРОБІОТА ПОРОЖНИНИ ДИСТАЛЬНОГО ВІДДІЛУ ТОНКОЇ КИШКИ СПЛЕНЕКТОМОВАНИХ БІЛИХ ЩУРІВ

Ключові слова: нормальна мікробіота, тонка кишка, спленектомовані тварини.

Резюме. В експериментальних умовах на білих щурах після спленектомії (імунodefіцитний стан) показано зниження популяційного рівня автохтонних облигатних анаеробних бактерій роду *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Lactobacillus* за одночасної елімінації бактерій роду *Peptostreptococcus* та *Enterococcus*. Закономірним серед тварин виявилися зростання популяційного рівня стафілококів і контамінація порожнини дистального відділу тонкої кишки патогенними й умовно-патогенними ентеробактеріями, пептококом та клостридіями, які досягають мінімального популяційного рівня.

Вступ

Селезінка є периферійним непарним лімфоїдним органом системи імунітету, в якому здійснюється лімфотік у регіонарні лімфатичні вузли першого, другого порядку та формуються різні типи системної імунної відповіді. У селезінці є тимусзалежні (паракортикальні) та тимуснезалежні (гермінативні) центри, де здійснюється затримка антигенів, які несуть генетично чужорідну інформацію, як і патологічно змінених клітин, в тому числі «старих» еритроцитів. Саме цей орган є місцем диференціації, дозрівання і проліферації лімфоцитів, синтезу імуноглобулінів усіх класів та формування різних типів імунної відповіді [2].

На сьогодні загальновідомим є той факт, що будь-які хірургічні втручання сприяють пригніченню функції імунокомпетентних клітин. Такий стан організму людини чи тварини іменують «ятрогенним імунодефіцитом», який формується вже впродовж перших чотирьох годин післяопераційного періоду і може тривати навіть до трьох діб [3, 6, 9].

Вияткове значення у формуванні інфекційного патологічного процесу має дистальний відділ тонкої кишки, який характеризується підвищеною васкуляризацією та локалізацією потужних лімфоїдних скупчень, асоційованих зі слизовою оболонкою (бляшки Пеєра), поверхня якої має високу здатність щодо резорбції антигенів, в тому числі мікроорганізмів [8, 10]. Це надає їм особливої схильності до контакту з мікроорганізмами, ксенобіотиками та іншими складовими компонентами. У цього відділу кишечника постійно персистують автохтонні облигатні анаеробні бак-

терії родів *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Lactobacillus*, *Peptostreptococcus* та факультативно анаеробні бактерії родів *Enterococcus*, *Escherichia*, які складають головну мікробіоту кишечника. Регуляція якісного та кількісного складу мікрофлори травного тракту здійснюється системними компонентами імунної відповіді, а також локальною імунною системою слизових оболонок [1, 2, 12]. У спленектомованих тварин формується набутий імунодефіцитний стан, який може порушити регуляторну функцію мікробіоти порожнини кишечника і ступінь цих порушень необхідно встановити.

Мета дослідження

Вивчити якісний та кількісний склад мікробіоти вмісту порожнини дистального відділу тонкої кишки спленектомованих білих щурів.

Матеріал і методи

Бактеріологічним методом досліджено вміст порожнини дистального відділу тонкої кишки у 17 білих щурів масою 220-240 г. До контрольної групи віднесені 10 тварин, а 7 щурів були спленектомовані (дослідна група). Останнім у стерильних умовах виконали оперативне втручання з метою доступу до селезінки з наступним закриттям післяопераційної рани. Дослідним щурам після відповідного доступу до селезінки проводили видалення органу. Після цього протягом двох місяців (60 діб) спостерігали за поведінкою тварин, прийомом корму, реакцією на зовнішні подразники. Далі контрольних та дослідних щурів

забивали під ефірним наркозом. Експериментальна робота проводилася з повним дотриманням основних положень GLP (1981 р.), «Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин» (1977 р.), Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовують в експериментах на 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. Комісією з питань біомедичної етики БДМУ порушення морально-етичних норм під час досліджень не виявлені.

У стерильних умовах відкривали черевну порожнину, відбирали частину (1,5-2 см) товстої кишки з її вмістом. У стерильних умовах пінцетом витискали вміст кишки на стерильний вощений папір і зважували. До цього вмісту додавали десятикратний об'єм стерильного фізрозчину. З цієї суміші готували серійний десятикратний титраційний ряд пробірок з концентрацією вихідної суміші від 10^{-2} до 10^{-10} . Стерильними мікропіпетками брали з кожної пробірки по 0,1 мл і наносили на відповідні тверді живильні середовища, оптимальні для кожного роду мікробів, де за допомогою стерильного шпателя здійснювали посів на сектори чашок Петрі.

Посів факультативних анаеробних та аеробних мікроорганізмів культивували у термостаті (37 °С) протягом 24-48 годин. Посів облигатних анаеробних бактерій вирощували у стаціонарному анаеростаті «CO₂-Incubator T-125» протягом 5-7 діб (при появі росту), інколи до 14 діб. Після цього вивчали отримані однотипові колонії для кожного роду мікробів, з колоній одержували чисті культури облигатних і факультативних анаеробних та аеробних мікроорганізмів. Чисті культури ідентифікували до роду (виду) за морфо-тинкторіальними, культуральними і біохімічними властивостями [4, 5].

Враховуючи те, що число бактерій та дріжджоподібних грибків роду *Candida* на одиницю об'єму сягає мільйонів та мільярдів, для зручності викладу матеріалу вираховували десятковий логарифм кількісних показників (lg КУО/г) мікрофлори.

Математично-статистичний аналіз одержаних результатів проводили за методом варіаційної статистики з визначенням середньої величини, середньої похибки, ймовірність можливої помилки показників визначали за статистичним *t* критерієм Стьюдента.

Обговорення результатів дослідження

Мікрофлора будь-якого біотопу людини і тварин характеризується видовим складом і популяційним рівнем. Ці показники, як правило, стабільні для кожного біотопу, в тому числі і в порожнині ди-

стального відділу тонкої кишки. Однак імунодефіцитний стан у тварин, який формується після видалення будь-якого периферичного органу імунної системи може вплинути на взаємовідносини у системі «мікроорганізм-макроорганізм». [7, 11].

Тому першим етапом досліджень було встановлення видового складу мікробіоти вмісту порожнини дистального відділу тонкої кишки. Результати аналізу якісного складу мікрофлори цього відділу кишечника в білих спленектомованих щурів порівняно з контрольною групою тварин наведені в табл. 1.

Як видно з одержаних та наведених в табл. 1 результатів мікробіологічного дослідження в інтактних тварин константними мікробами у порожнині дистального відділу тонкої кишки за індексом постійності і частотою зустрічання є автохтонні облигатні анаеробні бактерії родів *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Lactobacillus* та факультативно анаеробні бактерії роду *Enterococcus*, *Escherichia*, а також транзиторні аеробні грампозитивні стрептобацили (*B.subtilis*).

У спленектомованих білих щурів константна мікрофлора даного відділу тонкої кишки за індексом постійності і частотою зустрічання представлена також автохтонними облигатними анаеробними бактеріями родів *Bifidobacterium*, *Bacteroides* і *Lactobacillus*, а також факультативно анаеробними бактеріями родів *Escherichia* та *Staphylococcus*.

Водночас у частини дослідних тварин спостерігається елімінація бактерій родів *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus* (у всіх щурів) та факультативно анаеробних бактерій роду *Enterococcus* (у всіх тварин). Перераховані бактерії належать до головної, індигенної мікрофлори (за винятком стафілококів), що свідчить на користь суттєвих порушень мікробіоти порожнини дистального відділу тонкої кишки спленектомованих тварин. На цьому тлі відбувається контамінація порожнини тонкої кишки окремих тварин патогенними (ентеротоксигенними ешерихіями) та умовно-патогенними (бактеріями родів *Klebsiella*, *Edwardsiella*, *Erwinia*, *Proteus*) ентеробактеріями, а також облигатними анаеробними умовно-патогенними бактеріями родів *Clostridium* та *Peptococcus*.

Таким чином, у спленектомованих тварин у порожнині дистального відділу тонкої кишки за індексом постійності, частотою зустрічання константними мікроорганізмами є бактерії родів *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Lactobacillus*, *Escherichia* та *Staphylococcus*, що частково відрізняється від видового складу мікробіоти цього біотопу в інтактних тварин. Зміни якісного складу порож-

Таблиця 1

Видовий склад мікробіоти порожнини дистального відділу тонкої кишки білих щурів

Мікроорганізми	Спленектомовані тварини (n=7)			Інтактні тварини (n=10)		
	Виділено штамів	Індекс постій- ності	Частота зустрі- чальності	Виді- лено штамів	Індекс постій- ності	Частота зустрічаль- ності
<i>Облігатні анаеробні бактерії</i>						
Біфідобактерії	6	85,7	0,14	10	100,0	0,17
Лактобактерії	5	71,4	0,11	10	100,0	0,17
Еубактерії	2	28,6	0,05	2	20,0	0,03
Бактероїди	5	71,4	0,11	10	100,0	0,17
Пептострептококи	0	-	-	2	20,0	0,03
Пептокок	2	28,6	0,05	0	-	-
Бактерії роду <i>Clostridium</i>	2	28,6	0,05	0	-	-
<i>Факультативно анаеробні та аеробні бактерії</i>						
Кишкова паличка	7	100,0	0,16	7	70,0	0,13
<i>E. coli Nly</i>	2	28,6	0,05	-	-	-
Протеї	2	28,6	0,05	-	-	-
Едвардсієли	2	28,6	0,05	-	-	-
Клебсієли	3	42,9	0,07	-	-	-
Ервінії	2	28,6	0,05	-	-	-
Ентерококи	0	-	-	7	70,0	0,13
Стафілококи	4	57,1	0,09	2	20,0	0,03
Аеробні стрептобацили	0	-	-	9	90,0	0,16

Таблиця 2

Популяційний рівень мікробіоти порожнини дистального відділу тонкої кишки спленектомованих білих щурів (lg КУО/г, M±m)

Мікроорганізми	Спленектомовані тварини (n=7)			Інтактні тварини (n=10)			p
	Lg КУО/г	ККД	КЗ	Lg КУО/г	ККД	КЗ	
<i>Облігатні анаеробні бактерії</i>							
Біфідобактерії	5,17±0,48	104,0	0,17	6,65±0,19	115,1	0,20	<0,05
Лактобактерії	4,80±0,37	80,5	0,12	6,84±0,14	118,3	0,20	<0,01
Еубактерії	4,34±0,44	29,1	0,05	5,72±0,32	19,8	0,03	<0,05
Бактероїди	5,00±0,16	83,8	0,13	6,56±0,17	113,5	0,19	<0,001
Пептострептококи	0	-	-	5,80±0,21	20,7	0,03	-
Пептокок	4,50±0,50	30,2	0,05	0	-	-	-
Бактерії роду <i>Clostridium</i>	4,50±0,50	30,2	0,05	0	-	-	-
<i>Факультативно анаеробні та аеробні мікроорганізми</i>							
Кишкова паличка	5,22±0,15	122,5	0,20	5,88±0,41	71,2	0,12	>0,05
<i>E. coli Nly</i>	3,45±0,21	23,2	0,04	0	-	-	-
Протеї	3,50±0,50	23,5	0,04	0	-	-	-
Едвардсієли	3,69±0,09	24,8	0,04	0	-	-	-
Клебсієли	3,72±0,06	37,5	0,06	0	-	-	-
Ервінії	3,69±0,09	24,8	0,04	0	-	-	-
Ентерококи	0	-	-	6,78±0,27	93,8	0,16	-
Стафілококи	3,84±0,03	25,8	0,05	2,30±0,08	8,00	0,01	<0,001
Аеробні стрептобацили	0	-	-	5,52±0,23	86,0	0,15	-

Примітка. ККД – коефіцієнт кількісного домінування; КЗ – коефіцієнт значущості; p – відповідний ступінь вірогідності порівняно з контролем

нинної мікрофлори дистального відділу тонкої кишки спленектомованих тварин слугують підста-

вою для вивчення кількісного складу мікробіоти даного біотопу в експериментальних білих щурів.

Результати вивчення кількісного складу мікробіоти порожнини дистального відділу тонкої кишки спленектомованих тварин наведені в табл. 2.

В інтактних тварин за популяційним рівнем, коефіцієнтом кількісного домінування і коефіцієнтом значущості до домінантних мікроорганізмів належать автохтонні облигатні анаеробні бактерії родів *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides* і факультативно анаеробні бактерії роду *Enterococcus*, а також транзиторні грампозитивні стрептобацили й частково кишкові палички.

У спленектомованих щурів за вказаними аналітичними показниками до домінантних мікроорганізмів порожнини дистального відділу тонкої кишки належать також автохтонні облигатні анаеробні бактерії родів *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* і *Bacteroides*. Істотну роль у мікробіоценозу цього біотопу відіграють кишкові палички.

Характерним для мікробіоти порожнини дистального відділу тонкої кишки виявилось суттєве зниження популяційного рівня та аналітичних показників автохтонних облигатних анаеробних бактерій родів *Bifidobacterium* на 28,6%, *Lactobacillus* - на 42,5%, *Eubacterium* - на 31,8%, *Bacteroides* - на 31,2%, а факультативно анаеробних бактерій роду *Escherichia* - на 12,6% відповідно.

Водночас, із цього біотопу елімінують автохтонні анаеробні пептострептококи, факультативно анаеробні й аеробні бактерії роду *Enterococcus*. Такі зміни кількісного складу головної мікробіоти порожнини дистального відділу тонкої кишки призводять до контамінації цього біотопу патогенними та умовно-патогенними ентеробактеріями, які досягають мінімального (від $3,45 \pm 0,21$ до $3,72 \pm 0,06$ ІгКУО/г) популяційного рівня, а також пептококом, кластридіями і стафілококами, що також досягають низьких кількісних значень (від $3,84 \pm 0,03$ до $4,50 \pm 0,50$ ІгКУО/г).

Таким чином, в експериментальних умовах на білих дослідних щурах після спленектомії (імунodefіцитний стан) показано зниження популяційного рівня автохтонних облигатних анаеробних бактерій роду *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Lactobacillus* за одночасної елімінації бактерій роду *Peptostreptococcus* та *Enterococcus*. Закономірним у даної групи тварин вважаємо зростання популяційного рівня стафілококів і контамінацію порожнини дистального відділу тонкої кишки патогенними та умовно-патогенними ентеробактеріями, пептококом, кластридіями, які досягають мінімального популяційного рівня.

Висновки

1. За індексом постійності, частотою зустрічальності у порожнині дистального відділу тон-

кої кишки спленектомованих тварин константними мікроорганізмами є автохтонні облигатні анаеробні бактерії родів *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* і *Bacteroides* та факультативні анаеробні бактерії роду *Escherichia* і *Staphylococcus*. У цих тварин настає елімінація бактерій роду *Peptostreptococcus* і *Enterococcus*, а в частини дослідних білих щурів (14,3-28,6%) відмічено елімінацію навіть представників головної мікрофлори цього біотопу.

2. За популяційним рівнем, коефіцієнтами кількісного домінування і значущості до головної групи (домінантних мікроорганізмів) порожнини дистального відділу тонкої кишки спленектомованих тварин належать індигенні анаеробні бактерії родів *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* та *Bacteroides*, а також факультативно анаеробні бактерії роду *Escherichia*.

3. У спленектомованих тварин із порожнини дистального відділу тонкої кишки елімінують бактерії роду *Peptostreptococcus* та *Enterococcus*, на тлі чого відбувається контамінація цього біотопу у незначній кількості тварин (28,6-42,9%) патогенними (ентеротоксигенними ешерихіями) та умовно-патогенними ентеробактеріями (родів *Klebsiella*, *Edwardsiella*, *Erwinia*, *Proteus*), пептококом та бактеріями роду *Clostridium*, які досягають мінімального популяційного рівня.

Перспективи подальших досліджень

Одержані та викладені в статті результати є підставою для вивчення мікробіоти слизової оболонки (при-епітеліальної біоплівки) дистального відділу тонкої кишки спленектомованих тварин.

Література. 1. Бондаренко В.Н. Микрофлора человека: норма и патология / В.Н. Бондаренко // Наука в России. - 2007. - № 1. - С. 4-9. 2. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник: СПб, Библиомед - 2003. - 604 с. 3. Кузнецова О.В. Роль цитокінів у механізмах розвитку післяспленектомічної А-клітинної гіпергічної імунної реакції / Кузнецова О.В. // Бук. мед. вісник. - 2001. - Т. 5, № 3-4. - С. 177-179. 4. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology* / Boone D. R., Castenholz R. W. - Vol. 1: The Archaea and the Deeply Branching and Phototrophic Bacteria. - 2nd ed., 2001, XXI, 721 p. 5. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology* / Brenner D. J.; Krieg N. R., Staley J. R. Vol. 2: The Proteobacteria, Part B: The Gammaproteobacteria. - 2nd ed., 2005. - XXVIII, 1108 p. 6. Di Sabatino A. Splenic hypofunction and the spectrum of autoimmune and malignant complications in celiac disease / Di Sabatino A., Rosado M.M., Cazzola P., Riboni R // Clin. Gastroenterol. Hepatol. - 2006. - Vol. 4, № 2. - P. 179-186. 7. Ishikawa H. Effect of intestinal microbiota on the induction of regulatory CD25+ CD4+ T cells / Ishikawa H., Tanaka K., Maeda Y., Aiba Y. // Clin. Exp. Immunol. - 2008. - № 153, Vol. 1. - P. 127-135. 8. Kasper D.L. A paradigm for commensalism: the role of a specific microbial polysaccharide in health and disease / Kasper D.L // Nestle Nutr. Workshop Ser. Pediatr. Program. - 2009. - Vol. 64. - P. 1-8. 9. Kimura F. Immunosuppression following surgical and traumatic injury / Kimura F., Shimizu H., Yoshidome H., Ohtsuka M // Surg. Today. - 2010. - Vol. 40, № 9. - P. 793-808. 10. Liang Q.H. Influence of intestinal dysbacteriosis on immune and hematopoietic function in mice / Liang Q.H., Zhang L., Duan

S.C., Wang P // Zhonghua Er Ke Za Zhi. – 2004. – Vol. 42, № 9. – P. 708-711. 11. Vakhitov T.Y. Modulating effect of microflora metabolites of the human and animals on lymphoid tissue culture / Vakhitov T.Y., Chalisova N.I., Balikina N.A., Petrov L.N // Dokl. Biol. Sci. – 2009. – Vol. 428. – P. 395-397. 12. Todar's Online Textbook of Bacteriology // Available at <http://www.textbookofbacteriology.net/normalflora.html>

**АВТОХТОННАЯ ОБЛИГАТНАЯ,
ФАКУЛЬТАТИВНАЯ АНАЭРОБНАЯ И АЭРОБНАЯ
МИКРОБИОТА ПОЛОСТИ ДИСТАЛЬНОГО
ОТДЕЛА ТОНКОЙ КИШКИ
СПЛЕНЭКТОМИРОВАННЫХ БЕЛЫХ КРЫС**

Л. И. Сидорчук

Резюме. В экспериментальных условиях на белых крысах после спленэктомии (иммунодефицитное состояние) показано снижение популяционного уровня автохтонных облигатных анаэробных бактерий рода *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Lactobacillus* при одновременной элиминации бактерий рода *Peptostreptococcus* и *Enterococcus*. Закономерным среди животных оказались рост популяционного уровня стафилококков и контаминация полости дистального отдела тонкой кишки патогенными и условно-патогенными энтеробактериями, пептококками, клостридиями, которые достигают минимального популяционного уровня.

Ключевые слова: нормальная микрофлора, тонкая кишка, спленэктомированные животные.

**AUTOCHTHONOUS OBLIGATE, FACULTATIVE
ANAEROBIC AND AEROBIC MICROBIOTA OF THE
DISTAL PART OF THE SMALL BOWEL CAVITY OF
SPLENECTOMIZED ALBINO RATS**

L. I. Sydorчук

Abstracts. It have been demonstrated the decrease of population level of indigenous obligate anaerobic bacteria of the *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Lactobacillus* genera with the simultaneous elimination of the bacteria of *Peptostreptococcus* and *Enterococcus* genera in experimental conditions on albino rats after splenectomy (immunodeficiency state). Naturally, among animals there were the rise of population level of staphylococci and the contamination of distal part of the small bowel cavity with pathogenic and opportunistic pathogenic enterobacteria, peptococci, clostridium, which reached a minimum population level.

Key words: normal microflora, small bowel, splenectomized animals.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2011. - Vol.10, №2 (36).-P.91-95.

Надійшла до редакції 24.05.2011

Рецензент – проф. С. С. Ткачук

© Л. И. Сидорчук, 2011

УДК 616-089.168.1

Р. І. Сидорчук
К. В. Павлович
О. М. Плегуча
О. Д. Дуцак
І. М. Плегуча

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

ДИНАМІКА ЗМІН ІНТЕГРАЛЬНИХ ІНДЕКСІВ НЕСПЕЦИФІЧНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ТА ІМУННОЇ РЕАКТИВНОСТІ ПРИ ГНІЙНО- ДЕСТРУКТИВНИХ ПРОЦЕСАХ НИЖНІХ КІНЦІВОК

Ключові слова: гнійно-деструктивні процеси нижніх кінцівок, імунна реактивність, неспецифічна резистентність, інтегральні показники.

Резюме. Метою дослідження є вивчення динаміки змін показників імунної реактивності, факторів та механізмів неспецифічної резистентності при гнійно-деструктивних процесах (ГДП) нижніх кінцівок. Дослідження охоплює 46 хворих на ГДП, середнім віком $53,71 \pm 8,53$ років. 23 (50,0%) хворих із синдромом стопи діабетика, 7 (15,2%) з інфікованими ранами стопи та гомілки, 10 (21,7%) з облітеруючими та атеросклеротичними ураженнями судин, 6 (13,0%) з патологією вен нижніх кінцівок. Показано, що розвиток та перебіг ГДП нижніх кінцівок характеризується суттєвими порушеннями системи неспецифічного протимікробного захисту, а також імунної реактивності, що пов'язується із фоновою патологією.

Вступ

Відповідь організму на вторгнення генетично (імунологічно) чужорідних агентів, у тому числі й інфекційних, визначається станом імунної системи, її готовністю швидко та у повному об'ємі знешкодити чужорідні антигени [3, 8]. Ця відповідь визначається як факторами та механізмами неспецифічної резистентності, так і специфічною імунною відповіддю [4-6]. Значення імунної реактивності та неспецифічної резистентності організму у формуванні гнійно-запальних та деструктивних процесів (ГДП) є загальноприйнятими факторами, що впливають на перебіг захворювання та його прогноз [1, 8, 9]. Водночас, динаміка показників імунної реактивності, факторів та механізмів неспецифічної резистентності при ГДП є дослідженою недостатньо.

Мета дослідження

Вивчити динаміку змін показників імунної реактивності, факторів та механізмів неспецифічної резистентності при гнійно-деструктивних процесах нижніх кінцівок.

Матеріал і методи

Дослідження охоплює 46 хворих на ГДП, середній вік яких $53 \pm 8,53$ роки. Серед хворих дещо переважали особи жіночої статі: жінок – 24 (52,2%), чоловіків – 22 (47,8%). Структура патології представлена наступним чином: 23 (50,0%)

хворих із синдромом стопи діабетика (ССД), 7 (15,2%) – інфіковані рани (ІР) стопи та гомілки, 10 (21,7%) – облітеруючі та атеросклеротичні ураження судин (ОАУС) нижніх кінцівок, 6 (13,0%) – патологія вен (ПВ) нижніх кінцівок, включно з посттромбофлебітичною хворобою (ПТФХ) та варикозом вен. Лікувальна тактика відповідала нормативним положенням, стандартам та протоколам лікування відповідної категорії хворих [1, 2, 7].

При виконанні дослідження керувались загальноприйнятими світовими та вітчизняними нормами біоетики з дотриманням основних положень Директиви ЄС № 609 від 24.11.1986 р., GCP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2000 рр.) і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000р. Аналіз факторів і механізмів неспецифічної резистентності та імунної реактивності здійснювали за розрахунками інтегральних показників лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ), індексу резистентності організму (ІРО) та індексу імунологічної реактивності (ІПР) [3]. ЛІІ розраховували за формулою 1:

$$\text{ЛІІ} = \frac{(4\text{мц} + 3\text{зю} + 2\text{п} + \text{с}) \times (\text{пл} + 1)}{(\text{мон} + \text{лімф}) \times (\text{е} + 1)}$$

де: мц – міелоцити; ю – юні нейтрофіли; п – паличкоядерні нейтрофіли; с – сегментоядерні нейтрофіли; пл – плазмоцити; мон – моноцити; лімф – лімфоцити; е – еозинофіли.

ІРО розраховували за формулою 2:

$$\text{ІРО} = \frac{\text{Л}}{\text{Вік} \times \text{ЛП}}$$

де: ІРО – індекс резистентності організму; Л – загальна кількість лейкоцитів; Вік – вік хворого; ЛП – лейкоцитарний індекс інтоксикації.

ІР визначали за формулою 3:

$$\text{ІР} = \frac{\text{Лф}}{\text{Вік} \times \text{ЛП}}$$

де: ІР – індекс імунологічної реактивності; Лф – загальна кількість лімфоцитів; Вік – вік хворого; ЛП – лейкоцитарний індекс інтоксикації.

Обробка отриманих баз даних проводилася методами варіаційної статистики за критеріями W.

Gusset (Student) та R. Fisher з використанням програмних пакетів Origin® 7.0 (Microcal Software™/Origin Labs®) та Excel® XP™ build 10.6612.6625-SP3 (Microsoft®), Statistica™ 6.0 (Statsoft® Inc), MatLab® 6.21 (MatLab® Software Inc).

Обговорення результатів дослідження

ЛП є важливим показником, що характеризує вираженість реакції лейкоцитів на прояви запалення в тканинах. При узагальненні результатів відмічено (табл. 1), що найбільш ефективним лікуванням за визначеною схемою було у пацієнтів з ГДП при ІР. Клінічно ефект від проводимого лікування хворі відмічали на 7-му добу перебування у стаціонарі. Це підтверджується і зменшенням ендогенної інтоксикації організму, що виражається лабораторно у зменшенні ЛП. Найбільшими проявами ендогенної інтоксикації, малочутливими до проводимої терапії, характеризувалася група хворих на ГДП при ОАУС. Подібну до загальної вибірки тенденцію спостерігали у хворих на ГДП при ПВ. При поступленні в стаціонар найменші прояви інтоксикації спостерігали у пацієнтів з ГДП внаслідок ІР та ПВ.

Таблиця 1

Динаміка показників ЛП у хворих на ГДП у процесі лікування залежно від нозології (x±Sx)

Нозологія	1 доба	3 доба	5 доба	7 доба	10 доба	14 доба
	1	2	3	4	5	6
ССД, n=23	1,24±0,89	1,43±0,66	1,84±1,64	1,18±1,13	1,13±0,63	1,03±0,83
ІР, n=7	1,01±0,69	1,26±0,04	2,68±2,14	0,47±0,27 P ₂₋₄ ***	1,24±0,82	0,85±0,54
ВС, n=10	1,53±1,12	1,24±0,26	–	1,89±1,41 P ₃₋₄ ***	1,29±0,34	1,08±1,1
ПВ, n=6	1,02±0,58	1,8±1,16	–	–	–	1,1±0,71

Примітка. *** - коефіцієнт вірогідності між вказаними групами (P<0,01)

Таблиця 2

Динаміка показників ІРО у хворих на ГДП у процесі лікування залежно від нозології (x±Sx)

Нозологія	1 доба	3 доба	5 доба	7 доба	10 доба	14 доба
	1	2	3	4	5	6
ССД, n=19	0,14±0,1	0,09±0,06	0,1±0,06	0,25±0,23 P ₁₋₄ * P ₂₋₄ *	0,17±0,14	0,19±0,18
ІР, n=6	0,18±0,11		0,08±0,07	0,33±0,21	0,18±0,17	0,12±0,11
ОАУС, n=8	0,13±0,09	0,09±0,02	–	0,21±0,29	0,1±0,06	0,22±0,22
ПВ, n=5	0,13±0,09	0,11±0,11	–	–	–	0,19±0,2

Примітка. * - коефіцієнт вірогідності між вказаними групами (P<0,05)

Таблиця 3

Динаміка показників ІР у хворих на ГДП в процесі лікування залежно від нозології (x±Sx)

Нозологія	1 доба	3 доба	5 доба	7 доба	10 доба	14 доба
	1	2	3	4	5	6
ССД, n=19	0,47±0,41	0,33±0,25	0,33±0,28	1,23±1,72 P ₁₋₄ *	0,74±1,22	1,31±2,16
ІР, n=6	0,47±0,48	0,32±0,06	0,3±0,31	1,34±0,84 P ₁₋₄ *	0,34±0,2	1,2±1,64
ОАУС, n=8	0,4±0,35	0,34±0,15		1,4±2,59	0,3±0,15	1,79±3,02
ПВ, n=5	0,58±0,48	0,32±0,46				0,66±0,75

Примітка. * - коефіцієнт вірогідності між вказаними групами (P<0,05)

Для загальної вибірки хворих із ГДП у динаміці лікування відмічали певну ритмічну закономірність змін ЛШ, що характеризувалася хвилеподібними коливаннями цього показника із зростанням на 5-ту добу з часу поступлення хворих в стаціонар. Протягом подальшого лікування відмічали поступове зменшення показника ЛШ аж до 14-ої доби, що пов'язуємо з настанням ефекту дії внутрішньоартеріальних ін'єкційних розчинів.

Дослідження динаміки ІРО характеризує стан опірних сил організму. За нашими даними (табл. 2), імунологічна реактивність була практично однаковою у пацієнтів усіх груп. Найнижчий показник ІРО відмічено у групі хворих на ГДП при ПВ. Слід відмітити, що на фоні лікування, ефект від якого максимально проявлявся на 7-му добу, відмічено зростання ІРО в 2-3 рази. У цілому традиційне лікування сприяє збільшенню опірності, що виражається зростанням ІРО при виписці порівняно з такими при поступленні.

При аналізі ІР в динаміці (табл. 3) більш стійкий пік збільшення його виявлений у пацієнтів з ГДП унаслідок ІР, який характеризується трикратним його зростанням на 7-му добу. ІР зберігає високі показники аж до 14-ої доби з наступним поступовим зменшенням. Зруйновані лімфоцити є стимулюючою субстанцією для кісткового мозку на продукцію нових популяцій, за рахунок яких і відбувається зростання ІР.

Відмічено також особливість характерну для ГДП при ПВ: ІР у пацієнтів цієї групи був у 1,5 раза більшим при поступленні хворих до стаціонару за такі в інших групах, і найменшим при виписці, у той час, як у пацієнтів інших груп ці співвідношення були практично однаковими.

Висновок

Розвиток та перебіг гнійно-деструктивних процесів нижніх кінцівок характеризується суттєвими порушеннями системи неспецифічного протимікробного захисту, а також імунної реактивності, що певним чином пов'язується із фоновою патологією.

Перспективи подальших досліджень

Перспективи наукового пошуку полягають у розробці методів корекції виявлених параметрів імунного гомеостазу.

Література. 1. *Бойко В.В.* Комплексное лечение синдрома диабетической стопы / В.В. Бойко, Р.П. Ибрагимов // Харк. хірург. школа. – 2009. – №3. – С. 90-93. 2. *Протокол надання медичної допомоги хворим з синдромом диабетичної стопи.* – Офіц вид. – К.: МОЗ України, 2009. – 5 с. (нормативний документ МОЗ України. Затверджено Наказом МОЗ України від 05.08.2009 №574 "Про затвердження протоколів надання медичної допомоги пацієнтам з ендокринними захворюваннями"). 3. *Сидорчук Р.І.* Абдомінальний сепсис / Сидорчук Р.І. – Чернівці: Вид-во БДМУ, 2006. – 482 с. 4. *Navarro-Gonzalez J.F.* The role of inflammatory cytokines in diabetic nephropathy / J.F.

Navarro-Gonzalez, C. Mora-Fernandez // J. Am. Soc. Nephrol. – 2008. – Vol. 19. – P. 433-442. 5. *Ochoa O.* Chemokines and diabetic wound healing / O. Ochoa, F.M. Torres, P.K. Shireman // *J. Vasc. Surg.* – 2007. – Vol. 15. – P.350-355. 6. *Hardman M.J.* Macrophage migration inhibitory factor: a central regulator of wound healing / M.J. Hardman, A. Waite, L. Zeef [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2005. – Vol. 167. – P. 1561-1574. 7. *Managment of Peripheral Arterial Disease.* TransAtlantic Inter-Society Consensus. // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2000. - Vol. 19 (Suppl.A). 8. *Petrova N.L.* Is there a systemic inflammatory response in the acute Charcot foot? / N.L. Petrova, C. Moniz, D.A. Elias [et al.] // *Diabetes Care.* – 2007. – Vol. 30, № 4. – P. 997-998. 9. *Wu S.C.* Foot ulcers in the diabetic patient, prevention and treatment / S.C. Wu, V.R. Driver, J.S. Wrobel, D.G. Armstrong // *Vasc. Health and Risk Manag.* – 2007. – Vol. 3, № 1. – P. 65-76.

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ ИНТЕГРАЛЬНЫХ ИНДЕКСОВ НЕСПЕЦИФИЧНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ И ИМУННОЙ РЕАКТИВНОСТИ ПРИ ГНОЙНО-ДЕСТРУКТИВНЫХ ПРОЦЕССАХ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

*Р. И. Сидорчук, К. В. Павлович,
А. М. Плегуца, А. Д. Дуцак, И. М. Плегуца*

Резюме. Целью исследования является изучение динамики изменений показателей иммунной реактивности, неспецифической резистентности при гнойно-деструктивных процессах (ГДП) нижних конечностей. Исследование охватывает 46 больных с ГДП, средний возраст – 53,71±8,53 лет. 23 (50,0%) больных с синдромом стопы диабетика, 7 (15,2%) с инфицированными ранами стопы и голени, 10 (21,7%) с облитерирующими и атеросклеротическими поражениями сосудов, 6 (13,0%) с патологией вен нижних конечностей. Показано, что развитие и течение ГДП нижних конечностей характеризуется существенными нарушениями системы неспецифической противомикробной защиты, а также иммунной реактивности, что связано с фоновой патологией.

Ключевые слова. Гнойно-деструктивные процессы нижних конечностей, иммунная реактивность, неспецифическая резистентность, интегральные показатели.

DYNAMICS OF CHANGES OF INTEGRAL INDEXES OF NON-SPECIFIC RESISTANCY AND IMMUNE REACTIVITY AT FESTERING-DESTRUCTIVE PROCESSES OF LOWER EXTREMITIES

*R. I. Sydorчук, K. V. Pavlovych,
O. M. Plehutsa, O. D. Dushchak, I. M. Plehutsa*

Abstract. The purpose of research is studying of dynamics of changes of indexes of immune reactivity, factors and mechanisms of non-specific resistance at festering-destructive processes (FDP) of lower extremities. Research involves 46 patients with FDP, the average age 53±8,53 years. 23 (50,0%) patients with the diabetic foot syndrome, 7 (15,2%) with the infected wounds of foot and shin, 10 (21,7%) with the obliterating and atherosclerotic diseases of the blood vessels, 6 (13,0%) with pathology of veins of lower extremities. It is established that development and current of FDP of lower extremities is characterized by substantial violations of the system of non-specific antibacterial defense, and also immune reactivity which contacts with base-line pathology.

Keywords. Festering-destructive processes of lower extremities, immune reactivity, non-specific resistance, integral indexes.

Bukovynian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2011. - Vol.10, №2 (36). - P.96-98.

Надійшла до редакції 24.05.2011

Рецензент – проф. Н. В. Пащковська

© Р. І. Сидорчук, К. В. Павлович, О. М. Плегуца, О. Д. Дуцак,
І. М. Плегуца, 2011

УДК611.635+612.616.2+616-005.98

А. М. СпаськаПрикарпатський національний
університет імені Василя Стефаника,
м. Івано-Франківськ**ЗМІНИ ЕЯКУЛЯТУ ЧОЛОВІКІВ ЗРІЛОГО
ВІКУ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОГО
ОРХОЕПІДИДИМИТУ ТА ВОДЯНКИ ЯЄЧКА****Ключові слова:** яєчко, спермато-
зоїд, орхоепідиміт, водянка.**Резюме.** Аналіз спермограм чоловіків зрілого віку показав, що орхоепідиміт та водянка яєчка призводять до розвитку ряду значних патологічних змін у кількісних показниках еякуляту та якісних дефектів сперматозоїдів, які впливають на повноцінність чоловічої репродуктивної здатності.**Вступ**

Згідно з даними сучасних досліджень [8], зокрема в різних регіонах Європи, в більшості молодих чоловіків виявлено субоптимальну якість сперми. Зокрема, дослідження виявило, що 44,2% чоловіків мають в анамнезі захворювання, що передаються статевим шляхом [13]. Усі вони мають порушені параметри сперми.

Половина випадків орхоепідиміту припадає на інфекції, що передаються статевим шляхом, або були асоційовані з інфекціями, що поступають з урогенітального тракту [1, 15]. Численні дослідження показують, що в молодих чоловіків 20 – 40 років найчастіше це *Neisseria gonorrhoeae* і *Chlamydia trachomatis* [1, 11, 15]. Як відомо, інфекції статевих органів впливають на фізіологію репродуктивних процесів через пряму і опосередковану дію на сперматозоїди, викликаючи імунологічні реакції, що пригнічують фертильність [4, 10, 12, 15].

Для водянки яєчка теж найбільш характерною є інфекційна етіологія, яка, згідно досліджень [7], зустрічається в 55% випадків. Гідроцеле є найхарактернішим зовнішнім ураженням яєчка у 30% чоловіків із захворюваннями органів мошонки. Водянка яєчка може розвинутися при орхоепідиміті або через деякий час після нього.

Мета дослідження

Виявити зрушення у показниках еякуляту чоловіків, що перенесли орхоепідиміт, а також при водянці яєчка, які можуть впливати на фертильність чоловіків зрілого віку.

Матеріал і методи

Було проведено аналіз спермограм 16 чоловіків зрілого віку (22 – 35 років), що звернулися в андрологічний кабінет у зв'язку з підозрою на безплідність, яка розвинулася після перенесеного орхоепідиміту, а також при водянці яєчка. У контрольну групу включено 8 здорових чоловіків

зрілого віку. Комісією з питань біоетики Прикарпатського національного університету імені В. Стефаника порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено.

Дослідження еякуляту чоловіків проведено за стандартними лабораторними методиками. Еякулят отримували шляхом мастурбації після рекомендованого утримання від статевих актів протягом 3 – 5 днів. Мікроскопічні дослідження проводили після розрідження, але не пізніше 1 год після еякуляції. Концентрацію сперматозоїдів у 1 мл еякуляту, а також процентний вміст активнорухливих форм, визначали шляхом підрахунків у камері Горяєва [5]. Для визначення вмісту живих сперматозоїдів застосовували забарвлення мазка сім'яної рідини за Блумом. Визначення процентного вмісту патологічних форм сперматозоїдів проводили у мазку сім'яної рідини, забарвленому гематоксилін-еозином при імерсії. Вміст фруктози визначали за допомогою резорцину, який утворює з нею рожево-червоне забарвлення. Інтенсивність забарвлення вимірювали на ФЕК.

Проведено статистичну обробку отриманих результатів [2].

Обговорення результатів досліджень

Відомо, що показники стану еякуляту (спермограми) у здорових чоловіків зрілого віку (якість еякуляту) може змінюватися, залежно від пори року, харчування, типу діяльності, статевої активності тощо. Отримані в результаті власних досліджень значення показників сперми в контрольній групі чоловіків, наведені в таблиці.

При дослідженні еякуляту нами виявлено, що у 20% чоловіків, хворих на орхоепідиміт, сперматозоїди в еякуляті були відсутні. У решти чоловіків визначається ряд значних патологічних змін, які ставлять під сумнів повноцінність їх репродуктивної здатності. При чому не лише з точки зору кількісних показників еякуляту, але й якісних дефектів.

Таблиця

Показники еякуляту чоловіків зрілого віку (22 – 35 років) у нормі, після перенесеного орхоепідидиміту та водянки яєчка (M ± m)

Досліджувані показники	Контрольна група (n = 8)	Чоловіки, що перенесли орхоепідидиміт (n = 8)	Чоловіки із водяною яєчка (n = 8)
Об'єм еякуляту (мл)	3,54 ± 0,23	2,57 ± 0,24*	2,95 ± 0,15*
Час розрідження (хв)	25,06 ± 1,8	17,44 ± 0,91*	16,20 ± 2,10*
pH	7,30 ± 0,05	7,58 ± 0,02*	7,60 ± 0,03*
В'язкість (мм)	4,43 ± 0,17	3,84 ± 0,38*	3,23 ± 0,40
Концентрація сперматозоїдів (млн/1мл)	108,03 ± 8,03	21,16 ± 3,70*	42,35 ± 4,56*
Живі (%)	82,19 ± 2,79	26,97 ± 3,16*	41,89 ± 3,67*
Активнорухливі (%)	78,25 ± 3,17	20,96 ± 2,68*	36,68 ± 2,92*
Патологічні форми (%)	16,33 ± 2,39	58,03 ± 2,82*	53,11 ± 3,06*
Патологія головки (%)	5,80 ± 1,46	10,73 ± 1,24*	16,10 ± 0,96*
Патологія шийки (%)	3,74 ± 0,42	14,88 ± 1,13*	9,25 ± 0,53*
Патологія хвоста (%)	2,58 ± 0,35	12,48 ± 0,9*	7,36 ± 1,20*
Комбінована патологія (%)	1,93 ± 0,23	19,95 ± 1,03*	20,40 ± 0,37*
Клітини сперматогенезу (%)	1,41 ± 0,20	4,27 ± 0,7*	3,90 ± 0,50*
Фруктоза (мг%)	222,00 ± 8,97	116,55 ± 5,61*	198,70 ± 6,67*
Лейкоцити в п/з	поодинокі	до 100	до 10
Епітелій в п/з	поодинокі	поодинокі	поодинокі
Слиз в п/з	відсутній	є	є

Примітка. * - P < 0,01

Після перенесеного орхоепідидиміту помітно знижується об'єм еякуляту, час його розрідження і в'язкість. Підвищується його лужність. Концентрація сперматозоїдів в 1 мл зменшується у 5 разів, порівняно з контролем, і вже звідси очевидно, що такий еякулят не може бути придатним для запліднення *in vivo*. В ньому на 67% і на 73% відповідно стає менше живих і активнорухливих форм сперматозоїдів, разом із цим на 72% збільшується вміст патологічних форм (форм із очевидними порушеннями будови, які впливають на можливість, швидкість і характер руху, контакт із яйцеклітиною і запліднення, а також свідчать про імовірні дефекти спадкового матеріалу). У всіх чоловіків виявлені виражені порушення в еякуляті, як наслідок перенесеного орхоепідидиміту, у вигляді олігозооспермії, азооспермії, акінозооспермії, тератозооспермії, некрозооспермії.

Нами виявлено, що із патологічних форм найвищий приріст (90%) припадає на сперматозоїди із комбінованою патологією, хоча одночасно значно зростає і вміст таких із патологією головки (45%), шийки (на 75%) і хвоста (на 79%), що свідчить про порушення останніх стадій розвитку сперматид і явні порушення рухливості сперматозоїдів (табл.). Характерними порушеннями були: деформація шийки і хвоста, вкорочення хвоста, наявність великої цитоплазматичної краплі, деформація або зменшення головки сперматозоїда. При орхоепідидиміті [6, 8, 11] у великій кількості знайдені тератоїдні форми сперматозоїдів, найчастіше пов'язані з ураженням голов-

ки. Автори не виключають прямий негативний вплив на сперматозоїди антибактеріальних препаратів. Цитоплазма головок сперматозоїдів гіпохромна, ядра видовжуються, у них спостерігається полі- і гіпохромія. Шийка і хвости девійовані, витончені.

Також, після перенесеного орхоепідидиміту спостерігається збільшення в еякуляті у 3 рази вмісту незрілих клітин сперматогенезу. За даними літератури [1], перевищення кількості незрілих статевих клітин – 4% від загальної кількості статевих клітин в еякуляті є ознакою стійкого порушення сперматогенезу. Це виявлено в еякуляті пацієнтів з інфекційно-запальними захворюваннями статевих органів хламідійно-уреа-мікоплазменної і бактеріальної етіології.

Вміст фруктози в еякуляті знижується в 2 рази. Це може свідчити про негативний вплив запального процесу в яєчку на функціонування клітин Лейдига та морфофункціональні порушення передміхурової залози, що залежать від глибини таких порушень у яєчках.

Кількість присутніх в полі зору лейкоцитів і клітин епітелію збільшується індивідуально, наростає кількість слизу.

При водянці яєчка спостерігається значне погіршення всіх показників еякуляту, але наявність у ньому сперматозоїдів свідчить про те, що у деяких звивистих сім'яних трубочках функція сперматогенезу збережена. У віддалені строки після гострого орхоепідидиміту порушення показників спермограми в чоловіків, пролікованих консервативно зус-

трічалися майже вдвічі частіше, ніж у пролікованих оперативному [3,7]. Автори вважають, що при оперативному лікуванні швидко знижується температура тіла і зменшується набряк тканин мошонки, що дозволяє уникнути утворення водянки яєчка.

За нашими даними, при водянці яєчка знижується об'єм еякуляту. Значно зменшується час його розрідження і в'язкість, рН зсувається в бік лужного середовища. В 1 мл еякуляту виявляється у 2,5 рази менше сперматозоїдів, ніж у контролі. Кількість живих і активнорухливих форм сперматозоїдів зменшується вдвічі, а вміст патологічних форм зростає на 70%. Із них найбільше сперматозоїдів із комбінованою патологією (на 90%), що в більшості випадків пов'язано із деформацією головки, шийки, хвоста або надлишком цитоплазми. Вміст клітин сперматогенезу в еякуляті зростає у 2,7 рази. Спостерігається деяке зниження вмісту фруктози. Збільшується кількість лейкоцитів і клітин епітелію, з'являється слиз.

За даними авторів, історія уrogenітального запалення виявляється у 5 – 12% чоловіків, які звертаються з приводу безплідності [10, 12, 13]. Інфекція негативно впливає на концентрацію, рухливість та морфологічну будову сперматозоїдів. Вона може бути джерелом автоантитіл проти сперматозоїдів. Антиспермальні антитіла [9] виявляють у приблизно 6% чоловіків із безплідністю. Їх патологічний вплив пов'язаний з ушкодженням рухливості сперматозоїда, а також зі зниженням активності акросомальних ферментів.

За даними [3], атрофія яєчка після перенесеного орхоепідиїміту дає гіршу спермограму, ніж гемікастрація, і майже у 70% випадків при ній розвивається безплідність. В обидвох випадках кількісні та функціональні показники спермограми погіршуються зі збільшенням терміну з часу захворювання.

Цікавим є припущення [14], що надмірна генерація реактивних форм кисню лейкоцитами може бути ідентифікована як один з факторів етіології чоловічої безплідності. В нормі плазма сперми містить антиоксидантні механізми, ефективність яких знижується під час запалення і створює ситуацію оксидативного стресу.

Висновки

При дослідженні еякуляту нами виявлено, що у 20 % чоловіків, хворих на орхоепідиїміт, сперматозоїди в еякуляті були відсутні. Орхоепідиїміт та водянка яєчка призводять до розвитку ряду значних патологічних змін у кількісних показниках еякуляту та якісних дефектів сперматозоїдів, які ставлять під питання повноцінність чоловічої репродуктивної функції.

Перспективи подальших досліджень

Перспективними є подальші дослідження змін морфо-функціонального стану яєчка за умов впливу патогенних факторів.

Література. 1. Кубанова А.А. Влияние урогенитального хламидиоза и уреа-микоплазмоза на состояние сперматогенеза мужчин / А.А.Кубанова, Н.К.Абдуев, Л.Ф.Курило, и др.// Вест. дерматол. и венерол. - 2000. - № 6. - С. 7 - 11. 2. Лапоч С. Н. Статистические исследования в медико-биологических исследованиях Excel / С. Н.Лапоч, А. В.Губенко, П. Н.Бабич - К: Морион, 2001. - 410 с. 3. Люлько О.В. Андрологичні дані після гемікастрації та при зменшенні об'єму одного яєчка після перенесеного гострого неспецифічного епідиїміорхіту / О.В.-Люлько, В.А.Чижов // Урологія. - 1998. - № 1. - С. 65 - 72. 4. Люлько О. В. Механізми чоловічої безплідності після перенесеного гострого неспецифічного епідиїміорхіту / О.В.Люлько, В.А.Чижов // Урологія. - 2002. - № 4. - С. 54 - 56. 5. Руководство по клинической лабораторной диагностике / Ред. Базарнова М. А. - К.: Вища шк., 1981. - С. 238 - 254. 6. Aitken R.J. The human spermatozoon – not waving but drowning / R.J.Aitken, D.Sawyer // Adv. Exp. Med. Biol. - 2003. - № 518. - P. 85 - 98. 7. Al-Khalil N. Surgical treatment of hydrocele – modern aspects / N.Al-Khalil, P.Panchev, M.Tsvetkov, D.Mladenov // Khirurgia (Sofija). - 2004. - №60 (6). - P. 11 - 12. 8. Andersen A.G. High frequency of sub-optimal semen quality in an unselected population of young men / A.G.Andersen, T.K.Jensen, E.Carlsen, N.Jorgensen, A.M.Andersson, T.Krjarup, N.Keiding, N. E.Skakkebaek // Hum. Reprod. - 2000. - №15(2). - P. 366 - 372. 9. Chen L. Effect of immunological orchitis on sperm specific enzyme and fertility / L.Chen, W.P.Xia, Z.H.Zhou // Zhonghua. Nan. Ke. Xue. - 2003. - № 34 (3). - P. 344-346. 10. Chow V. Male infertility / L.Chen, W.P.Xia, Z.H.Zhou // J. Reprod. Med. - 2006. - №51(3). - P. 49-156. 11. Delavierre D. Orchi-epididymitis // Ann. Urol (Paris). - 2003. - №37(6). - P. 322-338. 12. Hanai T. Orchitis / T.Hanai, T.Terachi // Nippon. Rinsho. - 2006. - №2. - P. 296-297. 13. Schuppe H.C. Chronic orchitis: a neglected cause of male infertility? / H.C.Schuppe, A. Meinhardt // Andrologia. - 2008. - № 40(2). - P. 84-91. 14. Sikka S. C. Relative impact of oxidative stress on male reproductive function // Curr. Med. Chem. - 2001. - № 8 (7). - P. 851-862. 15. Wagenlechner F.M. Chlamydial infections in urology / F.M.Wagenlechner, W.Weidner, K.G.Naber // World. J. Urol. - 2006. - № 24 (1). - P. 4-12.

ИЗМЕНЕНИЯ ЭЯКУЛЯТА МУЖЧИН ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ОРХОЭПИДИДИМИТА И ВОДЯНКИ ЯИЧКА

А. М. Снаская

Резюме. Анализ спермограмм мужчин зрелого возраста показал, что орхоэпидидимит и водянка яичка приводят к развитию значительных патологических изменений в количественных показателях эякулята и качественных дефектов сперматозоидов, которые ставят под сомнение полноценность мужской репродуктивной функции. Исследования эякулята проведено по стандартным лабораторным методикам.

Ключевые слова: яичко, сперматозоид, орхоэпидидимит, водянка.

CHANGES OF EJACULATION IN MAN OF MATURE AGE FOLLOWING ORCHIEPIDYMITIS AND OVARY DROPSY

А. М. Spaska

Abstract. The analysis of spermatogram of mature age men has shown that orchiepididymitis and ovary dropsy result in the development of a number of significant pathological changes in the quantitative indices of ejaculation and qualitative defects of spermatozoa which influence on a full value of the male reproductive function.

Key words: testis, spermatozoon, dropsy, orchiepididymitis. V. Stefanyk Precarpation National University (Ivano-Frankivsk)

Clin. and experim. pathol. - 2011. - Vol.10, №2 (36).-P.99-101.

Надійшла до редакції 24.05.2011

Рецензент – проф. О. С. Федорук

© А. М. Снаска, 2011

УДК 616.831:-612.176]-092.5-019

О. В. Ткачук

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

РЕАКЦІЯ ІНСУЛІН-ЕКСПРЕСУЮЧИХ КЛІТИН ТИМУСА НА НЕПОВНУ ГЛОБАЛЬНУ ІШЕМІЮ-РЕПЕРФУЗІЮ ГОЛОВНОГО МОЗКУ В КОНТРОЛЬНИХ ЩУРІВ ТА ТВАРИН ІЗ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

Ключові слова: інсулін-експресуючі клітини, тимус, ішемія-реперфузія мозку, цукровий діабет.

Резюме. Досліджено вплив хронічного іммобілізаційного, пренатального та індукованого ішемією головного мозку стресу на реакцію катехоламінівмісних структур тимуса самців-щурів. Встановлено, що хронічний стрес, незалежно від його природи, знижує інтенсивність флуоресценції катехоламінів у всіх досліджених зонах тимуса, однак, поруч із цим, кожен вид стресу має індивідуальні характеристики стану катехоламінівмісних структур залози.

Вступ

Позапанкреатична експресія інсуліну та її порушення при низці станів, пов'язаних із порушеннями метаболізму вуглеводів на сьогоднішній день не викликає сумнівів. Її наявність доведена для головного мозку, тимуса, селезінки, печінки, кісткового мозку жирової тканини, печінки та ін. тканин, кісткового мозку. Крім того, встановлені її зміни при порушеннях вуглеводного обміну (цукровому діабеті 1 та 2 типів, за умов гіперглікемії), [227]. Доведено, що тимічний інсулін є одним із провідних чинників формування центральної толерантності до β -клітин панкреатичних острівців [камишн.342]. (GAD, карбоксипептидаза H, проглюкагон, просоматостатин, пропанкреатический полипептид и др.)

Експресія інсуліну антигенпрезентуючими клітинами (АПК) тимуса запобігає появі імунних до β -клеткам Т-лімфоцитів. Досі немає єдиної точки зору стосовно клітинної приналежності інсулінекспресуючих клітин тимуса. До них відносять дендритні клітини та макрофаги кістково-мозкового походження але не тимоцити [464]. За іншими даними, здатність до експресії генів сімейства інсуліну мають також тимічні епітеліальні та дендритні клітини [246,317].

Інсулінекспресуючі дендритні клітини і макрофаги є як у тимусі, так і в периферичних лімфоїдних органах людини й мишей. Показано, що проінсулін-позитивні дендритні клітини утворюють розетки, які тісно контактують з апоптотичними клітинами, які їх оточують. Це свідчить на користь того, що АПК мають здатність індукува-

ти апоптоз автореактивних Т-лімфоцитів [490, 542]. Успешным оказалось и использование толерогенных популяций дендритных клеток для предупреждения и модуляции развития сахарного диабета у NOD-мышей [315,601].

Derbinski et al. (2005), Є дані, що досить значні кількості інсуліну в нормальних та NOD-мишей експресуються не дендритними клітками і не макрофагами медулярними епітеліоцитами тимуса [484,485]. Показано, що тимический проінсулін в значних кількостях виявлено в окремих в медулярних епітеліоцитах тимуса, які утворюють тільця Гассала [164,334].

Частина інсулінекспресуючих клітин в наших дослідженнях за їх морфометричними показниками залишилася не ідентифікованою, тому їх ми виділили в окрему групу клітин, оскільки вони характеризуються достатньо високою інсулінімунореактивністю. Найімовірніше, що це антигенпрезентуючі епітеліоретикулоцити кіркової та мозкової речовини тимуса.

Мета дослідження

Дослідити участь інсулін-експресуючих клітин в реакції тимуса контрольних щурів та тварин із експериментальним цукровим діабетом на неповну глобальну ішемію-реперфузію головного мозку.

Матеріал і методи

У шестимісячних інтактних щурів та тварин із чотиримісячним цукровим діабетом моделювали неповну глобальну ішемію мозку шляхом 20-хви-

линного двобічного кліпсування загальних сонних артерій [12]. Тварин виводили з експерименту на 12 добу декапітацією під наркозом. 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. 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 імуофлуоресценції 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 виборок. Дані представлені у вигляді середніх арифметичних та стандартного відхилення.

Обговорення результатів дослідження

Аналіз отриманих результатів показав, що на 12 добу ішемічно-реперфузійного періоду відбулося достовірне зниження тимічних інсулін-імунопозитивних макрофагів та не ідентифікованих клітин (табл.1). Кількість дендритних клітин залишилася незмінною. Виник також перерозподіл всіх типів інсулін-імунопозитивних клітин: зменшився відсоток макрофагів та зріс – дендритних і неідентифікованих клітин. Цікаво, що чотиримісячний цукровий діабет мав навіть дещо менші наслідки щодо змін тимічних інсулін-імунопозитивних клітин – нами виявлено зниження щільності розташування лише не ідентифікованих клітин.

Менш суттєвим був і відсотковий перерозподіл: до такого ж рівня, як і після ішемії-реперфузії зріс відсоток дендритних клітин, проте знизився відсоток неідентифікованих при незмінному показнику макрофагів. Реакція інсулін-імуно-

позитивних клітин тимуса на ішемію-реперфузію у тварин із цукровим діабетом мала як спільні з контрольними тваринами, так і відмінні риси. Як і в групі контролю відбулося зниження щільності розташування макрофагів, незмінною залишилася щільність дендритних клітин, проте достовірно зросла щільність неідентифікованих клітин. Виявлено спільні риси (зниження відсотка макрофагів та зростання – неідентифікованих клітин) та відмінності (зниження відсотка дендритних клітин) і в показниках відсоткового розподілу.

Описані результати свідчать, що реакція інсулін-імунопозитивних клітин тимуса на різні захворювання з автоімунним компонентом має як неспецифічні, так і специфічні риси. Той факт, що чотиримісячний цукровий діабет супроводжується менш суттєвими порушеннями загальної картини щільності розташування інсулін-імунопозитивних клітин тимуса, порівняно з подібними за умов ішемії-реперфузії, може мати пояснення в різних термінах спостереження розвитку автоімунного процесу.

Для оцінки ступеня отриманих порушень за модельованих патологічних станів важливе значення має визначення концентрації інсуліну в інсулін-імунопозитивних клітинах тимуса. Результати даного дослідження наведено в табл. 2.

Із наведених даних видно, що зниження щільності розташування макрофагів у тимусі після ішемії-реперфузії супроводжується зростанням у них концентрації інсуліну, у той же час, зниження щільності неідентифікованих клітин за цих умов характеризується і зниженням концентрації в цих клітинах інсуліну. Таким чином, в кінцевому результаті загальна кількість інсуліну в залозі буде знижена.

Незважаючи на незмінну щільність розташування макрофагів і дендритних клітин і знижену – неідентифікованих, у щурів із діабетом у всіх типах клітин виявлено зростання концентрації інсуліну, що, ймовірно, носить компенсаторний характер. Однак аналіз вмісту інсуліну в досліджених клітинах тимуса тварин із діабетом показав його достовірне тотальне зниження, що суттєво відрізняється від реакції даного показника на ішемію-реперфузію. Отже, сукупний аналіз результатів проведених досліджень свідчить про наявність специфічної діабет-обумовленої реакції інсулін-імунопозитивних клітин тимуса на ішемічно-реперфузійне пошкодження нервової тканини. Це може відображати ефекти взаємного обтяження двох патологічних процесів з автоімунними проявами за рахунок порушення негативної селекції β-клітинних автореактивних клонів у тимусі можуть быть либо слабое представительство

Таблиця 1

Кількість (на 1мм²) інсулінімунопозитивних клітин у тимусі щурів після ішемії-реперфузії головного мозку (M ± m)

Серії дослідження	Інсулін-імунопозитивні клітини		
	Макрофаги	Дендритні клітини	Неідентифіковані клітини
Контроль	10,57±1,24	11,60±1,29	7,87±0,76
	35,78±1,02	38,90±1,01	25,68±0,96
Ішемія-реперфузія	7,05±0,90*	10,80±1,22	5,60±0,85*
	29,68±0,87*	45,45±1,26*	28,83±0,78*
Діабет 4 міс.	9,57±0,87	11,42±1,05	5,96±0,65*
	35,51±0,92	42,37±1,13*	22,11±0,62*
Діабет та ішемія-реперфузія	7,38±0,58^	9,96±0,80	9,09±0,88^
	27,90±1,11^	37,69±1,06^	34,36±1,18^

Примітка. у чисельнику - щільність розташування популяції інсулінімунореактивних клітин (на 1 мм²); у знаменнику – відсоткова частка окремих класів клітин; вірогідність змін щодо показників – * – у контрольних тварин; ^ – у тварин із цукровим діабетом

Таблиця 2

Концентрація інсуліну (Е_{иФ}) в тимусі щурів після ішемії-реперфузії головного мозку (M ± m)

Серії дослідження	Інсулін-імунопозитивні клітини		
	Макрофаги	Дендритні клітини	Неідентифіковані клітини
Контроль	0,621±0,012	0,560±0,010	0,480±0,011
Ішемія-реперфузія	0,687±0,021* p<0,01	0,547±0,016	0,432±0,018* p<0,01
Діабет 4 міс.	0,707±0,011* p<0,001	0,621±0,008* p<0,001	0,556±0,011* p<0,001
Діабет та ішемія-реперфузія	0,669±0,014^ p<0,025	0,537±0,011^ p<0,001	0,450±0,008^ p<0,001

Примітка. вірогідність змін щодо показників – * – у контрольних тварин; ^ – у тварин із цукровим діабетом

антигенов β-кліток в доступній формі всередині тимуса. Либо изменение числа и морфофункциональных свойств АПК.

Висновки

1. У контрольних щурів ішемія-реперфузія головного мозку знижує щільність розташування в тимусі макрофагів, неідентифікованих клітин, концентрацію в останніх інсуліну та її підвищення в тимічних макрофагах.

2. Чотиримісячний стрептозотозин-індукований цукровий діабет знижує в тимусі щільність розташування неідентифікованих інсулін-експресуючих клітин та підвищує концентрацію інсуліну в усіх досліджених інсулін-експресуючих клітинах.

3. У щурів зі стрептозотозинним діабетом ішемічно-реперфузійне пошкодження головного мозку знижує щільність розташування в тимусі інсулін-експресуючих макрофагів та підвищує щільність інсулін-експресуючих не ідентифікованих клітин. У тварин даної експериментальної групи в усіх типах інсулін-експресуючих клітин виявлено достовірне зниження концентрації інсуліну.

Перспективи подальших досліджень

Отримані результати обґрунтовують доцільність подальших досліджень ролі тимічних гормонів у розвитку та перебігу аутоімунної патології.

Література. 1. Алгоритм автоматичного аналізу лімфоїдної популяції тимуса А.В.Абрамов, Ю.М.Колесник, В.А.Любомирська, О.М.Камішний // Вісн. морфол. - 2002 - № 2. - С.361-362. 2. Камышин А. М. Экстрапанкреатическая секреция инсулина при сахарном диабете / А. М. Камышин, Ю. М. Колесник, А. В. Абрамов // Запорож. мед. журн. - 2006. - № 6. - С. 5-12. 3. Колесник Ю. М. Характеристика інсулін-експресуючих клітин тимуса у нападків щурів з експериментальним гестаційним діабетом / Ю. М. Колесник, О. М. Камішний, А. В. Абрамов // Ендокринологія. - 2007. - № 1. - С. 92-99. 4. 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. 5. Ткачук О.В. Морфологічний стан острівців підшлункової залози у віддаленому періоді ішемічно-реперфузійного пошкодження головного мозку контрольних щурів та щурів зі стрептозотозин-індукованим цукровим діабетом / О.В.Ткачук, В.П.Пішак, О.М.Леньков // Клініч. та експерим. патол. - 2011. - Т. X, №1. - С. 152-155. 6. Углеводный обмен у больных с церебральным инсультом / Т.В.Волченкова, И.Г.Колчу, Е.В.Исакова, С.В.Котов // Бюлл. сибирской мед. - 2010. - №4. - С. 35-38. 7. Эффекты многократного введения нейропептида Y на структуру лимфоидной популяции тимуса в норме и при экспериментальном сахарном диабете / А.В.Абрамов, А.М.Камышин, В.А.Любомирская, Ю.М.Колесник // Запорож. мед. журн. - 2003. - №5. - С.4-6. 8. Disorders of Glucose Metabolism in Acute Stroke Patients

/ K. Matz, K. Keresztes, C. Tatschl [et al.] // *Diabetes Care*. - 2006. - Vol. 29, № 4. - P. 792-797. 9. *Dungan K.M. Stress hyperglycaemia* / K.M. Dungan, S.S. Braithwaite, J.C. Preiser // *Lancet*. - 2009. - Vol. 23, № 373. - P. 1798-1807. 10. *Dynamic of Hyperglycemia as a Predictor of Stroke* [Электронный ре-супс] / M. Yong, M. Kaste // *Stroke*. - 2008. - Vol. 39. - P. 2749-2755. - Режим доступа до журн.: <http://stroke.ahajournals.org>. 11. *Extrapancratic insulin-producing cells in multiple organs in diabetes* / H. Kojima, M. Fujimiya, K. Matsumura [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. - 2004. - Vol. 101. - P. 2458-2463. 12. *Geenen V. Role of 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. 13. *Grant P.S. A prospective, observational study of the management of hyperglycaemia in acute stroke. What is the optimum level of blood glucose at which to intervene?* / P.S. Grant, K. Ali // *Brit. J. Diabetes & Vascular Dis.* - 2010. - Vol. 10, № 6. - P. 287-291. 14. *Idris I. Diabetes mellitus and stroke* / I. Idris, G.A. Thomson, J.C. Sharma // *Int. J. Clin. Pract.* - 2006. - Vol. 60, № 1. - P. 48-56. 15. *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. 16. *In vivo and in vitro characterization of insulin-producing cells obtained from murine bone marrow* / D. Tang, L. Cao, B. Burkhardt [et al.] // *Diabetes*. - 2004. - Vol. 53. - P. 1721-1732.

**РЕАКЦИЯ ИНСУЛИН-ЭКСПРЕССИРУЮЩИХ
КЛЕТОК ТИМУСА НА НЕПОЛНУЮ
ГЛОБАЛЬНУЮ ИШЕМИЮ-РЕПЕРФУЗИЮ
ГОЛОВНОГО МОЗГА У КОНТРОЛЬНЫХ КРЫС
И ЖИВОТНЫХ С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ**

А. В. Ткачук

Резюме. Исследовано влияние двусторонней каротидной ишемии-реперфузии на реакцию инсулин-экспрессирующих клеток тимуса у контрольных крыс и животных с сахарным диабетом. Показано, что у контрольных крыс ишемия-реперфузия головного мозга снижает плотность расположения в

тимусе инсулин-экспрессирующих макрофагов, неидентифицированных клеток, концентрацию в последних инсулина и повышает содержание гормона в тимических макрофагах. У крыс с диабетом подобное вмешательство снижает плотность расположения в тимусе инсулин-экспрессирующих макрофагов, концентрацию инсулина во всех типах исследованных клеток и повышает плотность инсулин-экспрессирующих неидентифицированных клеток.

Ключевые слова: инсулин-экспрессирующие клетки тимуса, ишемия-реперфузия мозга, сахарный диабет.

**THE REACTION OF THE THYMUS INSULIN-
EXPRESSING CELLS ON THE GLOBAL ISCHEMIA-
REPERFUSION OF THE BRAIN IN CONTROL RATS
AND ANIMALS WITH EXPERIMENTAL DIABETES
MELLITUS**

A. V. Tkachuk

Abstract. The influence of the bilateral carotid ischemia-reperfusion on the thymus insulin-expressing cells in control rats and animals with streptozotocin-induced diabetes mellitus has been investigated. It has been shown that brain ischemia-reperfusion in control rats reduces density of insulin-expressing macrophages and unidentified cells, concentration of insulin in the past and enhances hormone content in thymus macrophages. In rats with diabetes this intervention reduces the density of insulin-expressing macrophages and insulin concentration in all types of studied cells and increases the density of insulin-expressing unidentified cells in thymus.

Key words: thymus insulin-expressing cells, brain ischemia-reperfusion, diabetes mellitus.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2011. - Vol. 10, № 2 (36). - P. 102-105.

Надійшла до редакції 24.05.2011

Рецензент – проф. В. Ф. Мислицький

© О. В. Ткачук, 2011

УДК 616.831. – 018 – 053

С. С. Ткачук
В. П. Гавалешко

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

РАННІ ТА ВІДСТРОЧЕНІ ЗМІНИ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНИХ ВЗАЄМОВІДНОСИН У МІОКАРДІ ЩУРІВ ІЗ ПОЄДНАНОЮ ДІЄЮ СТРЕПТОЗОТОЦИН- ІНДУКОВАНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ТА КАРОТИДНОЇ ІШЕМІЇ-РЕПЕРФУЗІЇ

Ключові слова: ішемія-реперфузія
головного мозку, міокард, ліпопе-
роксидація, антиоксидантний
захист, цукровий діабет.

Резюме. Досліджено ранні та відстрочені наслідки ішемії-реперфузії головного мозку на стан ліпопероксидації та антиоксидантного захисту в міокарді контрольних щурів та тварин із цукровим діабетом. Показано, що після 20-хвилинної ішемії та односторонньої реперфузії в міокарді контрольних щурів посилюється антиоксидантна активність, а в щурів із цукровим діабетом проявляються ознаки її виснаження. На 12 добу після ішемії-реперфузії головного мозку в міокарді щурів обох експериментальних груп виявлено знижений рівень функціонування системи ліпопероксидація-антиоксидантний захист.

Вступ

Немає жодних сумнівів, що між церебральним та коронарним кровопостачанням існує тісний взаємозв'язок [4,5]. В умовах погіршення авторегуляції церебрального кровопостачання, незалежно від причин його виникнення, важлива роль у кровозабезпеченні мозку належить системно-гемодинамічним чинникам і функціональному стану серця [6,12]. Тому велика увага приділяється вивченню взаємозв'язків системного і мозкового кровообігу у хворих із судинними захворюваннями головного мозку. У свою чергу, до головних причин інвалідації й смертності хворих на цукровий діабет, таких, як ретинопатія, нефропатія, синдром діабетичної стопи, відносять також ішемічну хвороба серця та порушення мозкового кровообігу [2,8,13]. При цукровому діабеті в розвитку кардіальної патології відіграє роль поєднання декількох факторів: погіршення стану як коронарних артерій, так і міокарда внаслідок розвитку специфічної для діабету мікроангіопатії, макроангіопатії, метаболічних порушень і діабетичної автономної нейропатії [3,9].

Діабетична кардіоміопатія, як некоронарогенне ураження серця, виявляється переважно у хворих на цукровий діабет типу I із лабільним перебігом, схильністю до кетоацидозу, в осіб молодого віку зі зниженою масою тіла та ураженими дрібними судинами [10]. Унаслідок поступового руйнування судин і нервів уражених ділянок серця, некрозу рецепторів, великих рубцевих змін у міокарді у зв'язку з кетоацидозом і дегенеративними змінами дрібних артерій виникає поступова ішемізація міокарда [11].

© С. С. Ткачук, В. П. Гавалешко, 2011

Важлива роль у патогенезі як ішемічно-реперфузійного пошкодження мозку, так і цукрового діабету належить оксидативному стресу [7,9], однак міокардіальні його прояви за поєднання даної патології вивчені недостатньо.

Мета дослідження

Вивчити вплив ішемічно-реперфузійного пошкодження головного мозку в контрольних щурів та тварин із цукровим діабетом на показники ліпопероксидації та активності антиоксидантних ферментів у кірковій і мозковій речовині нирок.

Матеріал і методи

У білих нелінійних лабораторних самців-щурів віком два місяці моделювали цукровий діабет уведенням стрептозотоцину (Sigma, США, 60 мг на 1 кг маси тіла) [10]. У частини щурів шестимісячного віку контрольної та дослідної (із наявністю діабету) груп здійснювали двобічне кліпсування загальних сонних артерій протягом 20 хв із наступною реперфузією [1]. Для вивчення ранніх та відстрочених змін прооксидантно-антиоксидантного статусу міокард забирали через одну год та 12 діб від початку реперфузії. Рівень глікемії визначали глюкозооксидазним методом. Контрольні визначення проводили в міокарді несправжньооперованих щурів без порушення вуглеводного обміну та з цукровим діабетом. У гомогенатах міокарда визначали вміст дієних кон'югатів, малонового альдегіду, активність супероксиддисмутази, каталази та глута-

тіонпероксидази за допомогою реактивів Simko Ltd, Україна.

Евтаназію тварин виконували декапітацією під наркозом.

Результати досліджень опрацьовано за допомогою пакета прикладних програм "Statistica ("Statsoft", США). За тестом Шапіро-Уїлка групи порівняння мали нормальний розподіл. Статистичну значимість відмінностей оцінювали за t-критерієм Стьюдента для незалежних виборок. Дані представлені у вигляді середніх арифметичних та стандартного відхилення.

Обговорення результатів дослідження

Проведені дослідження показали, що в контрольних тварин наприкінці одногодинного реперфузійного періоду в міокарді лівого шлуночка на тлі незмінного вмісту продуктів пероксидного окиснення ліпідів відбувається зростання активності супероксиддисмутази та каталази на 22 та 13 % відповідно (табл.). Це свідчить про активне включення адаптаційних механізмів, зокрема, антиоксидантної системи, та її здатність на даному етапі блокувати надмірну активацію ліпопероксидації. Однак на 12 добу ішемічно-реперфузійного періоду нами виявлено достовірне зниження вмісту дієнових кон'югатів, активності супероксиддисмутази та глутатіонпероксидази на 9,5, 42, 13 % відповідно. Такі результати є ознакою виснаження антиоксидантного захисту та

компенсаторних механізмів. Отже, в контрольних щурів на 12 добу після моделювання ішемії-реперфузії головного мозку зберігаються біохімічні зміни в міокарді, що свідчить про довготривалі ефекти даного втручання.

Чотиримісячний цукровий діабет характеризувався достовірним зростанням вмісту в міокарді дієнових кон'югатів (на 10 %), активності каталази (на 9 %) та зниженням активності глутатіонпероксидази на 22 %. Той факт, що ступінь зниження активності глутатіонпероксидази переважає над зростанням активності каталази на тлі збільшення вмісту первинних продуктів ліпопероксидації дозволяє стверджувати про наявність за даних експериментальних умов оксидативного стресу.

Реакція міокарду тварин із діабетом на ішемію-реперфузію головного мозку докорінно відрізнялася від такої в контрольних щурів. Ці відмінності полягали в паралельному зниженні вмісту дієнових кон'югатів, активності супероксиддисмутази і каталази на 6, 8, 9 % відповідно.

Слід зазначити, що на цьому тлі досить суттєво (на 32 %) зросла активність глутатіонпероксидази. Однак на 12 добу навіть ці компенсаторні можливості тканини міокарда виявилися вичерпаними, що підтверджується зниженням таких показників, як вміст дієнових кон'югатів, активність супероксиддисмутази і каталази на 13, 14, 21 % відповідно.

Отримані дані свідчать, що цукровий діабет модифікує реакцію міокарда на ішемію-реперфу-

Таблиця

Вплив ішемії-реперфузії на вміст продуктів пероксидного окиснення ліпідів та активність антиоксидантних ферментів у міокарді самців-щурів за умов цукрового діабету (M±m)

Дієнові кон'югати (нмоль/мг білка)	Малоновий альдегід (нмоль/мг білка)	Супероксиддисмутаза (од/хв·мг білка)	Каталаза (мкмоль/мг білка)	Глутатіонпероксидаза (нмольG-SH хв·мг білка)
Контроль				
0,791±0,013	0,397±0,015	12,10±0,47	12,54±0,52	0,297±0,014
Ішемія-реперфузія 1 год.				
0,748±0,026	0,408±0,017	14,78±0,626 $p_1 < 0,004$	14,19±0,507 $p_1 < 0,04$	0,300±0,013
Ішемія-реперфузія 12 діб				
0,723±0,006 $p_1 < 0,05$	0,406±0,008	7,069±0,276 $p_1 < 0,001$	11,72±0,155	0,259±0,005 $p_1 < 0,02$
Діабет				
0,874±0,026 $p_1 < 0,05$	0,423±0,008	12,19±0,55	14,21±0,369 $p_1 < 0,02$	0,234±0,013 $p_1 < 0,05$
Діабет та ішемія-реперфузія 1 год.				
0,827±0,045 $p_1 < 0,05$	0,425±0,019	10,07±0,47 $p_2 < 0,01$	12,60±0,348 $p_2 < 0,05$	0,309±0,013 $p_2 < 0,02$
Діабет та ішемія-реперфузія 12 діб				
0,759±0,026 $p_1 < 0,02$	0,402±0,009	10,54±0,440 $p_2 < 0,03$	11,20±0,268 $p_2 < 0,001$	0,271±0,010

Примітки. Вірогідність різниці порівняно з: p_1 - контролем, p_2 - діабетом

зію головного мозку, головним чином, в ранньому ішемічно-реперфузійному періоді.

Висновки

1. У ранньому ішемічно-реперфузійному періоді пошкодження головного мозку в міокарді контрольних щурів має місце напруження адаптаційних механізмів, що проявляється посиленням антиоксидантної активності. У щурів із цукровим діабетом за даних умов проявляються ознаки виснаження антиоксидантної активності.

2. Чотиримісячний цукровий діабет призводить до посилення інтенсивності ліпопероксидації в міокарді на тлі помірного зниження антиоксидантної активності.

3. На 12 добу після ішемії-реперфузії головного мозку в міокарді контрольних щурів та тварин із цукровим діабетом знижується рівень функціонування системи ліпопероксидація-антиоксидантний захист.

Перспективи подальших досліджень

Отримані результати вказують на необхідність дослідження подальшої динаміки показників вираженості оксидативного стресу в міокарді після гострих порушень церебрального кровообігу.

Література. 1. *Залежність* ступеню пошкодження нейронів гіпокампу від тривалості ішемії мозку та постішемічного періоду / Г.Г.Скибо, Т.М.Коваленко, І.О.Осадченко / Запорозький мед. журн. -2002. - Т.13, № 3. - С.21-22. 2. *Correia M.L.G.* Role of leptin in the cardiovascular and endocrine complications of metabolic syndrome / M.L.G. Correia, K.Rahmouni // *Diabetes Obes. Metab.* - 2006. - Vol.8, №6. - P.603-610. 3. *Dyck P.J.* Nerve glucose, fructose, sorbitol, myo-inositol and fiber degeneration and regeneration in diabetic neuropathy / P.J.Dyck, B.R.Zimmerman, T.H.Vilen // *Diabetic Med.*-2004. - №21. - P.1053-1054. 4. *Evaluation of antihypertensive therapy among ischemic stroke survivors: impact of ischemic heart disease* / Y.Hassan, N.A.Aziz, S.W.Al-Jabi, I.Looi [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* - 2010. - Vol.15, №3. - P. 282-288. 5. *Familial history of stroke is associated with acute coronary syndromes in women* / A. Banerjee, C.C. Lim, L.E. Silver, S.J. Welch [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Genet.* // 2011. - Vol.4, №1. - P. 9-15. 6. *Furudng L.* Reduced cerebral perfusion in elderly men with silent myocardial ischaemia and nocturnal blood pressure dipping / L.Furudng, A.Siennicki-Lantz, S.Elmstahl // *Atherosclerosis.* - 2011. - Vol. 214, №1. - P. 231-236. 7. *Goycheva P.* Oxidative stress and its complications in diabetes mellitus/ P.Goycheva, V.Gadjeva, B.Popov // *Trakia J.Sci.* - 2006. -Vol.4, №1. - P.1-8. 8. *Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association* / A.E.Kitabchi, G.E.Umpierrez, M.B.Murphy [et al.] // *Diabetes.* - 2006. - Vol.29, №12. - P.2739-2748. 9. *Insulin attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury via reducing oxidative/nitrate stress* / J.Lele, F.Feng, Z.Lihua [et al.] // *Am. J.Physiol. Endocrinol. Metab.* - 2010. - Vol.298, №4. - P.871-880. 10. *Joslin's Diabetes Mellitus* / [C.R. Kahn, C.W.Gordon, L.K.George et

al.].-[14th ed.]. - Philadelphia.: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. - 1224p. 11. *Polyol pathway and modulation of ischemia-reperfusion injury in types 2 diabetic BBZ rat hearts* / Q.Li, Y.C.Hwang, R.Ananthakrishnan [et al.] // *Cardiovasc.Diabetol.* - 2008. - Vol.28, №7. - P.33. 12. *Soufer R.* Neurocardiac Interaction During Stress-Induced Myocardial Ischemia. How Does the Brain Cope? / R. Soufer // *Circulation.* -2004. - Vol.10. - P. 1710-1713. 13. *The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death* / T.Almdal, H.Scharling, J.S.Jensen [et al.] // *Arch.Intern.Med.*- 2004.-№ 164.-P.1422-1426.

РАННИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНЫХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ В МИОКАРДЕ КРЫС С СОЧЕТАНЫМ ВОЗДЕЙСТВИЕМ СТРЕПТОЗОТОЦИН-ИНДУЦИРОВАННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА И КАРОТИДНОЙ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ

С. С. Ткачук, В. П. Гавалешко

Резюме. Исследованы ранние и отдаленные последствия ишемии-реперфузии головного мозга на показатели липопероксидации и антиоксидантной защиты в миокарде контрольных крыс и животных с сахарным диабетом. Показано, что после 20-минутной ишемии и одночасовой реперфузии в миокарде контрольных крыс усиливается антиоксидантная активность, а у крыс с сахарным диабетом появляются признаки ее истощения. На 12 сутки после ишемии-реперфузии головного мозга в миокарде крыс обеих экспериментальных групп обнаружено снижение уровня функционирования системы липопероксидация-антиоксидантная защита.

Ключевые слова: ишемия-реперфузия головного мозга, миокард, липопероксидация, антиоксидантная защита, сахарный диабет.

EARLY AND LATE CHANGES OF MYOCARDIUM PROOXIDANT-ANTIOXIDANT STATUS UNDER THE CONDITIONS OF BILATERAL CAROTID ISCHEMIA-REPERFUSION IN EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS IN RATS

S. S. Tkachuk, V. P. Havaleshko

Abstract. The early and late effects of brain ischemia-reperfusion on the indices of lipid peroxidation and antioxidant defence in the myocardium of control rats and animals with diabetes mellitus has been investigated. It was shown that after 20 min of ischemia and one hour of reperfusion antioxidant activity increased in the myocardium of control rats and exhausted in rats with diabetes mellitus. On the 12th day after brain ischemia-reperfusion activity of lipid peroxidation and antioxidant defence reduced in myocardium of both experimental groups.

Key words: brain ischemia-reperfusion, myocardium, lipid peroxidation, antioxidant defence, diabetes mellitus.

Bucovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2011.- Vol.10, №2 (36).-P.106-108.

Надійшла до редакції 24.05.2011

Рецензент – проф. В.Ф. Мислицький

© С. С. Ткачук, В. П. Гавалешко, 2011

УДК 616.831. – 018 - 053

С. С. Ткачук
А. А. ГалагдінаБуковинський державний медичний
університет, м. ЧернівціУМІСТ ПРОДУКТІВ ОКИСНЮВАЛЬНОЇ
МОДИФІКАЦІЇ БІЛКІВ ТА МЕТАБОЛІТІВ
МОНООКСИДУ НІТРОГЕНУ В СЛИННИХ
ЗАЛОЗАХ ЩУРІВ ІЗ ПОЄДНАНИМ
ВПЛИВОМ СТРЕПТОЗОТОЦИН-
ІНДУКОВАНОГО ДІАБЕТУ ТА ДВОБІЧНОЇ
КАРОТИДНОЇ ІШЕМІЇ-РЕПЕРФУЗІЇ

Ключові слова: слинні залози, цукровий діабет, каротидна ішемія-реперфузія, окиснювальна модифікація білків, метаболіти оксиду азоту.

Резюме. Досліджено ранні та довготривалі зміни вмісту продуктів окиснювальної модифікації білків і метаболітів монооксиду нітрогену в привушній та підверхньощелепній слинних залозах контрольних щурів та тварин із цукровим діабетом після двобічної каротидної ішемії-реперфузії. Після 20-хвилинної ішемії та одногодинної реперфузії суттєві зміни досліджених показників у контрольних щурів виникають у підверхньощелепній залозі, а на 12 добу спостереження – в обох залозах. У тварин із цукровим діабетом в обидва терміни спостереження реакція досліджуваних показників на двобічну каротидну ішемію-реперфузію слабша, ніж у контрольних.

Вступ

Лікування одонтогенної патології у хворих на цукровий діабет потребує особливих підходів, розробка яких ґрунтується на розумінні її патогенезу. Протягом останніх десятиліть з'явилася чимала кількість робіт даного спрямування, однак вони присвячені, в основному, пародонтиту та запальним захворюванням слизової порожнини рота [3,5,6,16]. Стан слинних залоз у таких хворих, як правило, залишається поза увагою науковців. Крім того, відомо, що одним із найчастіших ускладнень цукрового діабету є ішемічні пошкодження головного мозку [10,15]. Серед найбільш важливих ланок патогенезу ішемічно-реперфузійного ушкодження будь-якої тканини є пошкодження макромолекул, у тому числі білкових, вільними радикалами [8,9]. Саме окисдатурна модифікація протеїнів може лежати в основі найбільш тяжких наслідків порушення фізіологічних функцій та структурних змін органу, що зазнав ішемічного впливу. Оксидативний стрес, який виникає при цукровому діабеті, супроводжується порушеннями оксидатції білків [2,12]. Не остання роль у розвитку оксидативного стресу будь-якої етіології належить високореакційнодатним похідним оксиду азоту [1,13,14]. Таким чином, у патогенезі цукрового діабету та ішемії-реперфузії закладено спільні механізми пошкодження тканини, тому цілком логічним є дослідження поєданого впливу цих станів на вміст продуктів

окиснювальної модифікації білків та метаболітів монооксиду нітрогену в слинних залозах, оскільки саме цукровий діабет часто стає однією з основних причин метаболічного сіалоденіту.

Мета дослідження

Дослідити вміст продуктів окиснювальної модифікації білків та метаболітів монооксиду нітрогену в привушній та підверхньощелепній слинних залозах щурів із цукровим діабетом, ускладненим двобічною каротидною ішемією-реперфузією.

Матеріал і методи

Цукровий діабет I типу моделювали шляхом внутрішньочеревинного уведення стрептозоточину (Sigma, США, 60 мг / кг маси) білим самцям щурів віком два міс. [11], оскільки саме в дитячому та підлітковому віці хвороба, як правило, манифестує. Через чотири міс. у частини тварин із діабетом та в шестимісячних контрольних щурів моделювали двобічну каротидну ішемію-реперфузію шляхом кліпсування обох загальних сонних артерій протягом 20 хв. [7]. Для вивчення ранніх наслідків ішемії-реперфузії частину тварин виводили з експерименту через одну год. від початку реперфузії, а відстрочених – на 12 добу. У гомогенатах привушної та підверхньощелепної слинних залоз досліджували вміст продуктів окиснювальної модифікації білків (ОМБ) нейт-

рального та основного характеру і метаболітів оксиду азоту із використанням реактивів Simko Ltd, Україна [4]. Оперативні втручання та етаназію здійснювали під каліпсоловим наркозом (70 мг/кг маси тіла) із дотриманням основних положень GLP (1981 р.), Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовують в експериментах та інших наукових цілях, від 18.03.1986 р., Директиви ЄЕС № 609 від 24.11.1986 р. і наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. та № 944 від 14.12.2009.

Цифрові дані опрацьовано за допомогою пакета прикладних програм "Statistica ("Statsoft", США). Статистичну значимість відмінностей оцінювали за t-критерієм Стьюдента для незалежних виборок.

Обговорення результатів дослідження

У контрольних щурів каротидна ішемія-реперфузія призвела до зниження на 12 % вмісту продуктів ОМБ нейтрального характеру в привушній слинній залозі, а також нейтрального, основного характеру та метаболітів монооксиду нітрогену на 10, 17, 13 % відповідно – у підверхньощелепній (таблиці 1, 2).

Такий стан оксидатії білків може бути пов'язаний із достатньо високою активністю протеаз, які мають селективну чутливість до модифікованих протеїнів і здійснюють їх деградацію з метою запобігання надмірної акумуляції [2,8].

На 12 добу ішемічно-реперфузійного періоду вміст альдегідо- та кетонпохідних нейтрального й основного характеру зріс на 23 і 24 % у привушній залозі та на 27 і 26 % – у підверхньощелепній, що свідчить про відсутність суттєвих відмінностей у реакції обох залоз. На даному етапі спостереження виявлено також зниження на 28 % вмісту метаболітів NO в підверхньощелепній залозі.

У щурів із чотиримісячним цукровим діабетом виявлено накопичення окисно-модифікованих білків у тканині обох залоз. Приріст продуктів ОМБ нейтрального та основного характеру склав 14 і 15,5 % у привушній залозі та 14 і 11 % – у підверхньощелепній. Достовірних змін вмісту метаболітів монооксиду нітрогену не виявлено.

Як у ранньому, так і в пізньому ішемічно-реперфузійному періоді реакція вивчених показників у тварин із діабетом була зниженою. По закінченні одногодинної реперфузії в щурів даної групи встановлено зниження вмісту метаболітів оксиду азоту на 12 % у привушній залозі та продуктів ОМБ нейтрального характеру на 8 % – у підверхньощелепній. На 12 добу спостереження в привушній залозі на 11 % зріс вміст продуктів ОМБ нейтрального характеру та на 41 % знизився вміст метаболітів оксиду азоту в підверхньощелепній.

Результати роботи свідчать, що у тварин із цукровим діабетом зміни вмісту досліджуваних показників у слинних залозах за умов каротидної ішемії-реперфузії відрізняються від таких у контрольних щурів в обидва терміни спостереження.

Висновки

1. У контрольних щурів 20-хвилинна каротидна ішемія / одногодинна реперфузія знижує вміст продуктів окиснювальної модифікації білків у слинних залозах, а на 12 добу спостереження виявлено підвищення їх вмісту. В обидва терміни спостереження в підверхньощелепній слинній залозі виявлено зменшення вмісту метаболітів монооксиду нітрогену.

2. Цукровий діабет тривалістю чотири місяці призводить до накопичення окисно-модифікованих білків нейтрального та основного характеру в обох слинних залозах, а каротидна ішемія-реперфузія в слинних залозах даної групи тварин в обидва терміни спостереження має обмежений вплив на досліджені показники.

Перспективи подальших досліджень

Отримані результати вказують на перспективність дослідження активності в слинних залозах тканинного протеолізу.

Література. 1.Барінова М.Э. Роль внутриклеточной сигнальной системы ENOS-протеинкиназа G в развитии дисрегуляторного синдрома у больных сахарным диабетом / М.Э.Барінова // Архив клин. и эксперим. мед. -2008. -Т.17, №1. -С.66-69. 2.Дубинина Е.Е. Окислительная модификация протеинов, ее роль при патологических состояниях / Е.Е.Дубинина, А.В.Пустынина // Укр. біохім. журн. - 2008. - Т.80, №6. - С.5-18. 3.Козлов В.А. Особенности течения воспалительных заболеваний одонтогенной этиологии у больных сахарным диабетом / В.А.Козлов // Мед. акад. журн. - 2008. - Т.8, №1. - С. 242-248. 4.Мещини І.Ф., Польовий В.П. Механізм окислювальної модифікації білків // Бук.мед.вісник. - 1999. - Т.3, №1. - С. 196-205. 5.Пиекалните І.Я. Особенности обследования и лечения генерализованного пародонтита на фоне сахарного диабета / И.Я Пиекалните, Г.Л.Саввиди, В.В.Битюков //Матер. X Междунар. конф. челюстно-лицевых хирургов и стоматологов. - СПб., 2005. - С. 140. 6.Рябых Л.А. Профилактика послеоперационных осложнений у больных инсультнозависимой формой сахарного диабета / Л.А.Рябых, Ф.З.Мирсаева // Матер. XII междунар. конф. челюстно-лицевых хирургов и стоматологов. - СПб., 2007. - С. 187-188. 7.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. 8.Biomarkers of Oxidative Damage in Human Disease / I.Dalle-Donne, R.Rossi, R.Colombo [et al.] // Clin.Chem. -2006.-Vol.52, №4.- P.601-623. 9.Cell death during ischemia: relationship to mitochondrial depolarization and ROS generation / J.Levrault, H.Iwase, Z.H.Shao [et al.] // Am.J.Physiol. Heart Circ.Physiol. - 2003. - № 284. - P.549-558. 10. Glymour M.M. Can Self-Reported Strokes Be Used to Study Stroke Incidence and Risk Factors? / M.M.Glymour, M.Avendano // Stroke.- 2009. - Vol.40, №3. - P.873-879. 11.Importance of a thymus dysfunction in the pathophysiology of type 1 diabetes / V.Geenen, F.Brilot, C.Louis [et al.] // Rev. Med. Liege. - 2005.- Vol. 60, N 5-6.- P. 291-295. 12. Ischemia/reperfusion-induced oxidative stress causes structural changes of brain membrane proteins and lipids / R.Murin, A.Drgova, P.Kaplan [et al.] // General physiology and biophysics. - 2001. - Vol.20, №4. - P.431-438. 13.MCI-186

Таблиця 1

Вплив ішемії-реперфузії на вміст продуктів окиснювальної модифікації білків та метаболітів монооксиду нітрогену в привушній залозі щурів із цукровим діабетом (M±m, n=11)

Група спостереження	Уміст альдегідо- та кетонпохідних		Уміст метаболітів оксиду азоту
	нейтрального характеру (о.о.г./г білка, 370 нм)	основного характеру (о.о.г./г білка, 420 нм)	
Контрольні	16,29±0,32	8,11±0,33	25,37±1,53
Ішемія реперфузії	14,56±0,50 p<0,01	7,80±0,37	28,62±1,42
Ішемія реперфузії довготривала	20,10±0,44 p<0,001	10,05±0,19 p<0,001	26,40±0,57
Діабет	18,57±0,36 p<0,002	9,37±0,37 p<0,03	25,95±1,17
Діабет та ішемія реперфузії	17,63±0,24 p ₁ <0,093	9,40±0,28	22,93±0,60 p ₁ <0,05
Діабет та ішемія реперфузії довготривала	20,60±0,58 p ₁ <0,02	10,26±0,37	25,81±0,73

Примітка. Тут та в наступній таблиці – достовірність змін порівняно з: p – контролем; p₁ – цукровим діабетом

Таблиця 2

Вплив ішемії-реперфузії на вміст продуктів окиснювальної модифікації білків та метаболітів монооксиду нітрогену в підверхньощелепній залозі щурів із цукровим діабетом (M±m, n=11)

Група спостереження	Вміст альдегідо- та кетонпохідних		Уміст метаболітів оксиду азоту
	нейтрального характеру (о.о.г./г білка, 370 нм)	основного характеру (о.о.г./г білка, 420 нм)	
Контрольні	20,76±0,28	9,96±0,23	48,73±1,52
Ішемія реперфузії	18,7±0,51 p<0,003	8,28±0,333 p<0,001	42,60±1,24 p<0,007
Ішемія реперфузії довготривала	26,34±0,44 p<0,001	12,55±0,20 p<0,001	34,92±2,36 p<0,001
Діабет	23,71±0,37 p<0,001	11,10±0,37 p<0,02	48,79±2,61
Діабет та ішемія реперфузії	21,84±0,28 p ₁ <0,001	10,51±0,22	44,61±0,94
Діабет та ішемія реперфузії довготривала	23,91±0,55	11,20±0,44	33,65±2,81 p ₁ <0,001

prevents spinal cord damage and affects enzyme levels of nitric oxide synthase and Cu/Zn superoxide dismutase after transient ischemia in rabbits / G.Takahashi, M.Sakurai, K.Abe [et al.] // J.Thorac.Cardiovasc.Surg. - 2003. - Vol.126, № 5. - P.1461-1466. 14.Neuroprotection by selective nitric oxide synthase inhibition at 24 hours after perinatal hypoxia-ischemia / C.Peeters-Scholte, J.Koster, W.Veldhuis [et al.] // Stroke. - 2002. - Vol.33, №9. - P.2304-2310. 15.The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death / T.Almdal, H.Scharling, J.S.Jensen [et al.] // Arch.Intern.Med. - 2004. - № 164. - P.1422-1426. 16.Waddington R.J. Reactive oxygen species: a potential role in the pathogenesis of periodontal disease / R.J.Waddington, R.Moseley, G.Ember // J.Periodontol. - 2000. - Vol. 6. - P. 138-151.

СОДЕРЖАНИЕ ПРОДУКТОВ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ МОДИФИКАЦИИ БЕЛКОВ И МЕТАБОЛИТОВ МОНООКСИДА НИТРОГЕНА В СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗАХ КРЫС С СОЧЕТАННЫМ ВОЗДЕЙСТВИЕМ СТРЕПТОЗОТОЦИН-ИНДУЦИРОВАННОГО ДИАБЕТА И ДВУСТОРОННЕЙ КАРОТИДНОЙ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ

С. С. Ткачук, А. А. Галаздина

Резюме. Исследованы ранние и отдаленные изменения содержания продуктов окислительной модификации белков и метаболитов монооксида азота в околоушной и под-

верхнечелюстной слюнных железах контрольных крыс и животных с сахарным диабетом после двусторонней каротидной ишемии-реперфузии. После 20-минутной ишемии и односторонней реперфузии существенные изменения исследованных показателей у контрольных крыс возникают в подверхнечелюстной железе, а на 12 сутки наблюдения – в обеих железах. У крыс с сахарным диабетом в оба периода наблюдения реакция исследованных показателей на двустороннюю каротидную ишемию-реперфузию ниже, чем у контрольных.

Ключевые слова: слюнные железы, сахарный диабет, каротидная ишемия-реперфузия, окислительная модификация белков, метаболиты оксида азота.

**THE LEVEL OF OXIDATIVE PROTEIN
MODIFICATION PRODUCTS AND NITROGEN
MONOOXIDE METABOLITES IN THE SALIVARY
GLANDS OF RATS WITH STREPTOZOTOCIN-
INDUCED DIABETES COMPLICATED WITH
BILATERAL CAROTID ISCHEMIA-REPERFUSION**

S. S. Tkachuk, A. A. Galagdina

Abstract. The early and long-term changes of oxidative protein modification products and nitrogen monoxide metabolites lev-

els in the parotid and submaxilar salivary glands of control rats and animals with diabetes mellitus after bilateral carotid ischemia-reperfusion has been investigated. After 20 min of ischemia and one hour of reperfusion important changes of investigated parameters arose in the parotid gland, and on the 12th day of observation – in both glands. In rats with diabetes mellitus reaction of investigated parameters on carotid ischemia-reperfusion was lower than in control animals in both periods of observation.

Key words: salivary glands, diabetes mellitus, carotid ischemia-reperfusion, oxidative protein modification, nitrogen monoxide metabolites.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2011. - Vol.10, №2 (36). - P.109-112.

Надійшла до редакції 24.05.2011

Рецензент – проф. В.Ф. Мислицький

© С. С. Ткачук, А. А. Галагідина, 2011

Е. Л. Торянік

Національний фармацевтичний
університет, м. ХарківКИСЛОТНО-ЛУЖНА РІВНОВАГА КРОВІ
ВАГІТНИХ САМИЦЬ ЩУРІВ НА ТЛІ
МЕТАБОЛІЧНОГО АЦИДОЗУ**Ключові слова:** гідрохлортіазид,
вагітні самиці щурів, ацидоз.***Резюме.** У роботі представлено результати вивчення впливу гідрохлортіазиду на кислотно-лужну рівновагу крові вагітних самиць щурів на тлі метаболічного ацидозу. Введення тваринам гідрохлортіазиду призупиняло розвиток у них декомпенсації кислотно-основної рівноваги, порушення його укладались в межі практично компенсованого метаболічного ацидозу. Помірно зменшувався рівень стандартного та актуального бікарбонатів і буферних основ. Доведено, що гідрохлортіазид у дозі 20 мг/кг сприяє більш ефективному відновленню кислотно-основної рівноваги, призупиняє розвиток метаболічного ацидозу і попередує його декомпенсацію.***Вступ**

Діуретики та протизапальні препарати найбільш широко застосовуються в лікувальній практиці [12]. Однак, дані експериментальних досліджень та клінічних спостережень свідчать про те, що діуретики не слід розглядати як абсолютно безпечні лікарські препарати. Вони можуть бути факторами серцево-судинного ризику [5, 8, 15, 16, 17], викликати алергійні реакції, ендокринні зміни в організмі, порушення водно-електролітного гомеостазу [6], кислотно-лужної рівноваги, обмінів вуглеводів та ліпідів, фосфатів, сечової кислоти [7] та інші.

Одним з важливіших умов життєдіяльності організму є постійність концентрації водневих іонів у позаклітинному просторі і клітинах – кислотно-лужний стан (КЛС). Іншими словами, КЛС – відносна постійність реакції внутрішнього середовища організму, що кількісно характеризується концентрацією водневих іонів (протонів). КЛС при різних патологічних станах вивчено недостатньо. Є поодинокі праці, що характеризують КЛС при патології нирок. Це стосується, насамперед, рН середовища, буферних систем крові (карбонатної, фосфатної, білкової) [11]. Окрім швидкодіючих буферних механізмів крові і ефектної ролі легень в регуляції КЛС, у підтримку постійності рН внутрішнього середовища організму беруть участь і більш повільні процеси в нирках. Нирки здатні виводити з сечею ряд катіонів та аніонів у значно більшій концентрації, ніж вони містяться в плазмі крові. Особливо велика роль нирок у виведенні кислих продуктів розпаду [3]. Основу цих фізіологічних процесів склада-

ють дві специфічні особливості, притаманні клубочковому і канальцевому апарату нефрону. По-перше, виводячи з плазми крові катіони і аніони в пропорціях, що відбивають їх вміст в плазмі крові, нирки здатні активно реабсорбувати бікарбонати в канальцях. По-друге, в дистальних відділах канальців можливе виділення додаткової кількості кислих продуктів, а також зв'язування водневих іонів та утворення речовин (наприклад, хлористого амонію), які здатні змінювати рН сечі [10, 14].

Основними біохімічними показниками кислотно-основного стану організму є актуальний (справжній) рН, актуальне (справжнє) парціальне напруження вуглекислого газу ($p\text{CO}_2$), стандартний бікарбонат (SB – “Standart Bicarbonate”), буферні основи (BB - “Buffer Base”), надлишок (нестача буферних основ (BE – “Base Excess”) [1, 2, 9]. Робіт по вивченню змін КЛС у вагітних самиць щурів під впливом гідрохлортіазиду ми не зустріли.

Мета дослідження

Вивчити зміни кислотно-лужного стану крові у вагітних самиць щурів під впливом гіпохлоріазиду.

Матеріал і методи

Експерименти проведені на п'яти групах нелінійних самиць щурів масою 200,0 г по 10 тварин в кожній (50 тварин). Перша група – інтактні щури; друга - щури з експериментальним метаболічним ацидозом, який викликали щоденним, протягом місяця, введенням, перед годуванням, хлористого амонію в дозі 4 мг/кг маси [4, 9]; третя група – вагітні самиці щурів з аналогічним

метаболічним ацидозом (контроль); четверта група – самиці щурів, яким вводили гідрохлортіазид у дозі 40 мг/кг; п'ята група — самиці щурів яким вводили гідрохлортіазид у дозі 20 мг/кг. Експеримент на тваринах проводили згідно Міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментів і інших наукових цілей (Страсбург, 18.03.1986).

Дані обробляли методами непараметричної статистики з використанням t-критерію Стьюдента [13].

Обговорення результатів дослідження

Із наведених даних (табл. 1.) видно, що в першу добу метаболічного ацидозу у інтактних самиць достовірно збільшувався парціальний тиск CO_2 в артеріальній крові до $60,60 \pm 1,09$ мм рт.ст. порівняно з показниками інтактних тварин. Одночасно спостерігалось рівномірне падіння парціальної напруги кисню в артеріальному ($51 \pm 1,16$ мм рт.ст.) і у венозному ($27,59 \pm 0,73$ мм рт.ст.) руслі. рН крові складає в артеріальній крові $7,22 \pm 0,009$;

pCO_2 – $46,0 \pm 0,60$ мм рт.ст.; BE – $7,58 \pm 0,38$ ммоль/л) і венозної (рН – $7,157 \pm 0,11$; pCO_2 – $49,83 \pm 1,60$ мм рт.ст.; BE – $(9,08 \pm 0,22$ ммоль/л) крові.

Мало місце зниження вмісту стандартного бікарбонату до $17,5 \pm 0,33$ ммоль/л в артеріальній крові, $15,75 \pm 0,02$ ммоль/л – у венозній крові; а також актуального бікарбонату артеріального і венозного русла до $18,17 \pm 0,31$ та $17,08 \pm 0,28$ відповідно. Як наслідок відбувалося зменшення суми буферних основ ($40,02 \pm 0,38$ та $38,92 \pm 0,22$ ммоль/л).

На третю добу у вагітних самиць насичення киснем гемоглобіну артеріальної крові значно знижувалося у середньому ($62,00 \pm 2,09\%$), на той час як венозної – залишалося у межах фізіологічних коливань ($40,01 \pm 3,65\%$). Тому артеріовенозний градієнт оксигемоглобіну був вірогідно нижчим, ніж у інтактних тварин (табл. 2). На фоні метаболічного ацидозу знижувався парціальний тиск кисню в артеріальній крові ($39,67 \pm 1,02$ мм рт.ст.). Артеріальна гіпоксемія приводила до зменшення утилізації кисню тканинами. У самиць щурів із метаболічним синдромом за умов

Таблиця 1

Показники КЛС крові в інтактних самиць щурів на першу добу метаболічного ацидозу ($\bar{x} \pm s\bar{x}$)

Показники, що вивчаються	Кровоносне русло	Експериментальні групи тварин	
		Інтактні тварини (контроль)	Метаболічний ацидоз
рН	артеріальне	$7,30 \pm 0,011$	$7,28 \pm 0,009$
	венозне	$7,24 \pm 0,011$	$7,20 \pm 0,012$
pCO_2	артеріальне	$45,83 \pm 1,52$	$61,00 \pm 1,09$
	венозне	$56,67 \pm 0,73$	$57,00 \pm 1,11$
BE	артеріальне	$-3,33 \pm 0,44$	$-2,48 \pm 0,42$
	венозне	$-2,08 \pm 0,50$	$-2,62 \pm 0,47$
AB	артеріальне	$21,83 \pm 0,38$	$23,08 \pm 0,40$
	венозне	$23,92 \pm 0,38$	$22,22 \pm 0,38$
tCO_2	артеріальне	$23,25 \pm 0,42$	$23,99 \pm 0,38$
	венозне	$25,50 \pm 0,37$	$25,00 \pm 0,38$
SB	артеріальне	$21,00 \pm 0,20$	$20,38 \pm 0,35$
	венозне	$21,08 \pm 0,44$	$21,00 \pm 0,38$
BB	артеріальне	$44,67 \pm 0,44$	$45,40 \pm 0,42$
	венозне	$46,25 \pm 0,48$	$45,31 \pm 0,47$
pO_2	артеріальне	$78,83 \pm 1,95$	$50,98 \pm 1,16^*$
	венозне	$31,17 \pm 1,09$	$27,59 \pm 0,73^*$
HbO_2	артеріальне	$93,83 \pm 0,49$	$79,13 \pm 1,52^*$
	венозне	$48,83 \pm 2,75$	$40,01 \pm 1,91^*$
AB різниця по HbO_2		$45,00 \pm 2,54$	$39,98 \pm 1,65$
ПРУК		$35,83 \pm 2,11$	$37,65 \pm 1,54$

Примітка. * – вірогідно по відношенню до інтактних тварин, $p < 0,05$. ПРУК – процент утилізації кисню, КЛС – кислотно-лужний стан, AB – артеріо-венозна різниця

Таблиця 2

Показники КЛС крові у вагітних самиць шурів при введенні гідрохлортіазиду на третю добу експерименту ($\bar{X} \pm Sx$)

Показники, що вивчаються	Кровоносне русло	Вагітні самиці шурів із метаболічним ацидозом		
		Гідрохлортіазид, 20 мг/кг	Гідрохлортіазид, 40 мг/кг	Без лікування (контроль)
рН	артеріальне	7,21±0,01	7,22±0,009	7,28±0,009
	венозне	7,16±0,01	7,16±0,009	7,20±0,012
рСО ₂	артеріальне	46,65±1,01	51,33±0,90	61,00±1,09*
	венозне	53,48±1,35	58,48±1,41	57,00±1,11
ВЕ	артеріальне	-7,65±0,31	-4,64±0,25	-2,48±0,42
	венозне	-8,00±0,34*	-5,31±0,25*	-2,62±0,47
АВ	артеріальне	18,15±0,25	21,08±0,22*	23,08±0,40
	венозне	18,20±0,28	21,00±0,20*	22,22±0,38
тСО ₂	артеріальне	19,57±0,25	22,58±0,22*	23,99±0,38
	венозне	19,65±0,28*	22,50±0,20*	25,00±0,38
SB	артеріальне	17,15±0,28	19,50±0,23*	20,38±0,35
	венозне	16,43±0,28	17,83±0,38*	21,00±0,38
BB	артеріальне	40,22±0,31	43,33±0,42	45,40±0,42
	венозне	40,01±0,33*	42,67±0,25*	45,31±0,47
рO ₂	артеріальне	40,82±1,28	45,33±1,39*	50,98±1,16*
	венозне	30,67±0,73	31,33±0,96	27,59±0,73*
HbO ₂	артеріальне	62,80±2,71	71,00±2,21*	79,13±1,52*
	венозне	40,80±1,86	43,67±2,57	40,01±1,91*
АВ різниця по HbO ₂		22,01±2,17	27,33±1,73	39,98±1,65
ПРУК		29,00±1,08	29,00±1,08	37,65±1,54

Примітка. * – вірогідно по відношенню до контролю, $p < 0,05$

вагітності в перші дні показники артеріальної крові вкладалися у рамки респіраторного субкомпенсованого ацидозу (рН 7,24, рСО₂ – 50,33±0,90 мм рт.ст.; ВЕ – 4,67±0,25 ммоль/л). Рівень стандартного бікарбонату зменшувався (19,50±0,23 ммоль/л), а актуального – зберігався у межах цифр інтактної групи (21,08±0,22 ммоль/л), на той час параметри венозного русла вказували на розвиток субкомпенсованих метаболічних порушень (рН – 7,18±0,009; рСО₂ – 58,50±1,41 мм рт.ст.; ВЕ – 5,33±0,25 ммоль/л; SB – 17,83±0,38 ммоль/л; АВ – 21,00±0,20 ммоль/л; BB – 42,67±0,25 ммоль/л). Корекція КЛС гідрохлортіазидом в дозі 20 мг/кг позначилася і на ступені насичення киснем гемоглобіну артеріальної крові. Падіння парціального тиску кисню в артеріальній

крові було значно меншим (у середньому 45,33±1,39 мм рт.ст.), у порівнянні з венозною, де напруга кисню залишилася у межах фізіологічної норми. Артеріовенозний градієнт по оксигемоглобіну знижувався не настільки суттєво (27,33±1,73%), як у тварин контрольної групи (20,00±2,34%).

Застосування гідрохлортіазиду в дозі 40 мг/кг не сприяло стабілізації метаболічних процесів. Однак, незважаючи на розвиток метаболічного ацидозу, газометричні показники менше відхилялися від інтактного і метаболічного контролю. При порівнянні показників КЛС у вагітних тварин, яким вводили гідрохлортіазид, виявлено, що на третю добу експерименту виявлявся більш сильний коригуючий ефект КЛС гідрохлортіазидом в дозі 20 мг/кг у порівнянні з дозою 40 мг/кг.

Таблиця 3

Показники КЛС крові у вагітних самиць щурів на п'яту добу експерименту ($\bar{X} \pm S\bar{x}$)

Показники, що вивчаються	Кровоносне русло	Вагітні самиці щурів із метаболічним ацидозом		
		Без лікування (контроль)	Гідрохлор-тіазид, 20 мг/кг	Гідрохлор-тіазид, 40 мг/кг
рН	артеріальне	7,16±0,017	7,20±0,013*	7,14±0,018
	венозне	7,10±0,013	7,14±0,011*	7,07±0,015
рСО ₂	артеріальне	45,50±1,51*	53,00±0,90*	38,83±1,23
	венозне	50,83±2,42*	58,50±2,05*	41,83±0,80
ВЕ	артеріальне	-10,58±0,31	-4,64±0,25	-2,48±0,42
	венозне	-11,67±0,62*	-7,17±0,53*	-15,70±0,38
АВ	артеріальне	14,00±0,82	20,17±0,57*	13,17±0,38
	венозне	10,08±0,66*	20,08±0,63*	11,58±0,32
тСО ₂	артеріальне	17,00±0,42*	21,05±0,71*	14,33±0,44
	венозне	16,68±0,66*	21,67±0,60	12,83±0,23
SB	артеріальне	14,25±0,42	17,50±0,78*	14,17±0,33
	венозне	13,67±0,38*	16,83±0,39*	11,33±0,25
BB	артеріальне	37,42±0,53*	42,33±0,51*	35,00±0,41
	венозне	36,33±0,62*	40,88±0,53*	32,83±0,38
рО ₂	артеріальне	34,67±1,02	43,33±0,96*	33,00±1,45
	венозне	29,17±1,40	29,33±1,52	26,83±1,30
HbO ₂	артеріальне	48,47±2,91	66,33±2,04*	45,33±3,41
	венозне	34,50±2,49	37,33±3,53	28,67±2,92
АВ різниця по HbO ₂		14,17±1,50	29,00±4,00*	16,67±2,63
ПРУК		22,00±2,36	32,50±3,83	27,17±3,18

Примітка. * - вірогідно по відношенню до контролю

На п'яту добу досліду (табл. 3) у вагітних самиць щурів, яким вводили гідрохлортіазид у дозі 40 мг/кг розвивалися прояви декомпенсованого метаболічного ацидозу. Різко змінювалися показники КЛС: артеріального (рН – 7,14±0,018; рСО₂ – 38,83±1,23 мм рт.ст.; ВЕ – 13,0±0,37 ммоль/л (51±1,16) та венозного (рН – 7,07±0,015; рСО₂ – 41,83±0,80 мм рт.ст.; ВЕ – 15,7±0,38 ммоль/л) русла. Знижувався рівень усіх буферних основ. Парціальний тиск кисню зменшувався (33,00±1,15 мм рт.ст. і 26,83±1,30 мм рт.ст.), концентрація оксигемоглобіну знижувалася до критичних цифр (45,33±3,41% і 28,67±2,92%), що свідчило про зменшення утилізації кисню тканинами (27,17±3,18%). Уведення тваринам гідрохлортіазиду припинило розвиток у них декомпенсації КЛС, порушення його вкладалися в рамки практично компенсованого метаболічного ацидозу (рН – 7,20±0,0013 7,14±0,011; рСО₂ – 53,00±1,90 мм рт.ст.); ВЕ –

5,67±0,51; 7,17±0,53 ммоль/л). Помірно знижувався рівень стандартного (17,5±0,78; 16,83±0,39 ммоль/л) та актуального (20,17±0,57; 20,08±0,63) бікарбонатів, ВВ (42,33±0,53; 40,88±0,53 ммоль/л) і рСО₂ (21,05±0,71; 21,67±0,67).

Зв'язування гемоглобіну крові з киснем проходило значно активніше (HbO₂ 66,33±2,04%; 37,33±3,53%), ніж у самиць щурів, які не отримували препарат в дозі 20 мг/кг (45,33±3,41%; 28,67±2,92%) або тримували гідрохлортіазид в дозі 40 мг/кг (48,47±2,91; 34,50±2,49%). Тому артеріовенозний градієнт оксигемоглобіну залишався вірогідно вищим (29±4,0%).

Парціальний тиск кисню артеріальної крові знижувався, але не виражено (43,33±0,96 мм рт.ст.). Крім цього, напруження кисню у венозному руслі вагітних самиць щурів, які отримували гідрохлортіазид в дозі 20 мг/кг, залишався в межах фізіологічної норми. У результаті практично не порушувався процес утилізації кисню тканинами.

Висновки

1. У вагітних самиць щурів при введенні хлористого амонію розвивається виражений метаболічний ацидоз.

2. Гідрохлортіазид в дозі 20 мг/кг в умовах вагітності сприяє ефективному відновленню кислотно-лужного стану, швидко пригнічує метаболічний ацидоз та перешкоджає розвитку його декомпенсації.

3. Гідрохлортіазид в дозі 40 мг/кг небажано вводити вагітним самицям щурів, оскільки він не сприяє стабілізації метаболічних процесів.

Перспективи подальших досліджень

Будуть продовжені дослідження кислотно-лужного стану в експерименті за умов фізіологічного та патологічного перебігу вагітності.

Література. 1. *Алейникова Т.Л., Авдеева Д.В., Андрианова Л.Е.* Биохимия. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2006. – 784 с. 2. *Бучаченко А.Л.* Новая изотопия в химии и биохимии. – М.: Наука, 2007. – 192 с. 3. *Вандер А.* Физиология почек: Пер. с англ. Под ред. ак. Наточина Ю.В. Изд. 5-е междунар. – М.: Медицина, 2001. – 256 с. 4. *Веревкина И.В., Точилкина Л.Г., Попова Н.А.* // Колориметрический метод определения SH-групп и S-S-связей в белках при помощи 5,5'-дитиобис(2-нитробензойной кислоты) // Современные методы биохимии. – М.: Медицина, 1977. – С.223-231. 5. *Гиляревский С.Р.* Обеспечение безопасности применения диуретиков при лечении сердечно-сосудистых заболеваний: роль калийсберегающих диуретиков / С.Р. Гиляревский // Фарматека. – 2004. – № 8. – С.70-74. 6. *Гоженко А.И., Карчаускас В.Ю., Долوماتов С.И.* Вплив хлориду кадмію на стан осморегулювальної функції нирок білих щурів за умов водного та водно-солевого навантаження // Одеський мед. ж. – 2002. – № 6(74). – С.16-18. 7. *Жидоморов Н.Ю.* Влияние фуросемида на внутрипочечную гемодинамику и выделительную функцию почек в зависимости от солевого режима / Н.Ю. Жидоморов, С.Ю. Штрыголь // Эксперим. и клин. фармакол. – 2002. – № 2. – С.22-24. 8. *Зверев Я.Ф.* Диуретики как фактор сердечно-сосудистого риска. Сообщ. II / Я.Ф. Зверев, В.М. Брюханов // Нефрология. – 2002. – Т.6, № 4. – С.18-24. 9. *Камышников В.С.* Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. В 2-х томах. – Минск: Беларусь, 2002. – С.463. 10. *Комов В.П., Шведова В.Н.* Биохимия. – М.: Дрофа, 2006. – 640 с. 11. *Мальшев В.Д.* Кислотно-основное состояние и водно-электролитный баланс в интенсивной терапии. – М.: Медицина, 2005. – 228 с. 12. *Машиковский М.Д.* Лекарственные средства: В 2 т. Т.1 – 14-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: ООО «Издательство Новая Волна». – 2002. – С.82-86; С.476-480. 13. *Сернов Л.Н.* Статистические методы оценки достоверности результатов фармакологических исследований / Л.Н. Сернов, В.В. Гацура // Элементы экспериментальной фармакологии. – М., 2000. – С.308-315. 14. *Шамин А.Н.* История биологической химии. Формирование биохимии. – М.: КомКнига, 2006. – 264 с. 15. *Anand I.S.* Changes in natriuretic peptide and norepinephrine over time and

mortality and morbidity in the Heart Failure Trial (Val-HeFT) / I.S. Anand, L.D. Fisher, Y.T. Chiang // Circulation. – 2003. – Vol. 107, № 5. – P.1278-83. 16. *McClellan D.R., Ikram H., Mehta S. et al.* Vasopeptidase inhibition with omapatrilat in chronic heart failure: acute and long-term hemodynamic and neurohumoral effects // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2002. – Vol.39. – P.2034-2041. 17. *Peck P.* Expanded role for BNP indicated for stratification of heart patients // Medscape Medical News. – 2003. – Vol.4. – P.30.

**КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОЕ РАВНОВЕСИЕ КРОВИ
БЕРЕМЕННЫХ САМОК КРЫС НА ФОНЕ
МЕТАБОЛИЧЕСКОГО АЦИДОЗА**

Е. Л. Торьяник

Резюме. В работе представлено результаты изучения влияния гидрохлортиазида на кислотно-щелочное равновесие крови беременных самок крыс на фоне метаболического ацидоза. Введение животным гидрохлортиазида приостанавливало развитие у них декомпенсации кислотно-основного равновесия, нарушения его вписывались в рамки практически компенсированного метаболического ацидоза. Умеренно снижался уровень стандартного и актуального бикарбонатов и буферных основ. Показано, что гидрохлортиазид в дозе 20 мг/кг способствует более эффективному восстановлению кислотно-основного равновесия, приостанавливает развитие метаболического ацидоза и предупреждает его декомпенсацию.

Ключевые слова: гидрохлортиазид, беременные самки крыс, ацидоз.

**ACID-BASE BALANCE OF THE BLOOD IN
PREGNANT FEMALE RATS WITH UNDERLYING
METABOLIC ACIDOSIS**

E. L. Torianik

Abstract. The paper presents the results of studying the hydrochlorothiazide influence on the acid-base balance of the blood in pregnant female rats against a background of metabolic acidosis. A hydrochlorothiazide introduction to animals stopped the development of a decompensation of acid-base balance in them, derangements of its were restricted within the limits of practically compensated metabolic acidosis. The level of the standard and actual bicarbonates and buffer bases moderately decreased. It has shown that hydrochlorothiazide in a dose of 20 mg / kg promoted more effective restoration of acid-base balance, stopped the development of metabolic acidosis and prevented its decompensation.

Key words: hydrochlorothiazide, pregnant female rats, acidosis.

National Pharmaceutical University (Kharkiv)

Clin. and experim. pathol. - 2011. - Vol. 10, №2 (36). - P.113-117.

Надійшла до редакції 24.05.2011

Рецензент – проф. І. І. Заморський

© Е. Л. Торьяник, 2011

УДК 616-099+615.75+546.48+546.3:577.1-08]-001.5

Н. Я. ТрубичТернопільський державний медичний
університет ім. І.Я. Горбачевського**ВПЛИВ ЕНТЕРОСОРБЕНТУ
«АЛЬГІСОРБ» НА ПОКАЗНИКИ ЛІПІДНОЇ
ПЕРОКСИДАЦІЇ І СТАН
АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ
ОРГАНІЗМУ ЩУРІВ З ГОСТРИМ
ОТРУЄННЯМ ПАРАЦЕТАМОЛОМ НА ТЛІ
ТРИВАЛОГО ВВЕДЕННЯ СОЛЕЙ КАДМІЮ
ТА СВИНЦЮ**

Ключові слова: парацетамол, антиоксидантна система, дієнові кон'югати, супероксиддисмутаза, глутатіонпероксидаза, глутатіонредуктаза, ТБК-активні продукти, корекція.

Резюме. Досліджено вплив ентеросорбенту Альгісорб на показники ліпідної пероксидації та стану антиоксидантної системи в щурів з токсичними ураженнями парацетамолом на тлі тривалої дії солей кадмію та свинцю. Встановлено, що гостре отруєння парацетамолом супроводжується змінами антиоксидантної системи та спричиняє активацію процесів ліпопероксидації, причому вираженість цих процесів суттєво посилюється на фоні тривалого ураження солями кадмію та свинцю. Корекція Альгісорбом достовірно знижує інтенсивність ліпідної пероксидації та зменшує прояви змін антиоксидантної системи в уражених тварин.

Вступ

Гострі токсичні ураження організму супроводжуються накопиченням в організмі шкідливих продуктів метаболізму. Одним з перспективних шляхів розв'язання цієї проблеми є впровадження еферентних методів терапії, до яких відносяться ентеросорбція, яка полягає в пероральному прийманні високих доз спеціально синтезованих адсорбентів [2]. Внаслідок простоти, досить високої ефективності, відсутності суттєвих протипоказань і ускладнень ентеросорбція успішно використовується в лікуванні хворих на вірусний гепатит, обтураційну жовтяницю, цироз печінки, цукровий діабет, панкреатит тощо [3, 4, 5, 6, 10]. Проте, найбільш обґрунтованим і доцільним є застосування ентеросорбентів при екзогенних отруєннях, особливо токсинами, які повільно всмоктуються в шлунково-кишковому тракті [7]. Серед різноманітних препаратів для сорбційної терапії нещодавно з'явився препарат «Альгісорб», діючою речовиною якого є альгінат кальцію. Він створений на основі вже відомих препаратів полісахариду альгінової кислоти з морських водоростей та збагачений великими блоками гіалуронової кислоти, яка володіє властивістю виводити із організму важкі метали та радіонукліди. На відміну від інших препаратів альгінової кислоти «Альгісорб» не виводить із організму корисні елементи, а лише важкі метали, в тому числі свинець

© Н. Я. Трубич, 2011

і кадмій, а також такі радіоізотопи, як стронцій, барій і радій, утворюючи в шлунково – кишковому тракті стійкі нетоксичні комплекси. Надходження альгінату кальцію в організм щурів при моделюванні свинцевої інтоксикації стимулювало фагоцитарну функцію нейтрофілів крові, нормалізувало вміст комплементу, знижувало вміст циркулюючих імунних комплексів до рівня здорових тварин. Отже альгінат кальцію виявляє детоксикаційні властивості [12].

На основі аналізу значної кількості публікацій вітчизняних та закордонних фахівців можна стверджувати, що проблема корекції порушень метаболічних процесів за умов токсичного ураження печінки все ще залишається складною і далекою до задовільного вирішення.

Мета дослідження

Вивчити коригувальний вплив Альгісорбу на показники ліпідної пероксидації та антиоксидантної системи за комбінованого впливу парацетамолу, свинцю ацетату та кадмію хлориду.

Матеріал і методи

Досліди проводилися на білих безпородних щурах-самцях масою 180 - 200 г., яких утримували на стандартному раціоні віварію. Хронічне токсичне ураження викликали шляхом внутрішньошлункового введення тваринам водного роз-

чину кадмію хлориду в дозі 3,3 мг/кг маси тіла ($0,05 LD_{50}$) та свинцю ацетату в дозі 11 мг/кг ($0,05 LD_{50}$) протягом 30 днів.

Гостре отруєння парацетамолом моделювали шляхом його дворазового внутрішньошлункового введення в дозі 1250 мг/кг маси тіла ($1/2 LD_{50}$) у вигляді суспензії 2 % крохмального гелю на 31 - шу і 32 - гу доби експерименту. Інтактним тваринам вводили відповідну кількість 2 % розчину крохмалю.

Піддослідні тварини були розподілені на 4 групи; I – інтактні, II – уражені парацетамолом, III – уражені парацетамолом на фоні 30-ти денного уведення кадмію хлориду і свинцю ацетату, IV – поєднана дія парацетамолу та солей кадмію та свинцю, та корекція Альгісорбом. Щурів декапітували під тіопенталовим наркозом на 1, 3 та 5 доби після останнього введення парацетамолу. Для дослідження брали плазму крові. Концентрацію ТБК-активних продуктів в реакції з тіобарбітуровою кислотою з детекцією утвореного забарвленого комплексу при $\lambda=535$ нм [9]. Концентрацію дієнових кон'югатів (ДК) визначали за методом [8], який ґрунтується на тому, що екстраговані гептан-ізопропіловою сумішшю гідропероксиди мають відповідний максимум поглинання при довжині хвилі 232 нм. Активність СОД визначали за методом [15]. Глутатіонредуктазну активність визначали за кількістю НАДФ-Н, що використовується у ферментативній реакції відновлення окисненого глутатіону [8]. Активність глутатіонпероксидази (ГП) визначали за методом, описаним у роботі [8]. Принцип методу для визначення відновленого глутатіону полягає в тому, що при взаємодії 5,5'-дитіобіс(2-нітробензойної) кислоти (реактив Елмана) з вільними SH-групами відновленого глутатіону відбувається утворення тіонітрофенільного аніону, кількість якого прямо пропорційна вмісту SH-груп [15]. Отримані цифрові дані обробляли методом варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента.

Обговорення результатів дослідження

Встановлено, що за умов гострого отруєння парацетамолом на фоні 30-денного введення кадмію хлориду та свинцю ацетату значно змінювалися показники процесів ліпідної пероксидації в плазмі крові та гомогенаті печінки досліджуваних щурів (таблиця 1), про що свідчать зміни показників ДК та ТБК-активних продуктів. Так, вміст проміжних продуктів ПОЛ – дієнових кон'югатів, максимально зріс у плазмі крові на 3-тю добу в 7,8 раза порівняно з інтактними, а в гомогенаті печінки на 5-ту добу до $(2,33 \pm 0,13)$ ум.од./

мл, порівняно з $(0,55 \pm 0,03)$ ум.од./мл. Введення альгісорбу інгібувало інтенсивність їх нагромадження в печінці та плазмі уражених тварин протягом усіх діб експерименту. На 1-шу добу від початку введення середника вміст дієнових кон'югатів у плазмі крові уражених тварин знизився на 54 %, на 3-тю – на 45%, а на 5-ту добу – на 55 % порівняно з тими щурами, яким корекцію не проводили. У печінці цей показник становив відповідно, 49 %, 43 % та 39 % від рівня уражених тварин. Вміст ТБК-активних продуктів у плазмі крові також знижувався і становив, відповідно, 32, 34 і 25 % порівняно з щурами, яким корекцію не проводили. Аналогічної спрямованості змін зазнавав цей показник в печінці. На 1-шу добу вміст ТБК-активних продуктів був на 85 % нижчий порівняно з ураженими тваринами, на 3-тю добу – на 119 %, на 5-ту добу – на 116 %.

Останньою ланкою захисту клітин від перекиснення є система глутатіону, яка включає ферменти глутатіонпероксидазу та глутатіонредуктазу, а також неферментний компонент – відновлений глутатіон. За поєднаної дії парацетамолу та солей кадмію та свинцю активність ГП достовірно зменшувалася на 1-шу та 3-тю доби експерименту відносно контрольних тварин в 1,3 й 1,2 раза відповідно. Достовірно знижувалася протягом всього експерименту й активність ГР (табл. 2). За дії парацетамолу та солей кадмію та свинцю концентрація відновленого глутатіону істотно зменшувалася протягом всього експерименту, з максимумом на 1-шу добу, що становило 33,5 % відносно інтактних.

Достовірно знижувався вміст супероксиддисмутази в плазмі крові протягом всього дослідження. Так, на 1-шу та 3-тю доби він становив 49,2 % і 65,1 % відповідно. Це можна пояснити як пригніченням синтезу ферменту, так і пригніченням регуляторного впливу сульфгідрильних груп та пошкодженням активного центру СОД, що зумовлено окисненням тіолових груп. За корекції альгісорбом цей показник збільшився і на 5-ту добу становив 94,3 % від рівня інтактних тварин. Така закономірність спостерігалася і в рівнях глутатіонредуктази та відновленого глутатіону, максимально наблизившись до рівня інтактних на 5-ту добу, що становило 92,9 % та 81,5 % відповідно.

Висновки

Застосування альгісорбу призвело до нормалізації процесів пероксидації ліпідів та зростання антиоксидантної активності в плазмі та печінці тварин, уражених парацетамолом на фоні 30-денного введення солей кадмію та свинцю.

Таблиця 1

Показники антиоксидантної активності в плазмі крові щурів із гострим отруєнням парацетамолом на фоні тривалого введення кадмію хлориду та свинцю ацетату і за корекції Альгісорбом($M \pm m$)

Інтактні тварини	Група тварин					
	Уражені парацетамолом, кадмію хлоридом та свинцю ацетатом			Корекція Альгісорбом		
	1 доба, n=6	3 доба, n=6	5 доба, n=6	1 доба, n=6	3 доба, n=6	5 доба, n=6
Супероксиддисмутаза, мкмоль/л.						
0,459±0,01	0,226±0,02 $p_1 < 0,001$	0,299±0,01 $p_1 < 0,001$	0,373±0,02 $p_1 < 0,001$	0,388±0,01 $p_2 < 0,001$	0,379±0,009 $p_2 < 0,001$	0,433±0,006 $p_2 < 0,05$
Глутатіонпероксидаза, ммоль/(хв×кг)						
0,047 ± 0,004	0,037 ± 0,002 $p_1 < 0,001$	0,040 ± 0,001 $p_1 < 0,001$	0,043 ± 0,002 $p_1 < 0,001$	0,038 ± 0,002 $p_2 < 0,05$	0,050 ± 0,002 $p_2 < 0,1$	0,055 ± 0,004 $p_2 < 0,05$
Глутатіонредуктаза, ммоль/(хв×кг)						
0,084 ± 0,003	0,038 ± 0,002 $p_1 < 0,001$	0,047 ± 0,002 $p_1 < 0,001$	0,063 ± 0,003 $p_1 < 0,001$	0,061±0,003 $p_2 < 0,001$	0,070±0,004 $p_2 < 0,001$	0,078±0,003 $p_2 < 0,02$
G-SH, ммоль/г						
2,27 ± 0,04	0,758 ± 0,066 $p_1 < 0,001$	0,979 ± 0,044 $p_1 < 0,001$	1,437 ± 0,098 $p_1 < 0,001$	1,914 ± 0,09 $p_2 < 0,001$	1,728 ± 0,1 $p_2 < 0,001$	1,851 ± 0,05 $p_2 < 0,001$

Примітка. p_1 - різниця достовірна у порівнянні з контролем. p_2 - різниця достовірна у порівнянні з тваринами, ураженими парацетамолом, солями кадмію хлоридом та свинцю ацетатом.

Таблиця 2

Показники ліпідної пероксидації в плазмі крові та печінці щурів із гострим отруєнням парацетамолом на фоні тривалого введення кадмію хлориду та свинцю ацетату і за корекції Альгісорбом($M \pm m$)

Інтактні тварини	Група тварин					
	Уражені парацетамолом, кадмію хлоридом та свинцю ацетатом			Корекція Альгісорбом		
	1 доба, n=6	3 доба, n=6	5 доба, n=6	1 доба, n=6	3 доба, n=6	5 доба, n=6
Дієнові кон'югати, плазма крові, ум.од./мл.						
0,38±0,02	2,83±0,06 $p_1 < 0,001$	2,97±0,09 $p_1 < 0,001$	2,57±0,11 $p_1 < 0,001$	1,53±0,04 $p_2 < 0,001$	1,33±0,04 $p_2 < 0,001$	1,42±0,07 $p_2 < 0,001$
Дієнові кон'югати, гомогенат печінки, ум.од./мл.						
0,55±0,03	2,21±0,05 $p_1 < 0,001$	2,26±0,07 $p_1 < 0,001$	2,33±0,13 $p_1 < 0,001$	1,10±0,05 $p_2 < 0,05$	0,96±0,02 $p_2 < 0,001$	0,92±0,04 $p_2 < 0,001$
ТБК-активні продукти, плазма крові, мкмоль/л						
1,82±0,29	8,53±0,34 $p_1 < 0,001$	8,11±0,19 $p_1 < 0,001$	7,39±0,18 $p_1 < 0,001$	2,72±0,06 $p_2 < 0,001$	2,11±0,05 $p_2 < 0,001$	1,86±0,02 $p_2 < 0,001$
ТБК-активні продукти, гомогенат печінки, мкмоль/л						
0,69±0,04	0,95±0,02 $p_1 < 0,001$	0,68±0,01 $p_1 < 0,001$	0,91±0,04 $p_1 < 0,001$	0,81±0,008 $p_2 < 0,001$	0,81±0,008 $p_2 < 0,001$	1,06±0,02 $p_2 < 0,02$

Примітка. p_1 - різниця достовірна у порівнянні з контролем. p_2 - різниця достовірна у порівнянні з тваринами ураженими парацетамолом, солями кадмію хлоридом та свинцю ацетатом.

Перспективи подальших досліджень

Подальші дослідження показників ліпідної пероксидації та стану антиоксидантної системи можна продовжувати з метою впровадження в клінічну практику для покращання діагностики патологічних станів, обумовлених токсичним впливом парацетамолу та солей важких металів.

Література. 1. Андрейчин М.А. Ентеросорбенти як засіб очищення організму / М.А. Андрейчин, М.С. Гнатюк - Київ, 1992. - 48 с. 2. Альошина Р.М. Ентеросорбція і гепатопротектори у профілактиці алергічних захворювань / Р.М. Альошина // Ліки. - 2001. - № 5 - 6. - С. 127 - 130. 3. Аряєв М.Л. Терапевтичні можливості методу ентеросорбції у педіатричній практиці / М.Л. Аряєв, Н.Л. Мерікова, Л.В. Васильченко // Одес. мед. ж. - 1999. - № 1. - С. 30 - 37. 4. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. - М.: 000 «Издатель-

ский дом «М-Вести», 2002. – 416 с. 5. Венгеровский А.Н. Влияние энтеросорбентов на терапевтические эффекты гепатопротектора максара при экспериментальном токсическом гепатите / А.Н. Венгеровский, Е.Н. Головина, Е.С. Чупалин // Хим.-фарм. ж. – 2000. – Т.34, № 5. – С. 9 – 12. 6. Бородин Ю.С. Влияние энтеросорбента ноолита на поведение и серотониновые (1A) рецепторы мозга мышей / Ю.И. Бородин, Д.А. Августинович, М.В. Тендитник и др. // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 2001. – Т.131, № 5. – С. 583 – 587. 7. Глушков Р.К., Марченко М.В., Матвеев Б.Б. и др. О защитном действии производных альгиновой кислоты при хронической интоксикации свинцом в эксперименте / Р.К. Глушков, М.В. Марченко, Б.Б. Матвеев Б.Б. // Тез. докладов 1-й сессии токсикологов России. – Москва, 1998. – С. 39. 8. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. – Москва: МЕДпресс-информ, 2004. – 911 с. 9. Кругликова Г.О. Методы визначення активності глутатіонпероксидази та глутатіонредуктази / Г.О. Кругликова, Ц.М. Штутман // Укр. биохим. ж. – 1976. – Т. 68, № 2. – С. 223-228. 10. Лужников Е.А., Костомарова Л.Г. Острые отравления. – М.: Медицина, 2000. – 444 с. Лужников Е.А., Костомарова Л.Г. Острые отравления. – М.: Медицина, 2000. – 444 с. 11. Никитюк С. О. Корекція ентеросорбентом імунологічних зрушень в організмі дітей, хворих на вірусний гепатит А. / С.О. Никитюк, Л.І. Алексеев, Л.А. Волянська // Біосорбційні методи і препарати в профілактичній та лікувальній практиці: Зб. наук. праць І науково-практичної конференції. – Київ, 1997. – С. 59. 12. Стежка В. А. Вплив альгінату кальцію на токсикодинаміку та токсикокінетику катіонів свинцю у організмі щурів / В.А. Стежка, О.Б. Леоненко, Н.М. Дмитруха // Зб. тез. доп. Інституту гігієни та медичної екології ім. О. М. Марзеева. – Київ, 2003. – вип. 5. – С. 31 – 32. 13. Оридорога В.А. Особенности механизмов противорадиационного действия лекарственных средств на основе альгиновой кислоты / В.А. Оридорога, Л.А. Френкель, А.Л. Красноперова // <http://gastroportal.ru/php/content.php>. 14. Фролова Н.А. Биологическое действие кадмия при хроническом воздействии а антенатальный и постнатальный периоды развития крыс / Н.А. Фролова // Токсикол. вестн. – 2007. – № 1. – С. 11–14. 15. Харченко Н.В. Современные гепатопротекторы в комплексном лечении больных хроническим гепатитом / Н.В. Харченко, Т.В. Бородин // Провизор. – 1999. – № 5. – С. 44–45. 16. Чевари С. Роль супероксидредуктази в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологическом материале / С. Чевари, И. Чаба, Й. Секей // Лабораторное дело. – 1985. – № 11. – С. 678–681

ВЛИЯНИЕ ЭНТЕРОСОРБЕНТА АЛЬГИСОРБ НА ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОЙ ПEROКСИДАЦИИ И СОСТОЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ У КРЫС С ТОКСИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ПАРАЦЕТАМОЛОМ НА ФОНЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИЕМА СОЛЕЙ КАДМИЯ И СВИНЦА

Н. Я. Трубич

Резюме. Исследовано влияние энтеросорбента Альгисорб на показатели липидной пероксидации и состояние антиоксидантной системы у крыс с токсическим поражением парацетамолом на фоне длительного приема солей кадмия и свинца. Установлено, что острое отравление парацетамолом сопровождается изменениями антиоксидантной системы и вызывает активацию процессов липопероксидации, причем выраженность этих процессов существенно усиливается на фоне длительного поражения солями кадмия и свинца. Установлено, что острое отравление парацетамолом сопровождается изменениями антиоксидантной системы и вызывает активацию процессов липопероксидации, причем выраженность этих процессов существенно усиливается на фоне длительного поражения солями кадмия и свинца.

Ключевые слова: парацетамол, антиоксидантная система, диеновые конъюгаты, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза, ТБК-активные продукты, коррекция.

THE EFFECT OF ENTEROSORBENT “ALGISORB” ON INDICES OF LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT SYSTEM STATE IN RATS WITH ACUTE PARACETAMOL POISONING AGAINST A BACKGROUND OF THE DURATIVE INTRODUCTION OF CADMIUM AND LEAD SALTS

N. Ya. Trybich

Abstract. The influence of enterosorbent “Algisorb” on indices of lipid peroxidation and antioxidant system state in rats with acute paracetamol poisoning against a background of the durative introduction of cadmium and lead salts has been investigated. It has been determined, that acute paracetamol poisoning is accompanied by changes of antioxidant system and causes an activation of lipid peroxidation processes, especially when it is combined with cadmium and lead salts intoxication. Administration of enterosorbent “Algisorb” caused the improvement of free radical oxidation indices and antioxidant system of poisoned animals.

Key words: paracetamol, antioxidant system, diene conjugates, superoxide dismutase, glutathione peroxidase, glutathione reductase, TBA-active products, correction.

I.Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University

Clin. and experim. pathol. - 2011. - Vol.10, №2 (36). - P.118-121.

Надійшла до редакції 24.05.2011

Рецензент – проф. Л. В. Власик

© Н. Я. Трубич, 2011

УДК 616-091.8

С. А. Шнайдер
В. О. Ульянов

Одеський національний медичний
університет

МЕХАНІЗМИ ПАРОДОНТОПРОТЕКТОРНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРЕПАРАТІВ КОРДОВОЇ КРОВІ

Ключові слова: пародонтит,
тканинна терапія, тіол-
дисульфідна система, тканини
пародонту

Резюме. У роботі досліджено механізми ефективності застосування кріопрепаратів кордової крові при експериментальному пародонтиті. З'ясовано, що експериментальна терапія зменшує пригнічення функціональної активності ядер клітин базального шару епітелію слизової оболонки ясен, попереджає зменшення функціональних резервів тіол-дисульфідної системи, зменшує деструктивні зміни в періодонті при моделюванні пародонтиту.

Вступ

Розробка ефективних методів профілактики і лікування хронічного генералізованого пародонтиту, не дивлячись на численні фундаментальні і клінічні дослідження, залишається складною, невирішеною медичною і соціоекономічною проблемою [14]. Нині дискутуються питання ефективності підходів до лікування пародонтиту: із застосуванням терапевтичних чи хірургічних технологій [12, 17, 15]. Більшість дослідників вважають наріжним каменем лікування пародонтиту застосування адекватних терапевтичних методів лікування [18, 16]. До того ж нині ставиться під сумнів виключна роль антибактеріальної терапії в лікуванні пародонтиту, особливо системного застосування антибіотиків [11]. Найбільш перспективними вважаються методи направленої тканинної регенерації, застосування факторів росту і морфогенів [22, 21, 19, 20]. Однак запропоновані методи лікування супроводжуються ускладненнями, потребують подальших експериментальних і клінічних досліджень перед впровадженням в практичну медицину [10]. З огляду на це, перспективним може бути застосування препаратів тканинної терапії, суть яких полягає в активації компенсаторних ресурсів пошкоджених клітин і тканин, стимуляції механізмів відновлення і регенерації, заміщенні втрачених структур і функцій організму, органу, тканини [3]. Так в експериментальних умовах була доведена ефективність застосування кріопрепаратів кордової крові для лікування пародонтиту [8]. Але існує потреба у з'ясуванні механізмів їх дії, що дозволить розробити рекомендації для подальшого клінічного застосування.

Мета дослідження

В експериментальних умовах дослідити механізми пародонтопротекторних властивостей препарату “Кріоцелл-кріокорд”.

Матеріал і методи

Експериментальні дослідження проведені на 63 статевозрілих самцях щурів лінії Вістар, відповідно до науково-практичних рекомендацій з утримання лабораторних тварин і роботи з ними [6] та положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та наукових цілей».

Відповідно до мети та задач дослідження тварини були розподілені на групи: щурі, у яких відтворювали хронічний генералізований пародонтит; щурі, у яких відтворювали хронічний генералізований пародонтит і застосовували експериментальну терапію за нижченаведеною схемою.

Хронічний генералізований пародонтит відтворювали за допомогою моделі зниженої жувальної функції. Тварини знаходилися на пастоподібному раціоні харчування (65 г на добу) протягом 30 днів [1]. Тварин виводили з експерименту - на 7, 14, 21 та 30 добу моделювання пародонтиту.

Тваринам другої групи призначали препарат “Кріоцелл-кріокорд” (ДП МНЦ Кріобіології і кріомедицини НАН, АМН та МОЗ України) внутрішньом'язово, через день по 0,1 мл, курсом 15 ін'єкцій. Розрахунок дози препарату проводили відповідно з існуючими методичними рекомендаціями [4].

Після виведення тварин з експерименту в них відсепаровували ділянку слизової оболонки ясен нижньої щелепи, видаляли фрагмент верхньої щелепи, фіксували в 10% нейтральному формаліні, проводили декальцинацію, заливали в парафін, готували постійні гістологічні препарати за загальноприйнятою методикою, зрізи забарвлювали гематоксиліном-еозином, за ван Гізона [5].

В епітелії і сполучній тканині слизової оболонки визначали вміст сульфгідрильних і дисульфідних груп за методом Баррнетта і Зелінгмана [13], в сироватці крові методом зворотного амперометричного титрування [7], визначали тіол-дисульф-

ідне співвідношення [7]. Для кількісної оцінки вмісту сульфгідрильних і дисульфідних груп в тканинах пародонту, за допомогою світлового мікроскопа "Axiostar plus" фірми "Zeiss" і цифрової відеокамери отримували електронне зображення полів зору досліджуваних мікропрепаратів і визначали інтегральну оптичну щільність забарвлених компонентів з використанням програмного забезпечення «ВидеоТест-Мастер» (ООО «ВидеоТест», Россия).

Функціональну активність ядер клітин базального шару епітелію слизової оболонки ясен визначали за допомогою методу диференціального забарвлення ядер із різною активністю [9]. Принцип методу полягає у використанні барвників із різною молекулярною масою (альціановий синій - 1118,6 Д, сафранін 350,84 Д) від чого залежить їх здатність зв'язуватися з різними за щільністю структурами. Унаслідок цього гетерохроматин забарвлюється сафраніном, еухроматин забарвлюється альціановим синім. У кожному гістологічному препараті досліджували по 100 клітин. Забарвлені сафраніном ядра вважалися неактивними, альціановим синім — активними, забарвлені сафраніном і альціановим синім - ядра з проміжною активністю.

Оцінку достовірності відмінностей досліджуваних показників проводили за допомогою дисперсійного аналізу. У разі, якщо нульова гіпотеза відкидалася для подальшого аналізу використовували критерій Ньюмена-Кейлса [2].

Обговорення результатів дослідження

У результаті проведених досліджень виявлено, що застосування препарату кордової крові покращує баланс між епітеліоцитами з високою, проміжною та низькою функціональною активністю ядер при відтворенні пародонтиту (табл. 1). Так, у лікованих тварин (група II), порівняно з нелікованими (група I) на 30-ту добу експерименту кількість епітеліоцитів з високою функціональною активністю була більшою на 12,2%. У лікованих тварин кількість епітеліоцитів з низькою функціональною активністю була меншою на 42,8, 29 і 31,4 %, відповідно на 14, 21 та 30-ту добу відтворення пародонтиту. Отримані дані корелюють з темпами прогресування пародонтиту за макроскопічними ознаками у лікованих і нелікованих щурів: збільшенням відносного оголення молярів, динамічної рухливості зубів - визначеними в попередніх дослідженнях [8].

У лікованих тварин, порівняно з нелікованими, зростають функціональні резерви тіол-дисульфідної системи сполучної тканини та епітелію слизової оболонки ясен, а також крові.

У нелікованих тварин на 30-ту добу моделювання пародонтиту тіол-дисульфідне співвідношення зменшувалось порівняно з інтактними тваринами на 12,1 %, у лікованих -дорівнювало показникам інтактних тварин. В епітелії у нелікованих тварин на 21- і 30-ту добу експерименту тіол-дисульфідне співвідношення зменшувалось відповідно на 11,4 і 12,1 % порівняно з інтактними щурами. У лікованих тварин тіол-дисульфідне співвідношення епітелію слизової оболонки ясен статистично вірогідно не відрізнялось від показників інтактних тварин на всіх строках відтворення пародонтиту. При цьому співвідношення було вищим, ніж у нелікованих тварин, на 14, 21 і 30-ту доби відтворення пародонтиту відповідно на 10, 19,6 та 27 %. Важливим є більш високий рівень тіол-дисульфідного співвідношення в епітелії, враховуючи його ключову роль в підтриманні цілісності зубо-ясеневого з'єднання і попередження надходження ротової рідини до періодонту, що спричиняє його деструкцію.

Нарешті в лікованих тварин виявлені системні зміни тіол-дисульфідного співвідношення (табл. 2). В сироватці крові лікованих тварин порівняно з нелікованими тіол-дисульфідне співвідношення було більшим на 10, 28,9 і 37,1 %, відповідно на 14, 21 та 30-ту доби відтворення пародонтиту. Відомо, що тіол-дисульфідне співвідношення є показником неспецифічної резистентності [7]. Підвищення неспецифічної резистентності організму в цілому, на фоні застосування препарату, забезпечує більш високий рівень тіол-дисульфідного співвідношення в тканинах пародонту. У свою чергу останнє сприяє підтриманню на належному рівні регенераторного потенціалу епітелію і повільніше прогресування експериментального пародонтиту. Останнє підтверджено гістологічними дослідженнями тканин пародонту. У лікованих щурів пошкодження зубо-ясеневого прикріплення спостерігали лише на 21-шу добу експерименту, в той час як у нелікованих на 14-ту. Менш виразними були деструктивні зміни періодонту в ділянках прилеглих до верхівки кореня зуба і спостерігалися лише на 30-ту добу моделювання експерименту. При цьому менш виразними були набряк періодонту та дезорганізація колагенових волокон періодонту в ділянках прилеглих до зубо-ясеневого епітеліального прикріплення.

Висновки

1. Застосування препарату «Кріокорд-кріоцел» підвищує функціональну активність ядер епітеліоцитів слизової оболонки ясен при відтворенні хронічного пародонтиту, зменшує дезорганізацію колагенових волокон періодонту, що уповільнює прогресування експериментального пародонтиту.

Таблиця 1

Морфофункціональні зрушення в слизовій оболонці ясен при пародонтиті (M±t, n=7, %)

Група	Доба спостереження	Функціональна активність ядер		
		висока	проміжна	низька
I	Інтактні	76±2,5	24,3±1,2	0,7±0,01
	7	75±3,1	24±1,1	1±0,04* ³
	14	81±4,4	16,9±1 * ^{2,3}	2,1±0,07 * ^{2,3}
	21	72±3,5	24,9±1,2 * ²	3,1±0,09* ^{2,3}
	30	68±2,9 * ³	28,5±1,1 * ^{2,3}	3,5±0,08 * ^{2,3}
II	7	75,4±2,9	23,7±1,1	0,9±0,03 * ³
	14	80,6±2,4	18,2±1,1* ^{2,3}	1,2±0,06 * ¹⁻³
	21	77,8±2,9	20,0±0,91 * ^{1,3}	2,2±0,09* ¹⁻³
	30	76,3±2,5 * ¹	21,3±0,97* ¹	2,4±0,08 * ¹⁻³

Примітка. *¹ - p<0,05 порівняно з експериментальною групою I; *² - p<0,05 порівняно з попереднім строком спостереження; *³ - p<0,05 порівняно з інтактними тваринами

Таблиця 2

Тіол-дисульфідне співвідношення при експериментальному пародонтиті (M±t, n=7, ум.од.)

Група	Доба спостереження	Тіол-дисульфідне співвідношення		
		Сполучна тканина	Епітелій	Сироватка крові
I	Інтактні	3,3±0,12	3,1±0,09	4,1±0,14
	7	3,25±0,13	3,12±0,11	4,05±0,15
	14	3,21±0,13	2,99±0,09	4,01±0,14
	21	3,1±0,12	2,65±0,08* ^{2,3}	3,8±0,13
	30	2,9±0,11 * ³	2,33±0,07* ^{2,3}	3,5±0,12* ³
II	7	3,26±0,12	3,1±0,09	4,1±0,15
	14	3,35±0,12	3,29±0,11 * ¹	4,4±0,14 * ¹
	21	3,31±0,13	3,17±0,11 * ¹	4,9±0,14 * ¹⁻³
	30	3,3±0,14	2,96±0,09 * ¹	4,8±0,15* ^{1,3}

Примітка. *¹ - p<0,05 порівняно з експериментальною групою I; *² - p<0,05 порівняно з попереднім строком спостереження; *³ - p<0,05 порівняно з інтактними тваринами

2. Застосування «Кріокорд-Кріоцелу» протидіє зменшенню тіол-дисульфідного співвідношення сироватки крові та тканин пародонту, що сприяє підтриманню функціональної активності ядер епітеліоцитів слизової оболонки ясен, і протидіє прогресуванню експериментального пародонтиту.

Перспективи подальших досліджень

Дослідити ефективність застосування кріопрепаратів кордової крові в клінічних умовах.

Література. 1. *Воскресенский О.Н.* Доклиническое изучение средств профилактики и лечения пародонтита (пародонтопротекторов) / Воскресенский О.Н. - К.: Авиценна, 2002. - 16 с. 2. *Гланц С.* Медико-биологическая статистика / Гланц С. - М.: Практика, 1998. - 459 с. 3. Грищенко В.И. Концепция клеточной терапии / В.И. Грищенко, Б.П. Сандомирский // Проблемы криобиологии. - 2000. - № 1. - С. 3-6. 4. *Доклинические исследования лекарственных средств (методические рекомендации)* / Под ред. чл.-кор. АМН Украины О.В. Стефанова. - К.: Авиценна, 2001. - 528 с. 5. *Микроскопическая техника* / Под ред. Д.С. Саркисова, Ю.Л. Перова. - М.: Медицина, 1996. - 544 с. 6. *Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин, та роботи з ними* / [Хомей'якін Ю.М., Хромов О.С., Філо-

ненко М.А., Сайфетдінова Г.А.] / - К.: Авиценна, 2002. - 156 с. 7. *Соколовский В.В.* Тиолдисульфидное соотношение крови как показатель состояния неспецифической резистентности организма / Соколовский В.В. - С.-Пб.: Медицинская академия последипломного образования, 1996. - 33 с. 8. *Шнайдер С.А.* Оцінка ефективності експериментальної терапії хронічного пародонтиту препаратом "Кріоцел-кріокорд" / Шнайдер С.А., Ульянов В.О. // Вісник морської медицини. - 2010. - № 1. — С. 53-56. 9. *Яцковский А.Н.* Метод оценки функциональной активности клеточных ядер / А.Н. Яцковский // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. - 1987. - № 1. - С. 76-79. 10. *A review on endogenous regenerative technology in periodontal regenerative medicine* / Chen F.M., Zhang J., Zhang M. et al. // Biomaterials. - 2010. - №31. - P. 7892-7927. 11. *A systematic review of clinical efficacy of adjunctive antibiotics in the treatment of smokers with periodontitis* / Angaji M., Gelskey S., Nogueira-Filho G., Brothwell D. // J Periodontol. - 2010. - № 11. - P. 1518-1528. 12. *Apatzidou D.A.* Nonsurgical mechanical treatment strategies for periodontal disease / Apatzidou D.A., Kinane D.F. // Dent Clin North Am. - 2010. - №1. - P. 1-12. 13. *Barnett R.J.* Histochemical demonstration of sulphhydryl and disulfide groups of protein / R.J. Barnett, A.M. Seligman // J. Nat. Cancer Inst. - 1954. - V. 14, № 4. - P. 769 - 803. 14. *Chen F.M.* Periodontal tissue engineering and regeneration: current approaches and expanding opportunities / Chen F.M., Jin Y. // Tissue. Eng. Part. B. Rev. - 2010. - № 2. - P. 219-255. 15. *Darby I.* Non-surgical management of periodontal disease / I. Darby // Aust Dent J. - 2009. - Vol. 54. - Suppl 1. - P. 86-95. 16. *Drisko C.H.* Nonsurgical periodontal therapy / Drisko C.H. // Periodontol 2000. - 2001. - Vol. 25. - P. 77-88. 17. *Heitz-*

Mayfield L.J. Systemic antibiotics in periodontal therapy / Heitz-Mayfield L.J. // Aust Dent J. - 2009. - Suppl. 1. - P. 96-101. 18. *Krayer J.W.* Non-surgical chemotherapeutic treatment strategies for the management of periodontal diseases / Krayer J.W., Leite R.S., Kirkwood K.L. // Dent Clin North Am. - 2010. - № 1. - P. 13-33. 19. *Oh S.L.* Treatment strategy for guided tissue regeneration in combined endodontic-periodontal lesions: case report and review / Oh S.L., Fouad A.F., Park S.H. // J Endod. - 2009. - № 10. - P. 1331-1336. 20. *Raja S.* Growth factors in periodontal regeneration / Raja S., Byakod G., Pudakalkatti P. // Int J Dent Hyg. - 2009. - № 2. - P. 82-89. 21. *Reynolds M.A.* Regeneration of periodontal tissue: bone replacement grafts / M.A. Reynolds, M.E. Aichelmann-Reidy, G.L. Branch-Mays // Dent Clin North Am. - 2010. - Vol. 54, № 1. - P. 55-71. 22. *Ripamonti U.* Bone morphogenetic proteins, cementogenesis, myoblastic stem cells and the induction of periodontal tissue regeneration / U. Ripamonti, J.C. Petit // Cytokine Growth Factor Rev. - 2009. - № 5-6. - P. 489-499.

МЕХАНИЗМЫ ПАРОДОНТОПРОТЕКТОРНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТОВ КОРДОВОЙ КРОВИ

С. А. Шнайдер, В. А. Ульянов

Резюме. В работе исследованы механизмы эффективности применения криопрепаратов кордовой крови при экспериментальном пародонтите. Установлено, что экспериментальная терапия снижает угнетение функциональной активности ядер клеток базального слоя эпителия слизистой обо-

лочка десны, предупреждает уменьшение функциональных резервов тиол-дисульфидной системы, уменьшает деструкцию пародонта при моделировании пародонтита.

Ключевые слова: пародонтит, тканевая терапия, тиол-дисульфидная система, ткани пародонта.

MECHANISMS OF PERIODONTOPROTECTIVE EFFECT OF A CORD BLOOD SAMPLES

S. A. Shnyder, V. O. Uliyanov

Abstract. Mechanisms of the effectiveness using cryo-samples of a cord blood in experimental periodontitis have been investigated in the paper. It has been ascertained that therapy reduces the inhibited activity of the cell nuclei of the epithelium basal layer of the gingival mucous membrane, prevents a decrease of the functional reserves of a thiol-disulfide system, reduces periodontitis destruction in case of periodontal modelling.

Key words: periodontitis, tissue therapy, thiol-disulfide system, parodontium tissue.

National Medical Univeristy (Odessa)

Clin. and experim. pathol. - 2011. - Vol.10, №2 (36).-P.122-125.

Надійшла до редакції 24.05.2011

Рецензент – проф. О. Б. Беліков

© С. А. Шнайдер, В. О. Ульянов, 2011

УДК 616-008.934.586.3-055.5

Л. О. Безруков
В. С. Хільчевська
І. М. Костецький

ВРОДЖЕНА ГЕНЕРАЛІЗОВАНА ЛІПОДИСТРОФІЯ В ДИТИНИ ГРУДНОГО ВІКУ: ВЛАСНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

Ключові слова: діти, порушення
обміну ліпідів, ліподистрофія.

Резюме. Вроджена генералізована ліподистрофія – рідкісне спадкове захворювання, що характеризується зникненням жиру з підшкірної клітковини. В статті наведені дані літератури про етіологію, патогенез, клінічну картину, можливості діагностики й лікування захворювання. Представлено власне клінічне спостереження вродженої ліподистрофії в дитини грудного віку.

Наявність у дітей грудного віку спадкових синдромів та вроджених вад розвитку характеризується непоодинокими епізодами розвитку дефіцитних станів, зокрема, гіпотрофії тяжкого ступеня. До найчастіших ендогенних причин гіпотрофії відносять перинатальну енцефалопатію, бронхо-легеневу дисплазію, вроджені вади розвитку шлунково-кишкового тракту, вроджені вади серцево-судинної системи, первинний та вторинний синдром мальабсорбції, спадкові аномалії обміну речовин, ендокринні захворювання [1]. Серед спадкових аномалій обміну речовин окреме місце посідає патологія обміну ліпідів, що може призводити до крайнього ступеня виснаження дитини. У клінічній практиці спадкова патологія жирової тканини трапляється зрідка, її патофізіологія, зазвичай, залишається до кінця незрозумілою [7].

Вроджена генералізована ліподистрофія, або синдром Сейпа-Лоуренса (синоніми: тотальна ліподистрофія, вроджений ліпоатрофічний діабет) характеризується зникненням жиру з підшкірної клітковини, гіпертригліцеридемією, інсулінорезистентністю, прискореним обміном речовин, що, ймовірно, успадковується за автосомно-рецесивним типом. Захворювання вперше описане R.Laurence в 1946 році, зустрічається вкрай рідко, його етіологія та патогенез достеменно не з'ясовані [2].

Патологія проявляється одразу після народження, або впродовж першого року життя. Типовими є тотальна атрофія жирової клітковини, венозна сітка, що просвічується через шкіру, гіперпігментація в ділянці шиї й пахвинних ділянок, гепатоспленомегалія, нефромегалія, іноді гіпертрихоз та акромегалія. Майже половина хворих відстає у психо-моторному розвитку. Гепатомегалія, спричинена жировою інфільтрацією печінки, призводить до збільшення живота. Якщо не розвивається портальна гіпертензія, селезінка не збільшується.

Причина атрофії жирової тканини на разі невідома. При її мікроскопічному дослідженні виявляють жирові клітини, позбавлені запасів тригліцеридів. У сечі хворих із генералізованою ліподистрофією трап-

ляються жиромобілізувальні поліпептиди, але їх роль у патогенезі захворювання залишається невивченою [2,6]. Кандидатом на роль чинника, що сприяє розвитку ліподистрофії, виступає речовина типу кахектину (фактор некрозу пухлин), яка надає потужного інгібіторного впливу на ліпопротеїнліпазу і при введенні тваринам обумовлює зменшення жирових депо і гіпертригліцеридемію. При генералізованій ліподистрофії активність ліпопротеїнліпази знижена, однак печінкова ліпаза залишається інтактною [4,5].

Мінімальними діагностичними критеріями для постановки діагнозу є генералізована відсутність підшкірного жирового шару та гіпертригліцеридемія з підвищенням у крові рівнів ліпопротеїнів дуже низької щільності та зниженням рівнів ліпопротеїнів високої та низької щільності [2,3].

Повсякчас причиною смерті хворих із генералізованою ліподистрофією в дитячому та молодому віці виступає печінкова недостатність, кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу за наявності портальної гіпертензії, або, дещо рідше, ниркова недостатність.

Специфічні методи лікування вродженої генералізованої ліподистрофії не розроблені. Зазвичай рекомендують харчування дитини відповідно потреб організму в калоріях, обмеження вмісту жирів у дієті, додавання тригліцеридів, до складу яких входять середньоланцюгові жирні кислоти.

Наводимо клінічний випадок гіпотрофії тяжкого ступеню у дитини грудного віку. Хлопчик Н., віком 9,5 місяців, поступив до обласної дитячої клінічної лікарні м.Чернівці зі скаргами з боку матері на низьку вагу, в'ялість, загальну слабкість, порушення розвитку, відмову від їжі.

Анамнез захворювання та життя. Хлопчик народився від першої вагітності, передчасних пологів. Вагітність перебігала на фоні хронічної фетоплацентарної недостатності, загрози викидня у II триместрі. Хлопчик народився з гестаційним віком 32 тижня з масою 1990 г, довжиною тіла 44 см. Закричав одразу, отримав однократно куро-

сурф. Дитина була переведена із пологового будинку на 10 добу до відділення недоношених дітей, де доглядався впродовж 1,5 місяців до досягнення маси тіла 3200 г. Хлопчик знаходився на грудному вигодовуванні до двох місяців життя, надалі переведений на штучне вигодовування безлактозною сумішшю «NAN» у зв'язку з підозрою на лактазну недостатність через припинення збільшення у вазі тіла. Дитина у тримісячному віці перохворіла на гостру пневмонію, лікувалася за місцем проживання, маса тіла при виписці становила 2800г.

Для уточнення діагнозу й визначення подальшої тактики лікування дитина була направлена до лікарні «Охматдит» м.Києва, де проводилася диференційна діагностика між спадковим порушенням обміну амінокислот, галактоземією, ферментопатіями, ліподистрофією. Показовими в клініко-параклінічному діагностичному пошуці виявилися наступні обстеження: в біохімічному дослідженні сироватки крові: глюкоза – 4,3 ммоль/л, загальний білок – 63,0 г/л, АлАТ – 22 Од/л, АсАТ – 24 Од/л, сечовина – 2,8 ммоль/л, креатинін – 180,0 мкмоль/л, кальцій – 1,27 ммоль/л, натрій – 139,0 ммоль/л калій – 5,4 ммоль/л. Ліпідограма: загальний холестерин – 4,4 ммоль/л, тригліцериди – 1,64 ммоль/л (норма – 0,34–1,13 ммоль/л), ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ) – 0,80 ммоль/л (норма – 0,90–1,80 ммоль/л), ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ) – 1,71 ммоль/л (норма – 1,9–3,3 ммоль/л). У загальному аналізі сечі: непостійна протеїнурія (0,065–0,35 г/л), лейкоцитурія до 10 в п/зору. У копрограмі: нейтральний жир у великій кількості періодично.

Дослідження ТМС (тандемна мас-спектрометрія): даних за спадкові аміноацидопатії, органічні ацидурії та дефекти мітохондріального бета-окиснення не виявлено. Дослідження амінокислотного та ацилкарнітинового профелю: в межах норми. Тонкошарова хроматографія вуглеводів (крові та сечі): сліди глюкози, лактози, мальтози. Аналіз сечі на кальціурію (проба Сулковича): сумнівна, аналіз сечі на вміст глюкози (проба Бенедикта): негативна.

Консультація генетика: спадкове порушення обміну ліпідів – вроджена генералізована ліподистрофія. Консультація ендокринолога: даних за первинну ендокринну патологію не виявлено. Консультація хірурга: хірургічну патологію виключено. Консультація окуліста: очне дно без патології. Консультація невролога: затримка психомоторного розвитку внаслідок вродженої спадкової патології обміну ліпідів. Нейросонографія: без патологічних змін. МРТ головного мозку: патологічних змін не виявлено. ЕГДФС: езофагоспазм, недостатність кардії, дуодено-гастральний рефлюкс.

Таким чином, на підставі характерної фенотипічної картини, даних ліпідограми (гіпертриглі-



Рис. 1. Вроджена тотальна ліподистрофія (джерело: <http://www.urology.ru>)



Рис. 2. Вроджена генералізована ліподистрофія. Дитина віком 9,5 міс (власне спостереження)

церидемія, зниження рівнів ЛПВЩ та ЛПНЩ), враховуючи висновок генетика метаболічного центра лікарні «Охматдит», виставлено клінічний діагноз: Спадкове порушення обміну ліпідів: вроджена генералізована ліподистрофія.

Хлопчик отримував наступне лікування: інфузійна терапія глюкозо-сольовими розчинами, інфезол, цитохром, наявність еквівалентів судом потребували призначення люміналу. У комплексі супроводжувальної терапії було призначено мотіліум, пангрол, карнітин, коензим Q 10, а також дієту з обмеженням жирів до 15% від енергетичної цінності раціону.

Об'єктивне обстеження. Стан хлопчика на момент поступлення в ОДКЛ тяжкий, що зумовлено основним захворюванням, анорексією. Дитина спокійна, адинамічна, крик слабкий, апетит різко знижений, смочке квола з пляшечки. Маса тіла 2600 г (нижче стандартного відхилення «-3»), надмірно недостатня вага), довжина тіла 67 см (нижче стандартного відхилення «-2»), затримка росту), обвід голови – 37 см (нижче стандартного відхилення «-3»), обвід грудної клітки – 32 см

(нижче стандартного відхилення «-3»). Дефіцит маси тіла становить 64%.

Голова правильної форми з виразною підшкірною венозною сіткою, велике тім'ячко 2,5 x 2,0 см, на рівні кісток черепа. Шкіра чиста, блідо-сірого кольору, витончена, просвічуються вени й артерії. Тургор м'яких тканин значно знижений, підшкірно-жировий шар відсутній по всій поверхні тіла. Спостерігається тотальна м'язова атрофія, дитина значно відстає у психо-моторному розвитку, реакція на огляд слабо виражена, емоції не проявляє, не сидить, голову не тримає, видає поодинокі голосні звуки, що відповідає розвитку дитини 1 місяця. Границі серця в межах норми, серцеві тони ритмічні, І тон ослаблений, ЧСС – 140 уд/хв. Над легеньми жорстке дихання, хрипів немає, ЧД – 40/хв. Живіт помірно здутий, неболючий при пальпації. Печінка виступає з-під краю правої ребрової дуги на 2,5 см, селезінка не пальпується. Випорожнення 1 раз на день, світло-жовтого кольору. Діурез достатній

Додаткові методи обстеження. У загальному аналізі крові: еритроцити - 3,8 Т/л, гемоглобін - 118 г/л, КП-0,94, лейкоцити - 5,8 Г/л, еозинофіли – 5%, паличкоядерні – 2%, сегментоядерні – 12%, лімфоцити – 78%, моноцити – 3%, ШОЕ - 4 мм/год. У загальному аналізі сечі: рН=6,0, питома щільність – 1006, білок, цукор не виявлені, епітелій – 2-4 в п/з, лейкоцити - 1-2 в п/з. Копрограма: нейтральний жир ++, неперетравлена клітковина ++, мила +, лейкоцити - 2-3 в п/з, епітелій - 2-3 в п/з, я/гельмінтів не виявлено. Аналіз поту на вміст хлоридів: 18-30 ммоль/л.

УЗД органів черевної порожнини та нирок: помірна гепатомегалія. Ехо-кардіографія: УЗ-ознаки помірно вираженого стенозу легеневої артерії.

Консультація генетика: вроджена генералізована ліподистрофія, тип успадкування аутосомно-рецесивний.

Клінічний діагноз: Вроджена генералізована ліподистрофія. Вроджена вада серця: помірний стеноз легеневої артерії.

Лікування. Лікування дитини перш за все базувалося на дотриманні догляду та дієти з посиленим харчуванням. Раціональне вигодовування включало суміші «Нутрілон безлактозний», «Хумана НСТ» з розрахунком білків та вуглеводів на приблизно належну вагу (фактична вага + 20% від неї), а жиру тільки на фактичну вагу. Інтервал між годуваннями сягав 2-2,5 години. Симптоматична терапія включала пангрол, метіонін, лактулозу, комплекс «Омега-3». Рекомендації щодо подальшого харчування стосувалися введення в раціон після 1 року суміші «Клінутрен».

Результати лікування: стан дитини залишається тяжким за рахунок основної патології, апетит

знижений, дитина кволо смоче з пляшечки, не більше 60 мл суміші, у вазі за період спостереження набрала 60 г. Відстає у психомоторному розвитку, в соматичному статусі – без змін. Вага при надходженні – 2630 г, при виписці – 2690 г.

Отже, представлений випадок ліподистрофії у дитини грудного віку наочно демонструє складність діагностики рідкісних форм патології обміну речовин, відсутність етіопатогенетичного лікування та прогностичну невизначеність щодо одужання та життєздатності таких хворих.

Перспективи подальших досліджень

Буде продовжено вивчення спадкових та вроджених патологій з метою узагальнення та аналізу.

Література. 1. Лимаренко М.П. Особенности гипотрофии у детей раннего возраста / М.Плю Лимаренко // Врачебная практика. – 2007. – №2. – С. 10-14. 2. Понеску О. Синдромы в педиатрии / О. Попеску // Бухарест: Мед. изд-во, 1977. – 480 с. 3. Старкова Н.Т., Летова Е.К. Генерализованная липодистрофия в клинической практике / Н.Т. Старкова, Е.К. Летова // М.: Медицина, 2001. – 240 с. 4. Agarwal A.K., Garg A. Genetic basis of lipodystrophies and management of metabolic complications. Annual review of medicine 2006; 57:297-311. 5. Huseman C. A., Johansim A., Varmo M., Blizzard R. M. Congenital lipodystrophy: an endocrine study in three siblings. I. Disorders of carbohydrate metabolism. —J. Pediatr. 1978, v. 92, p. 221 - 226. 6. Garg A., Agarwal A.K. Lipodystrophies: disorders of adipose tissue biology. – Biochimica et biophysica acta, 2009, v. 1791(6), p. 507-513. 7. Simha V., Garg A. Inherited lipodystrophies and hypertriglyceridemia. – Current opinion in lipidology, 2009, v. 20(4), p. 300-308.

ВРОЖДЕННАЯ ГЕНЕРАЛИЗОВАННАЯ ЛИПОДИСТРОФИЯ У РЕБЕНКА ГРУДНОГО ВОЗРАСТА: СОБСТВЕННОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Л. А. Безруков, В. С. Хильчевская, И. М. Костецкий

Резюме. Врожденная генерализованная липодистрофия – редкое наследственное заболевание, характеризующееся исчезновением жира из подкожной клетчатки. В статье изложены данные литературы об этиологии, патогенезе, клинической картине, возможностях диагностики и лечения заболевания. Представлено собственное клиническое наблюдение врожденной липодистрофии у ребенка грудного возраста.

Ключевые слова: дети, нарушение обмена липидов, липодистрофия.

THE CONGENITAL GENERALIZED LIPODYSTROPHY IN INFANT: OWN OBSERVATION

L. A. Bezrukov, V. S. Khilchevska, I. M. Kostetsky

Abstract. The congenital generalized lipodystrohy is a rare hereditary disease characterized by the disappearance of fat from the subcutaneous tissue. In the article the brief literary data about etiology, pathogenesis, clinical picture, opportunities of the diagnostics and treatment of the disease are addused. The own clinical observation of generalized lipodystrohy in infant is presented.

Key words: children, metabolic disturbance of lipid, lipodystrophy.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2011. - Vol.10, №2 (36). - P.126-128.

Надійшла до редакції 24.05.2011

Рецензент – доц. І. В. Ластівка

© Л. О. Безруков, В. С. Хильчевська, І. М. Костецкий, 2011

А. І. Гоженко
М. С. Жигаліна
І. В. Вернідуб

Український НДІ медицини
Транспорту МОЗ України, м. Чернівці

СМАК. МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСНОВИ ХАРЧОВОЇ ПОВЕДІНКИ ЛЮДИНИ

Ключові слова: смак, поліморфність, вегетативна нервова система

Резюме. У статті представлено огляд літератури щодо сучасних поглядів на регуляцію харчової поведінки людини.

Поведінковий рівень регуляції адаптації організму до навколишнього середовища є швидким і динамічним у наш час, але не повністю зрозумілим, хоча є одним з головних механізмів забезпечення життєдіяльності людини.

Одним з найскладніших поведінкових завдань людини є харчовий вибір, особливо включаючи ситуації з пропозицією альтернативних рішень. В основі першої задачі, що полягає у виборі їжі, лежить біологічний сенс ефектів тих факторів, що ініціюють або завершують споживання їжі. Безумовно, головними внутрішніми факторами та ініціюючими сигналами є змінення показників обміну речовин (в межах фізіологічної норми) та рівень спорожнення шлунка [15]. Необхідно також відзначити, що сигнал про дефіцит або надлишок харчових речовин, може надходити через кровоносну систему і особливо вегетативну нервову систему, які інформують про найменші коливання метаболізму у внутрішніх органах [23]. Що превалює серед цих регуляторних систем, поки що не ясно. Або інформація про концентрацію нутрієнтів у крові і тканинах надходить безпосередньо до мозку, в результаті чого відбувається формування голодної мотивації, або ця інформація надходить до мозку вже з того моменту, як їжа або рідина поступає в ротову порожнину.

Серед контактних рецепторних систем (дотику, смаку, термочутливості) найбільшим трофічним значенням володіє смакова рецепція.

У цьому огляді ми хочемо розглянути фізіологічне значення функцій ротової порожнини, нові аспекти регуляції харчової та питної поведінки за участю вегетативної нервової системи, в рамках пізнання смакової сенсорної системи.

Орган смаку (*organum gustus*) - периферійна частина смакового аналізатора, представлена рецепторними епітеліальними клітинами язика. Є 4 види сосочків: ниткоподібні (*papillae filiformes*), грибоподібні (*papillae fungiformes*), жолобкуваті (*papillae vallatae*) і листоподібні (*papillae foliatae*).

Всі сосочки язика є похідними слизової оболонки і побудовані за загальним планом. Поверхня сосочків утворена багатошаровим плоским неороговівуючим або частково ороговівуючим (у ниткоподібних сосочках) епітелієм, що лежить на базальній мембрані [20].

Смакові бруньки розташовуються в багатошаровому плоскому епітелії бічних стінок жолобкуватих, листоподібних і грибоподібних сосочків язика людини. У дітей, а іноді й у дорослих, смакові бруньки можуть розташовуватися на губах, задній стінці глотки, піднебінних дужках, зовнішній і внутрішній поверхнях надгортанника. Кожна смакова брунька має еліпсоїдну форму і займає всю товщу багатошарового епітеліального пласта сосочка [20].

У смакових бруньках передньої частини язика виявлений солодкочутливий рецепторний білок, задньої частини - гіркочутливий. Смакові речовини адсорбуються на примембранному шарі цитолемі мікроворсинок, в яку вмонтовані рецепторні специфічні білки. Одна і та ж смакова клітина здатна сприймати кілька смакових подразнень. При адсорбції впливаючих молекул відбуваються конформаційні зміни рецепторних білкових молекул, які призводять до локальної зміни проникності мембран смакового сенсорного епітеліоциту і генерації потенціалу. У кожному смакову бруньку входить і розгалужується близько 50 аферентних нервових волокон, які формують синапси з базальними відділами рецепторних клітин. На одній рецепторній клітині можуть бути закінчення декількох нервових волокон, а одне волокно кабельного типу може іннервувати кілька смакових бруньок. У формуванні смакових відчуттів беруть участь неспецифічні аферентні закінчення (тактильні, больові, температурні), наявні у слизовій оболонці ротової порожнини, глотки, подразнення яких додає забарвлення смакових відчуттів («гострий смак перцю» та ін.) [3].

Розгалуження під'язикового нерва і барабанної струни утворюють численні рухові нервові

закінчення на поперечносмугастих м'язових волокнах. Чутлива іннервація передніх 2 / 3 язика здійснюється гілками трійчастого нерва, задньої 1 / 3 - гілками язикоглоткового нерва. Корінь язика іннервується блукаючим нервом [24]. У власній пластинці слизової оболонки язика є добре виражене нервово сплетіння, від якого відходять нервові волокна до смакових бруньок, епітелію, залоз і судин. Нервові волокна, що входять в епітелій, розгалужуються серед епітеліальних клітин і закінчуються вільними нервовими закінченнями [23].

Центральні відростки гангліїв лицьового, язикоглоткового і блукаючого нервів вступають у стовбур головного мозку до ядра одиночного шляху (чутливе ядро одиночного шляху, також спільне з блукаючим нервом), де знаходиться другий нейрон смакового шляху. Ядро одиночного шляху перебуває на дні ромбовидної ямки [12]. Тут може відбуватися переключення імпульсів на еферентні шляхи до мимічної мускулатури, слинних залоз, до м'язів язика. Від ядра одиночного шляху аксони других нейронів йдуть до дугоподібного ядра вентрального таламуса у складі медіального лемніску досягає таламуса, де знаходиться третій нейрон смакового шляху, сюди теж конвертують сигнали від інтерорецепторних зон проекції гіпоталамуса (преоптичної групи, передньої і задньої групи ядер). Аксони трьох нейронів закінчуються на 4-му нейроні в корі великого мозку нижньої частини постцентральної звивини (центральна частина смакового аналізатора) [18]. Тут формуються смакові відчуття. Регулювання водного і вуглеводного обміну, обміну електролітів здійснюється паравентрикулярним ядром [13].

Дорсомедіальне ядро гіпоталамуса гальмує харчові реакції. Видалення цього ядра сприяє посиленню почуття голоду. Порушення водно-сольового обміну (нецукровий діабет) викликаються пошкодженням передніх ядер гіпоталамуса, сірого бугра, супраоптичного ядра і задньої долі гіпофіза. Регуляція вуглеводного обміну також здійснюється гіпоталамусом. При подразненні передніх відділів розвивається гіпоглікемія, латеральних і задніх відділів гіпоталамуса - гіперглікемія. Вентролатеральне ядро являє собою центр, який визначає спонукання до їжі, а вентромедіальне ядро - центр насичення [2].

Наразі, вперше визначено основні популяції полісенсорних нейронів пресинаптичної області (RPO) і переднього гіпоталамуса, що становлять термо-глюкосенситивні, термо-пресенситивні, глюको-пресенситивні, термо-глюко-осмосенситивні, термо-глюко-осмо-пресенситивні елементи, діяльність яких формує взаємодію централь-

них механізмів регуляції констант гомеостазу [6]. Поліспецифічність нейронів, яка заснована на їх полісенсорності до декількох гомеостатичних змін і є однією з найважливіших властивостей нейронів RPO і переднього гіпоталамуса, що забезпечують взаємодію механізмів вісцеральної регуляції при підтримці гомеостазу [7]. Існування нейронів, специфічність яких полягає в однаковій чутливості до кількох вісцеральних стимулів обумовлена тим, що в організмі ніколи не відбувається ізольована зміна тільки одного гомеостатичного показника [8]. Наявність глюко-осмосенситивних нейронів RPO і переднього гіпоталамуса доводить належність цих елементів до механізмів енергозабезпечення, які пов'язані з механізмами регуляції водно-електролітного обміну [9]. Практично всі ці нейрони локалізовані в передньому гіпоталамусі, і найбільш суттєва перебудова ФІА спостерігається у відповідь на гіпоосмію плазми. Таке поєднання конвергентних властивостей дає підставу пояснити причетність цих нейронів до системи осморегуляції, як компонента питної поведінки під час прийому їжі [10].

Відомо, що вся динаміка прийому їжі знаходиться під контролем афференцій від рецепторів язика, стравоходу і шлунка, а процес харчового споживання відповідає стадії сенсорного насичення, тому що припинення прийому їжі відбувається саме завдяки аферентним збудженням [11]. На початковому етапі сенсорного насичення смакова афференція забезпечує сигналізацію про хімічний склад їжі і бере участь у формуванні гедоністичного параметра сприйняття. Виявлено, що смакова чутливість, оцінена за критерієм функціональної мобільності смакових сосочків, в стані голоду - висока, а після прийому їжі - знижена [14]. Смакова рецепція грає важливу роль не лише в контролі поїдання змішаної їжі, але і в реалізації «спеціалізованих апетитів». Виявлено, що в адреналектомованих щурів зі сформованим «сольовим апетитом» імпульсні реакції барабанної струни (смаковий нерв) на хлорид натрію знижені [3], а у мишей з природженим цукровим діабетом вдвічі посилені відповіді на цукр [20]. У механізмах сенсорного насичення бере участь ряд нейрохімічних факторів, серед яких ендогенним пептидам надається значення потужних регуляторів прийому їжі, що активують нейрони як ЦНС, так і периферійної НС [12,13]. Надалі, нейрогенні механізми формування харчової поведінки переключаються на цілий ряд гуморально-гормональних регулюючих систем. Серед регуляторних пептидів, що беруть участь у контролі процесу харчового споживання, холецистокінін (ХК) і пептид-П (ПП) займають особливе місце [14].

Характерним для регуляції харчової поведінки є зміна функціонального стану рецепторного апарата, частіше це адаптація, але можливо і підвищення їх збудливості. Адаптація найшвидше відбувається до солодких і солоних речовин, повільніше-до кислих і гірких. Дуже істотним є те, що адаптація до одної з смакових речовин, як правило, не знижує чутливості до інших смакових речовин. У деяких випадках при дії речовин може відбутися підвищення збудливості смакового аналізатора. Тут мають місце дві групи явищ. Одна заснована на явищі сумації. Дуже слабкі переривчасті подразнення, повторюючись багато разів через відомі інтервали, можуть викликати такий ефект, який нездатні викликати поодинокі подразнення даної сили. Інша група явищ-це явища контрасту. Наприклад, дистильована вода набуває солодкуватий смак після ополіскування рота розчином кухонної солі [16]. Але аферентні волокна розгалужуються в смакових бруньках, так що кожне волокно отримує збудження від багатьох сенсорних клітин, які, треба вважати, розрізняються за ступенем специфічності. Крім того, виявлено, що сенсорні клітини в різних сосочках утворюють синапси з колатералей від одного аферентного волокна [25]. Це означає, що смакові волокна отримують входи від сенсорних клітин, розподілених на значних ділянках язика. Ситуація з рецептивними полями ускладнюється тим, що окремі сенсорні клітини можуть отримувати іннервацію від декількох різних волокон [17]. Підсумовуючи, треба сказати, що градуальна відносна специфічність смакових волокон створюється: 1) градуальною відносною специфічністю сенсорних клітин і 2) розгалуженням смакових волокон, що створює рецептивні поля. Частота імпульсації в одиночному аферентному волокні змінюється як від якості стимулу, так і від його концентрації. Зрозуміло, важливим фактором є також ступінь стимуляції області, яка покриває рецептивні поля [19]. Очевидним висновком щодо кодування стимулу є те, що активність одного волокна не може дати однозначну інформацію про якість або концентрацію. Тільки порівняння рівня порушення в декількох волокнах може виявити характерні розподіли (патерни) активності, які говорять про якість стимулу. Умовою порушення смакового рецептора є взаємодія між молекулами стимулюючої речовини і спеціально диференційованими точками в мембрані сенсорної клітини, де лежать рецепторні молекули [21]. Ця взаємодія називається первинним процесом; як вважають, він починається з адсорбції молекули речовини-стимулу. Припускають, що, коли це відбувається, рецепторна-ймов-

ірно білкова молекула змінює свою структуру. Така конформаційна зміна рецепторної молекули приводить у свою чергу до локальної зміни проникності мембрани клітини. Цей клітинний "підсилювальний механізм" міг би стати причиною генерації рецепторного потенціалу [24].

Хоча кількість даних, щодо змін харчового вибору за рахунок відмінностей смакової дуги досить обмежена, однак вже сьогодні можна зазначити, що вони існують і, можливо, вносять свій внесок у зміни харчової поведінки людини в стані хвороби. Безумовно, що особливості реалізації смакового рефлексу скоріше залежать, або від модуляції смакових рецепторів, або формування функціональної системи за рахунок комбінації моно- та полісенсорних нейронів гіпоталамуса.

Треба нагадати, що подразнення смакових рецепторів язика не тільки включає специфічні еферентні системи, але викликає неспецифічні регуляторні зміни в організмі людини. У першу чергу до них слід віднести зміни з боку вегетативної нервової системи. Так, в наших дослідах показано, що перші 5 хвилин впливу на смакові рецептори порожнини рота супроводжуються реакцією ВНС[4]. Вона складається із специфічного і неспецифічного компонентів. Неспецифічний - проявляється в збільшенні активності над-сегментарного і сегментарного контурів регуляції, а специфічний - проявляється в реакції парасимпатичного відділу ВНС, при впливі сольовими розчинами показники парасимпатичної активності зростають, більшою мірою, ніж при водному роздратуванні рецепторів, варто відзначити, що активність парасимпатичної ланки ВНС зростала прямо пропорційно підвищенню концентрації NaCl в розчині [1]. Наявність неспецифічної відповіді можна пояснити роздратуванням тактильних рецепторів, барорецепторів, терморецепторів, проте різна реакція на розчини натрію хлориду, що відрізняються за осмоляльністю, вказує на значимість концентрації хлориду натрію в розчині. Виявлена реакція, скоріше, відноситься до термінових механізмів адаптації, так як виникає протягом перших 5 хвилин від початку експозиції розчинами на рецепторні поля, і регресує протягом 10 хвилин. Таким чином, швидка і специфічна реакція ВНС може свідчити про те, що з подразнення смакових рецепторів починається формування термінових змін у регуляторних системах, стабілізуючих водно-сольовий гомеостаз. [5]. Можливо, такого роду сигнали включають упередженні механізми стабілізації гомеостазу. Отже, отримані нами дані вказують на те, що зміни функціонального стану ВНС починаються вже з того моменту, як рідина потрапляє в ротову

порожнину. Впевнені, що подальші дослідження специфічного та неспецифічного компонента харчової поведінки дозволять виявити їх не тільки з боку регуляції водно-сольового обміну, але і інших компонентів харчової поведінки залежно від подразнення різних смакових рецепторів.

Таким чином, процес харчового і спеціалізованого споживання знаходиться під контролем системних механізмів, реалізованих за участю смакової аференції, яка забезпечує у функціональній системі харчової поведінки тонку корекцію параметрів споживання. Більш глибокий аналіз ролі та механізмів смакової аференції і взагалі смакових рефлексів може послугувати не тільки поясненню особливостей харчової поведінки, але, що найважливіше, дозволяє впливати на неї. Це, в свою чергу, може бути важливим засобом впливу на формування ожиріння, метаболічного синдрому, надлишкового натрієвого балансу, що є одним з головних патогенетичних механізмів розвитку артеріальної гіпертензії. Одним з найважливіших шляхів такого впливу може бути цільова розробка сучасних продуктів харчування з урахуванням не тільки їх калорійності та харчової цінності, але й смакових якостей, які можуть значно моделювати цілеспрямовану харчову поведінку людини [4].

Література. 1. *IX читання ім. В.В. Подвисоцького* [Вплив температури води у ротовій порожнині на вегетативну нервову систему] тез. докл. науч.-практ. конф. (трав. 2010) Жигаліна М.С., Вернидуб І.В. - Одеса : 2010. - 131 с. 2. *Афанас'єв Ю. И.* Гістологія: Підручник — 5-е вид., перераб. і доп. / Юріна Н. А., — М.: Медицина, 2002. - 332-379 с. 514-616 с. 3. *Бронштейн А.І.* Смак та обоняння. Хімічні аналізатори ротової порожнини/ Бронштейн А.І.-М., 1956. -24-36 с. 4. *Гоженко А.І.* Участь вегетативної нервової системи в регуляції водно-сольового гомеостазу/ Гоженко А.І., Гоженко О.А., Жигаліна М.С.//Мед. Гідробіол. та реабілітація.-2009.- Т.7, № 1.- 25-29 с. 5. *Гоженко А.І.* Реакція вегетативної нервової системи на полоскання ротової порожнини водою різноманітної температури/ Гоженко А.І., Гоженко О.А., Жигаліна М.С.//Мед. гідробіол. та реабілітація.-2009.- Т.7, № 4.- 98-104 с. 6. *Казаков В.Н.* Преоптична область (зв'язки, структурно-функціональна організація, механізми інтегративної діяльності)./ Казаков В.Н – Донецьк: Лебідь, 2006. – 125 с. 7. *Казаков В.Н.* - Оцінка реактивності осмосенситивних нейронів переднього гіпоталамуса на кортикальні стимуляції в умовах функціонального навантаження на осморегулюючу систему / В.Н. Казаков, Л.В. Натрус, Е.В. Гайдарова, А.В. Терещенко // Архів клініч. і експер. медицини. – 2002. – Т.11, №1. – 34-39 с. 8. *Натрус Л.В.* Про роль преоптичної області та переднього гіпоталамуса у підтриманні констант гомеостазу : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 12.12.07 «Нормальна фізіологія» – Донецьк – 2007. - 19-21 с. 9. *Натрус Л.В.* Дослідження механізмів регуляції харчової поведінки на основі модуляції параметрів імпульсної активності гіпоталамічних нейронів // Питання експер та клініч. медицини: Зб.наук.пр., присвячена 75-річчю ДонДМУ. – Донецьк, 2005. – Вип.9, Т.2. – 252-258 с. 10. *Натрус Л.В.* Особливості реакцій нейронів переднього гіпоталамуса на електричну стимуляцію кори головного мозку у кішок // Фізіологічний журнал. – 2006. – Т.52, № 6. – 63-70 с. 11. *Натрус Л.В.* Особливості реакцій нейронів переднього гіпоталамуса на електричну стимуляцію кори голов-

ного мозку у кішок // Фізіологічний журнал. – 2006. – Т.52, № 6. – 63-70 с. 12. *Шульговський В.В.* Основи нейрофізіології / Шульговський В.В. - М.: Аспект Пресс, 2000. 34-57 с. 13. *Шмидт Р.* Фізіологія людини: Пер. з англ. / Г. Тевс, Шмидт Р. - М.: Мир, 2005. Том 1, 237-243 с. 14. *Benson T. Massey.* Physiology of oral cavity, pharynx and upper esophageal sphincter / Benson T. Massey - New York, 2006. –156-160 p. 15. *Bruce P. Halpern.* Taste Standard Article Stevens' Handbook of Experimental Psychology / Bruce P. Halpern 2002. -116-117 p. 16. *Cullen M.M., Leopold D.A.* Disorders of smell and taste // Med. Clin. North Amer. — 1999. — Vol. 83, № 1. — P. 57-74. 17. *Esakov A.I.* Motivation and Functional Systems. / Esakov A.I. -New York, 2003. - 301-312 p. 18. *Jane Ogden.* The Psychology of Eating: From Healthy to Disordered Behavior, 2nd Edition / Jane Ogden. -Wiley-Blackwell :2010. - 76-78 p. 19. *Marian Tanofsky-Kraff.* 2010A pilot study of interpersonal psychotherapy for preventing excess weight gain in adolescent girls at-risk for obesity / Marian Tanofsky-Kraff and Denise E. Wilfley //International Journal of Eating Disorders ., Volume 43, Issue 8. - 701-706 p. 20. *Mark A.* Neural induction of taste buds /Mark A. Hosley, Stephen E. Hughes and Bruce Oakley// The Journal of Comparative Neurology Volume 260, Issue 2, 2004. - 224-232 p. 21. *McClain.* Motivation and the meanings of health behavior as factors associated with eating behavior in Latino youth// McClain, Arianna D., University of Southern California, 2010. -119 p. 22. *Natrus L.V.* Convergence of cortical impulses to hypothalamic neurons dealing with the temperature homeostasis control / L.V. Natrus, P.Ya. Kravtsov, A.V. Tereshenko, N.V. Prokofieva, B.G. Popov // Basic and Applied Thermophysiology, Ed. V.N. Gourin. – Minsk: Polibig, 2000. –203-208 p. 23. *Smith D.V., Frank M.E.* Sensory coding by peripheral taste fibers // Mechanisms for taste transduction / Ed. by S.A. Sanon, S.D. Roper. — Roca Raton, FL: CRC Press, 2003. —P. 23-38 24. *Smith D.V.* Basic anatomy and physiology of taste // Taste and smell disorders / Ed. by A.M. Seiden. — New York: Theme Publishers, 2007. — P. 128-145. 25. *Patricia M. Di Lorenzo.* Olfaction and Taste Handbook of Psychology/ Patricia M. Di Lorenzo and Steven L. 2003. - 140-142 p.

ВКУС. МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСНОВЫ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ ЧЕЛОВЕКА

А. И. Гоженко, М. С. Жигалина, И. В. Вернидуб

Резюме. В обзоре представлены данные о морфофункциональных основах пищевого поведения. Представлены сведения анатомического и гистологического строения рецепторов языка и их иннервации, вкусовых центров, особенности регулирования пищевого поведения. Особое внимание уделено полимодальности вкусовой рецепции и вкусовой адаптации.

Ключевые слова: вкус, адаптация, полимодальность, вегетативная нервная система.

THE REVIEW PRESENTS DATA ON THE MORPHOFUNCTIONAL BASIS OF EATING BEHAVIOR

A. I. Gozhenko M. S. Zhygalina, I. V. Vernydub

Abstract. The data structure anatomical histological oral innervation, gustatory centers, especially regulation of eating behavior. Particular attention was paid on polymodality taste reception and taste adaptation.

Key words: taste adaptation, polymodality, autonomic nervous system.

Ukrainian Scientific-Research Institute of transport Medicine of MOH of Ukraine (Odessa)

Clin. and experim. pathol. - 2011. - Vol.10, №2 (36). -P.129-132.

Надійшла до редакції 24.05.2011

Рецензент – проф. В. М. Мислицький

© А. І. Гоженко М. С. Жигаліна І. В. Вернидуб, 2011

Л. В. Калугіна

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», м. Київ

РОЛЬ ЦИТОКІНІВ У РЕГУЛЯЦІЇ
ЕРИТРОПОЕЗУ ПРИ ФІЗІОЛОГІЧНІЙ
ТА УСКЛАДНЕНІЙ ВАГІТНОСТІ**Ключові слова:** цитокіни, еритропоез, вагітність, анемія.**Резюме.** У роботі висвітлено сучасний стан проблеми регуляції еритропоезу при фізіологічній та ускладненій вагітності. Викладено погляди вчених на роль окремих цитокінів у розвитку патології вагітності. Розглянуто можливі патогенетичні механізми виникнення анемії у вагітних що страждають на запальні захворювання нирок.

Імунна система жінки, що стоїть на сторожі антигенного гомеостазу є однією з найважливіших систем адаптації організму, зокрема до виношування вагітності. Загальновідома роль цитокінів у регуляції процесів ембріогенезу, закладки і розвитку ряду органів, зокрема імунної системи, кровотворення, захисних реакцій на місцевому та системному рівні, а також процесів регенерації та ушкодження тканин. Особливо актуальною залишається вивчення цитокінового статусу за різних форм патології вагітності, оскільки зміни їх сироваткової концентрації можуть бути ранніми індикаторами системних імунних порушень [4,7].

На сьогоднішній день в імунології широко застосовується термін «система цитокінів», яка включає в себе гени та їх репресори, самі цитокіни, клітини-продуценти та рецептори до цитокінів [1,3]. Цитокіни - це ендогенні медіатори, що можуть синтезуватися практично всіма ядерними клітинами. У зв'язку з плейотропністю та взаємозамінністю біологічної дії, відсутністю антигенної специфічності, проведення сигналу шляхом взаємодії зі специфічними клітинними рецепторами, формуванню цитокінових мереж, вони можуть бути виділені в нову самостійну систему регулювання функцій організму. На рівні організму цитокіни здійснюють зв'язок між імунною, нервовою, ендокринною, кровотворною та іншими системами і слугують для залучення їх до організації та регулювання єдиної захисної реакції [11]. До цитокінів загально прийнято відносити інтерферони, колонієстимулювальні фактори, хемокіни, трансформувальні фактори росту, фактор некрозу пухлин та інтерлейкіни [8,12].

Серед клітин, що продукують цитокіни необхідно виділити Т-хелпери (CD 4+), що допомагають розмноженню та диференціюванню інших типів лейкоцитів. За продукцією цитокінів розрізняють три типи хелперів – Th 1, Th 2 та T reg.

Так Th1 клітини продукують ІЛ-2, γ – інтерферон (IFN- γ), α та β туморнекротизуючі фактори (TNF); Th2 – ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-6; Treg - ІЛ-10. Th1 та Th2 - є антагоністами за своїми функціями, так ІNF γ є інгібітором синтезу ІЛ-4, а ІЛ-10 пригнічує функцію Th1 клітин. Також, умовно цитокіни розподіляються на прозапальні (TNF, ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8) та протизапальні (ІЛ-4,ІЛ-10) [3,8].

В організмі існують різноманітні механізми, які попереджують вихід цитокінів за межі місця їх продукції, а у випадку поступлення в кров'яне русло, призводять до швидкого видалення їх через нирки. Гіперіндукцію і появу цитокінів у сироватці крові слід розглядати як прояв імунопатології з можливим виникненням аутоімуноагресії [8].

Згідно із загальноприйнятими уявленнями, імплантація ембріону та перебіг фізіологічної вагітності асоціюється із зсувом цитокінового балансу в бік домінування факторів з імуносупресивною активністю. Однією з причин цитокінового дисбалансу є зміна співвідношення Т-хелперних клітин 1-го (Th1) та 2-го (Th2) типу внаслідок Th1 - >Th2 - переключення. Інтерлейкіни (ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-6, ІЛ-9, ІЛ-10, ІЛ-13), що продукуються Th2-клітинами володіють значною імуносупресивною активністю та пригнічують продукцію Th1-цитокінів — ІNF γ і ІЛ-2. Встановлено, що за фізіологічної вагітності характерно підвищення вмісту Th2-цитокінів, як на місцевому (у децидуальній тканині), так і системному (у периферичній крові) рівні [4,7,11].

Супресивна направленість імунної системи спостерігається з самих ранніх термінів фізіологічної вагітності. У децидуальній оболонці підвищується вміст Т-клітин з внутрішньоклітинною експресією ІЛ-4 (Th2) та знижується чисельність Т-клітин, експресуючих ІNF γ (Th1) [7]. Поряд з цим відмічається посилення спонтанної продукції ІЛ-4 і ІЛ-10 лімфоцитами децидуальної тканини. Слід відмітити, що у формуванні місце-

вої імуносупресії важливу роль відіграють не тільки Th2, але й інші субпопуляції клітин імунної системи [8].

Відомо, що за формування імунологічної толерантності до ембріону відповідає прогестерон, один з основних гормонів, який інгібує, опосередковану через Т-лімфоцити, реакцію відторгнення плоду. Доведено, що під впливом прогестерону імункомпетентні клітини синтезують прогестерон-індукований блокуючий фактор (PIBF), який збільшує продукцію регуляторних та блокує синтез прозапальних цитокінів [7]. За низького вмісту прогестерону або при враженні його рецепторів спостерігається зниження рівня PIBF, імунна відповідь матері на трофобласт зміщується у бік лимфокін-активованих кілерів, що несуть маркери до CD56+ CD16+, та більш активної відповіді через Th1 з продукцією, в основному, прозапальних цитокінів (TNF α , INF γ , IL-1, IL-6) [7,8,10]. Отже, прозапальні цитокіни володіють не тільки прямим ембріотоксичним ефектом, але також обмежують інвазію трофобласту, порушуючи нормальне його формування. Крім того, надлишкова їх кількість призводить до активації протромбінази, що обумовлює тромбози, інфаркти трофобласту та його відшарування, як наслідок - викидень I триместру. При збереженні вагітності в подальшому формується первинна плацентарна недостатність [17, 25].

Сьогодні активно дискутується питання щодо ролі імунологічних зсувів у патогенезі анемії вагітних. Дослідження цитокінового профілю в жінок з даною патологією рееструють його зміни від відсутньої патологічної активації Т-хелперів I та II типу у I триместрі до пригнічення синтезу про- та протизапальних цитокінів у III триместрі [5, 22]. З іншого боку деякі дослідники [6] констатують підвищення рівнів прозапальних цитокінів IL-1 β та IL-8 з одночасним дефіцитом IL-10, що може бути пусковим фактором генералізації процесів тканинного ушкодження, зміни клітинних мембран еритроцитів [6]. Ці суперечності можливо пов'язані із включенням у загальну групу вагітних з хронічною інфекцією уrogenітального тракту та нирок, що змінює патогенез розвитку анемії у цих жінок [10,13].

Анемія за хронічних запальних захворювань є головним проявом так званого гематологічного стрес-синдрому, гіпорегенераторна та нормо- або мікроцитарна. Найбільш важливою ланкою її патогенезу є відсутність компенсаторного збільшення швидкості продукції еритроцитів, відносна недостатність еритропоезу пов'язана із пригніченням синтезу еритропоетину прозапальними цитокінами (IL-1, TNF α та INF γ) [1, 3].

Останнім часом активно вивчається роль еритропоетину (ЕПО) у патогенезі анемії у вагітних, що можливо пов'язано і низькою ефективністю тривалої терапії препаратами заліза [26]. Еритропоетин - гемопоетичний гормон та лінійно-специфічний цитокін є основним фактором росту, що регулює та контролює різні стадії еритропоезу, забезпечує необхідний об'єм еритроцитарної маси відповідно до потреб організму в кисні. Під час вагітності відбувається зміна кількості ЕПО-рецепторів на поверхні клітини та зниження їх зв'язуючої властивості [8,9,13]. Основним стимулятором вироблення ЕПО є гіпоксія, його продукція нирками значно збільшується при зниженні постачання до них кисню через стимуляцію частки перитубулярних клітин, експресуючих ген ЕПО [11, 13].

При нормоксії ЕПО секритується тільки невеликою кількістю клітин у юктагломерулярній частині лабіринту, у той час як збільшення тяжкості гіпоксії веде до активації еритропоетинового гена в середньому та поверхневому шарах кори нирок. При анемічних або гіпоксичних станах нирки продукують більше ЕПО, що забезпечує "виживання" еритроїдних клітин у процесі їхнього дозрівання [8,26,27]. За наявності нормального ЕПО-синтезуючого апарату в нирках рівень гормону в сироватці повинен підвищуватися експоненціально зменшенню концентрації гемоглобіну або показнику гематокриту, що характерно для апластичних анемії, при анеміях обумовлених гемолізом, втратою крові, неефективним еритропоезом та дефіцитом заліза [1,8]. За „неадекватної реакції ЕПО на анемію” виникає послаблення або навіть втрата регульованої залежності між рівнем сироваткового ЕПО від гемоглобіну [3].

До клінічних синдромів із неадекватною реакцією ЕПО на анемію відносять анемію при хронічній нирковій недостатності, анемію за хронічних запальних захворювань нирок, злоякісних новоутвореннях, СНІДі та інш. У таких випадках продукція ЕПО у нирках зменшується, що не може перешкодити загибелі еритроїдних клітин-попередників із чутливістю до цитокіну вище середнього рівня, як наслідок, зменшення продукції еритроцитів [1, 3].

Слід зазначити, що плацентарні гормони також впливають на еритропоез. Відомості про їх концентрацію у вагітних із дефіцитом заліза неоднозначні. Деякі дослідники [1,15,16] відмітили прогресивне зниження прогестерону та естріолу при збільшенні ступеня тяжкості анемії. Призначення гестагенів викликає нормалізацію гормональних показників та здійснює імуносупресивну та стимульовальну кровотворну дію. Згідно

інших джерел у вагітних та породіль встановлено високий рівень прогестерону та естрогенів при анемії середнього ступеня, що пов'язано з достатньою функціональною активністю плаценти [9, 27]. За тяжкої анемії рівень вказаних гормонів знижений, що зумовлено послабленням компенсаторної здатності плаценти та вплива малокрів'я матері на стероїдогенну активність плоду, про що свідчить зниження рівня цих гормонів в пуповинній крові.

Найбільш дослідженим прозапальним цитокіном, що впливає на синтез ЕПО є IL-1, який продукується всіма ядерними клітинами у відповідь на антигенну стимуляцію. IL-1 та TNF α знижують вироблення еритроцитів у кістковому мозку. Такий інгібуючий вплив на продукцію ЕПО відбувається на рівні еритропоетинової мРНК [18, 19, 20].

IL-1 є індукцибельним білком, синтез якого починається у відповідь на вторгнення мікроорганізмів, пошкодження тканин, або цілою ланкою біологічно активних речовин, головними з яких є компоненти клітинних стінок бактерій: ліпополісахариди і пептидоглікани. На думку багатьох дослідників IL-1 β є самим раннім і основним сигналом імунної відповіді [1,9], але активність цитокіну у II половині вагітності пов'язують з IL-1 α [1,]. Необхідно врахувати і той факт, що IL-1 активує синтез колоніестимулювального фактора (КСФ), або сам виступає як КСФ, що обумовлює відповідь кісткового мозку на гіпоксію [8,25]. У організмі жінок, в яких вагітність ускладнюється гострим пієлонефритом, підвищується концентрація хемокінів CXCL-10, що є індукторами прозапальних цитокінів TNF- α і IFN- γ , які відповідно пригнічують синтез ЕПО [12, 14,21].

Останнім часом з'явилися повідомлення, про негативний вплив інтерлейкінів на еритропоез за умов залізодефіциту, які вказують, що описані зміни метаболізму заліза при анемічних станах є наслідком активації імунокомпетентних клітин і обумовлені біологічними ефектами прозапальних цитокінів, що володіють прямою супресорною дією на еритропоез [16]. TNF α , як індуктивний цитокін, впливає на клітини, стимулюючи їх синтезувати фактори, які здійснюють безпосередній, прямий вплив на гемопоетичні клітини, виступає як регулятор їх росту та диференціювання. Разом з IL-1 він відіграє центральну роль у регуляції гемопоезу за запальної відповіді та має синергічну з ним дію. Це пояснюється здатністю IL-1 викликати зменшення рецепторів TNF α [24]. Біологічна активність TNF α набагато нижча за IL-1- α . Його надмірна секреція спричиняє активацію макрофагів та нейтрофілів, індукцію синтезу IL-

1, який після утворення залишається всередині клітини або на 80% зв'язується з мембраною та активує Т-хелпери, які в свою чергу виробляють і секретують IFN γ , що активує функцію макрофагів, зокрема вироблення IL-1 [26]. Відомо, що при взаємодії IFN γ з мононуклеарними фагоцитами відбувається зниження експресії рецепторів до трансферину і вмісту у фагоцитах феритину [1,8]. Однак ступінь зниження асиміляції заліза за анемії, що перебігає на тлі хронічних захворювань, значно нижче, ніж зниження експресії рецепторів до трансферину і вмісту феритину. Внаслідок такого дисбалансу феритин, що залишається в цих клітинах, приблизно в три рази більше насичений асимільованим залізом, ніж феритин, що знаходиться у неактивованих макрофагах. Отже, прозапальні цитокіни викликають зниження вмісту заліза в сироватці крові шляхом індукції синтезу феритину і депонування заліза в макрофагах і гепатоцитах [1, 8, 13].

Таким чином, вивчення патогенезу розвитку анемічного синдрому у вагітних на тлі запальних захворювань нирок диктує необхідність оцінки цитокінового статусу в цих жінок. Подальше дослідження взаємозв'язків між рівнем продукції прозапальних цитокінів (IL-1, IFN γ , TNF α), еритропоетину та плацентарних гормонів цих пацієнток дозволить розробити комплексну схему лікування даної патології та знизити частоту ускладнень вагітності та пологів.

Література. 1. Алексеев Н.А. Анемии - СПб: Гиппократ, 2004.- 512 с 2. Барковский Д.С. Зміни концентрації цитокінів сироватки крові при залізодефіцитній анемії вагітних // Бук. мед. вісник. - 2004. - Т.8, №1. - С.18-22. 3. Гайдукова С.М. Цитокіни: Лекція 1. Біологічні функції цитокінів/ С.М.Гайдукова, С.В.Видиборець, Ю.Ю. Попович / Нове в гематол. та трансфузіол. - Київ, 2004. - Вип.1. - С.9-23. 4. *Инфекции* в акушерстве и гинекологии / Под ред. О.В. Макарова, В.А. Алешкина, Т.Н. Савченко. - М.: МЕДпресс-информ, 2007. - 464 с. 5. Кулаков В.И. Содержание цитокинов в амниотической жидкости, пуповинной крови, и сыворотке крови женщины с внутриутробной инфекцией / В.И. Кулаков, Г.Г. Сухих, Н.Е. Кан и др. // Акуш. и гинекол. - 2005. - №5. - С. 14-17. 6. *Макарчук О.М.* Взаємозв'язок між змінами факторів гуморального і клітинного імунітету та гнійно-запальними захворюваннями у породіль з гестаційними анеміями // Гал. лікар. вісник. - 2002. - № 3. - С. 192-194. 7. *Хонина Н.А.* Особенности продукции цитокинов при физиологической и осложненной беременности / Н.А. Хонина, Н.М. Пасман, А.А. Останин и др. // Акуш. и гинекол. - 2006. - №2. - С. 11-15. 8. *Шевченко С.І.* Імунітет і запалення. Механізми розвитку з клінічним відображенням. / С.І.Шевченко, І.Е.Іванов, О.С.Шевченко -Харків, 2004. - 188с. 9. *Шуришев С.В.* Гормональные механизмы регуляции иммунной системы в период беременности // Успехи соврем. биол. - 2005. - Т.125, №6. - С. 555-566. 10. *Berman J.* TNF-alpha is a critical effector and a target for therapy in antiphospholipid. / J.Berman, G.Girardi, J.E.Salmon // J. Immunol. - 2005. -; Vol.174, №1. - P.485-490. 11. *Chatterjee P.K.* Pleiotropic renal actions of erythropoietin // Lancet. - 2005. - Vol. 365, №3. - P.1890-1892. 12. *Charo I.F.* The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. / I.F. Charo, R.M. Ransohoff // N. Engl. J. Med. -2006. - Vol.354. -P. 610-621. 13. *Erythropoietin* in the treatment of iron deficiency anemia during pregnancy / S.Sifakis, E.Angelakis, E.Vardaki, Y. Koumantaki [et al.] // Gynecol.

Obstet. Invest.- 2001.- Vol. 51, №3.- P. 150-156432. 14. Gotsch F. Maternal serum concentrations of the chemokine CXCL10/IP-10 are elevated in acute pyelonephritis during pregnancy/ F. Gotsch, R. Romero, J. Espinoza [et al.] //J. Matern Fetal Neonatal Med.-2007.-Vol. 209, № 10,- P. 735-44. 15. Horiguchi H. The effects of iron deficiency on estradiol-induced suppression of erythropoietin induction in rats: implications of pregnancy-related anemia / H.Horiguchi, E.Oguma, F.Kayama //Blood.-2005.- Vol.106, №1.- P. 67-74. 16. Kang D.H.Renoprotective effect of erythropoietin (EPO): possibly via an amelioration of renal hypoxia with stimulation of angiogenesis in the kidney / D.H. Kang, E.Y. Park, E.S. Yu [et al.]// Kidney Int.- 2005.- Vol. 67, №5.- P.1683. 17. Lockwood C.J. Inflammatory cytokine and thrombin regulation of interleukin-8 and intercellular adhesion molecule-1 expression in first trimester human decidua / C.J.Lockwood, M.Paidas, G.Krikun [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab.-2005.- Vol. 90, №8.- P.4710-4715. 18. Milman N. Body iron and individual iron prophylaxis in pregnancy: should the iron dose be adjusted according to serum ferritin?/ N. Milman, Byg KE, T. Bergholt, L.Eriksen, A.M. Hvas. //Ann Hematol.-2006.- Vol. 85.- 567-573. 19. Miyamoto Y. Effect of human erythropoietin (hEPO) treatment on anemia in ICR-derived glomerulonephritis (ICGN) mice / Y. Miyamoto, K. Kuramitsu-Miyamoto, E. Iwanaga [et al.] // Exp. Anim.- 2005.- Vol. 54, №2.- P.181-185. 20. McLean E. Worldwide prevalence of anemia in preschool age children, pregnant women and non-pregnant women of reproductive age. / E. McLean, I. Egli, M. Cogswell, B. [et al.] //Nutritional Anemia.- 2007.-Vol. 1, Basel, Switzerland: Sight and Life Press.- pp. 1-12. 21. Ng P.C. IP-10 is an early diagnostic marker for identification of late-onset bacterial infection in preterm infants./ P.C. Ng, K. Li, K.M. Chui, T.F. Leung, [et al.]// Pediatr Res.- 2007.- Vol .61.- P. 93-98. 22. Pedra-Rosas J.P. Effects and safety of preventive oral iron or iron+ folic acid supplementation for women during pregnancy./ J.P. Pedra-Rosas, F.E. Viteri. The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2009.- Issue 4. 23. Rioux F.M. Iron supplementation during pregnancy: what are the risks and benefits of current practices?/ F.M. Rioux, C.P. LeBlanc.// Appl Physiol Nutr Metab/- 2007.- Vol. 32.- P. 282-288. 24. Torchinsky A. TNF-alpha-mediated stress-induced early pregnancy loss: a possible role of leukemia inhibitory factor./ A. Torchinsky, U.R.Markert, V.Toder // Chem, Immunol, Allergy.- 2005.- Vol. 89.- P. 62-71. 25. Yamada H. Circulating cytokines during early pregnancy in women with recurrent spontaneous abortion: decreased TNF-alpha levels in abortion with normal chromosome karyotype / H.Yamada, M.Morikawa, I.Furuta [et al.] // Hokkaido Igaku. Zasshi. - 2004.- Vol. 79, № 3. - P. 237-241. 26. Yuen D.Quotidian

nocturnal hemodialysis improves cytokine profile and enhances erythropoietin responsiveness / D.Yuen, R.M.Richardson, S.S.Fenton [et al.] // ASAIO J.- 2005.- Vol. 51, №3.- P.236-241. 27. Zaglio1. S. Prospective clinical study on the efficacy of low doses of iron for prevention of anemia during pregnancy in the routine clinical practice./ S. Zaglio1, D. Bresciani1, F. Cartella1 [et al.]// It. J. Gynjcol. Obstet.-2010.- Vol. 22, N. 3.- P.138-143.

РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В РЕГУЛЯЦИИ ЭРИТРОПОЭЗА ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ И ОСЛОЖНЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Л. В. Калугина

Резюме. В работе исследовано современное состояние проблемы регуляции эритропоэза при физиологической и осложненной беременности. Изложены взгляды ученых на роль отдельных цитокинов в развитии патологии беременности. Рассмотрены возможные патогенетические механизмы возникновения анемии у беременных с воспалительными заболеваниями почек.

Ключевые слова: цитокины, эритропоэз, беременность, анемия.

THE ROLE OF CYTOKINES IN ERYTHROPOESIS REGULATION IN CASE OF PHYSIOLOGIC AND COMPLICATED PREGNANCY

L. V. Kalugina

Abstract. The modern state of problem of mechanisms of erythropoiesis adjustment in case of physiological and complicated pregnancy has been investigated in the article. The views of modern scientists on role of separate cytokines in the pathological development of pregnancy have been expounded. Possible pathogenetic mechanisms of anemia origin in pregnant with inflammatory diseases of the kidneys have been considered.

Keywords: cytokines, erythropoiesis, pregnancy, anemia.

Public Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology", Academy of Medical Sciences, Ukraine

Clin. and experim. pathol.- 2011.- Vol.10, №2 (36).-P.133-136.

Надійшла до редакції 24.05.2011

Рецензент – проф. О. М. Юзько

© Л. В. Калугина, 2011

В. Ф. Мислицький
С. С. Ткачук
О. В. Ткачук
Г. О. Мислицька

ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСНОВИ ВНУТРІШНЬОУТРОБНИХ ІНФЕКЦІЙ

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

Ключові слова: вагітність,
інфекції внутрішньоутробні,
етіологія, патогенез.

Резюме. Наведені результати аналізу літературних даних сучасного стану питань етіології та патогенезу внутрішньоутробних інфекцій.

Внутрішньоутробні інфекції (ВУІ, синонім: вроджені інфекції) – група інфекційно-запальних захворювань плода і дітей раннього віку, для яких характерне ураження плода різними збудниками до пологів, або під час проходження через пологові шляхи, викликаючи в окремих органах запальний процес чи ознаки токсемії. За часом інфікування ВУІ можуть бути анте- чи інтранатальними.

Обов'язковою умовою виникнення ВУІ є наявність у матері вогнища інфекції. Зростаюча кількість використовуваних інвазивних методів спостереження за вагітними (амніоцентез, пункція судин пуповини тощо) або внутрішньоматкове уведення (через судини пуповини) препаратів крові плоду (еритроцитарна маса, плазма, імуноглобуліни) можуть привести до ятрогенного інфікування плода. Розвиток інфекційного процесу може бути клінічно гострим, хронічним, малосимптомним та безсимптомним. Але не кожне інфекційне захворювання матері призводить до інфікування плода.

Згідно літературних даних, 10% дітей внутрішньоутробно інфікується різними вірусами, бактеріями, мікоплазмами, грибами [5, 6, 8, 9]. У більшості випадків збудником інфекції в антенатальному періоді є віруси. Домінувальне значення мають цитомегаловіруси (ЦМВ), ентеровіруси, віруси герпетичної та респіраторної групи, краснухи, гепатиту В, імунодефіциту людини. 80-90% ВУІ обумовлено збудниками хронічних персистуючих в організмі матері вірусних хвороб [13, 14, 30]. В інтранатальному періоді збудниками інфекції можуть бути і віруси, і бактерії. У залежності від характеру збудника розрізняють специфічні і неспецифічні ВУІ. До перших належать лістеріоз, токсоплазмоз, цитомегаловірусна інфекція, туберкульоз, мікоплазмоз, кандидоз, герпетична інфекція. Найбільший ризик інфікування плода спостерігається при первинній інфекції у вагітної жінки. Відомо також, що екстрагенітальні захворювання матері послаблюють за-

хисні властивості плода і сприяють його інфікуванню [29].

Найважливішими наслідками уражень ВУІ в ранньому неонатальному періоді є: затримка внутрішньоутробного розвитку плода, гепатоспленомегалія, жовтяниця, висипання, дихальні та кардіоваскулярні розлади, ураження травного тракту, ознаки ураження ЦНС. Зараз в англійській літературі поширений термін TORCH – синдром. Ця латинська аббревіатура розшифровується наступним чином: Т – Toxoplasmosis, R – Rubella, С – Cytomegalovirus, Н – Herpes simplex virus, О – Other (інші). До «інших» інфекцій належать сифіліс, вірусні гепатити, лістеріоз, вітряна віспа, ентеровірусна інфекція, ВІЛ – інфекція тощо.

ВУІ характеризуються різноманітним клініко-морфологічним симптомам й значними порушеннями в біологічній системі мати - плацента - плід. У зв'язку з цим ВУІ становлять серйозну небезпеку для нормального перебігу вагітності й стану новонародженої дитини [3, 5, 45].

До цього часу залишається багато білих плям у питаннях патогенезу ВУІ і цей аналіз літератури є спробою проаналізувати й узагальнити вже існуючу інформацію.

Механізми інфікування. Існують 4 шляхи внутрішньоутробного інфікування: висхідний, гематогенний, низхідний та контактний. Найбільш частим є висхідне поширення зовнішньої урогенітальної інфекції [5], що може відбуватися за будь-яких видів ініціюючих агентів, включаючи різні патогени коки, гриби, мікоплазми, хламідії, віруси герпесу звичайного 1-го та 2-го типів тощо [10, 46]. При цьому ключову роль грає стан шийки матки, тому що при її повноцінній гравідарній перебудові висхідне інфікування посліду й плода є вірогідним ускладненням вагітності [12].

Прогресування висхідної інфекції в ході вагітності, як правило, документується поетапним розвитком гострого запального процесу у відпо-

відних відділах дітородної системи жінки, що визначає наступну патогенетичну схему: кольпіт (уретрит) - цервіцит - ендометрит (децидуїт) - мембранит плаценти – фунікуліт - ВУІ плода [12, 16, 43]. У випадку флегмонозного запалення навколоплідних оболонок можливий скорочений шлях попадання мікробів до організму плода через інфіковані навколоплідні води при відносно інтактних плаценті й пуповині [96].

Гематогенний шлях інфікування характерний для таких вірусних захворювань вагітної жінки, як краснуха, грип тощо, а також нерідко спостерігається при латентній формі токсоплазмозу, цитомегаловірусів, вірусів герпеса 1-го типу та ін. [96].

При гематогенному розподілі ВУІ насамперед відзначаються явища васкуліту в області плацентарного ложа з наступним розвитком інтервіллузиту, а потім і віллузиту, ураженням судин ворсин хоріона та генералізованим гематогенним інфікуванням внутрішніх органів плода [20, 28].

Низхідний шлях виникнення ВУІ можливий у жінок із вогнищами хронічного запалення в яєчниках і маткових трубах, обумовленого, зокрема, гонорейною, мікоплазмозовою або хламідійною інфекціями [15]. Однак у подібних випадках, як правило, є також відповідні патологічні процеси в ділянці зовнішніх статевих органів та шийки матки, які становлять першочергову небезпеку для вагітності.

Контактне інфікування плода нерідко розвивається в ході пологів, коли дитина безпосередньо стикається з інфікованими тканинами родового каналу. Подібним чином у немовлят можуть виникати гонорейні та паратрахоматозні кон'юнктивіти, хламідійні й мікоплазмові вульвовагініти, герпетичні дерматити, а також аспіраційні бактеріальні пневмонії [21].

Стадії розвитку. Існування єдиної біологічної системи мати-плацента-плід служить підставою для виділення в патогенезі ВУІ “материнської”, “плацентарної” та “плідної” стадій розвитку.

“Материнська стадія” відображає початковий етап інфекційної агресії, формально обмеженої ділянками зовнішніх відділів уrogenітальної системи вагітної жінки, включаючи шийку матки. Запальні процеси у вигляді вульвовагініту або цервіциту, можуть служити джерелом наступного висхідного інфікування плодових оболонок або зумовлюють контактне зараження плода в ході пологів [22]. Крім цього, у випадку бактеріальних вульвовагінітів виникає загроза переривання вагітності у зв'язку зі стимулюючим впливом бактеріальної фосфоліпази А2 на синтез арахідонової кислоти в плодових оболонках із наступним розгортанням механізму простагландинової стимуляції скорочувальної діяльності матки [35].

Характерною рисою “материнської стадії” ВУІ є латентний перебіг уrogenітальних інфекцій [17, 31], що, в значній мірі залежить від ефективності місцевих імуноклітинних реакцій у репродуктивній системі вагітних, у першу чергу в шийці матки [30]. Це зумовлено тим, що в цервікальному слизові вагітної у великій кількості маються бактеріостатичні речовини типу лізоциму, а також ІgА, здатні значно знизити вірулентні властивості багатьох інфекційних агентів [28].

“Плацентарна стадія” ВУІ служить закономірним продовженням прогресуючого запального процесу в сечостатевій системі вагітної [19, 35] або виникає при загальних інфекційних захворюваннях, що супроводжуються вірусемією або бактеріемією [36]. На цьому етапі розвитку ВУІ з'являється додаткова небезпека для плода у зв'язку з реальною загрозою розвитку плацентарної недостатності й обумовленої цим внутрішньоутробної гіпоксії.

Послід має високу антибактеріальну стійкість у зв'язку з нагромадженням в амніотичній рідині й плодових оболонках лізоциму, трансферину, ІgG [26], а також значним розмаїттям компенсаторно-приспосувальних реакцій, що дозволяють оберігати плід від безпосереднього зараження й вторинної метаболічної недостатності, зумовленою запальною редукцією матково-плацентарного кровообігу.

“Плідна стадія” ВУІ означає поширення інфекційного агента на органи плода, що свідчить про неспроможність не тільки матково-плацентарного, але й плацентарно-плідного антимикробного бар'єра [32]. Формальною межею останнього служить шар хоріального епітелію, що входить до складу плідних оболонок й утворює зовнішній покрив ворсин хоріону [36, 45]. У зв'язку з цим виявлення запальної патології в межах тканин, відокремлених хоріальним епітелієм, може свідчити про залучення в інфекційний процес не тільки матері й посліду, але й самого плода.

Прийнято вважати, що “плідна стадія” ВУІ при будь-якому шляху поширення починається в посліді й зазвичай документується вираженими, в тій або іншій мірі, морфологічними ознаками запалення в амніотичній оболонці, стромі ворсин хоріона або пуповині [38]. У той же час при деяких інфекціях, в основному вірусної етіології, мікроскопічні зміни в тканинах посліду можуть повністю бути відсутніми або визначаються в мінімальному обсязі [38].

При генералізованому інфікуванні плода нерідко виникають комплексні патологічні зміни у вигляді синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ), набряк-геморагічного

синдрому, крововиливів у шлуночки мозку, пневмопатії, печінково-ниркової недостатності, які можуть бути безпосередньою причиною внутрішньоутробної або ранньої постнатальної загибелі плоду [37, 42].

Гравідарні періоди. Цілком закономірним є розмежування ВУІ відповідно до етапів розвитку вагітності, які за нормальних умов містять у собі ембріональний, фетальний та антенатальний триместри. Кожний із них характеризується істотними змінами в стані матки, посліду й плода, що знаходить відповідне відбиття в патогенезі ВУІ [18, 40].

Зокрема, в ембріональному триместрі вагітності виникнення будь-якого інфекційного процесу в організмі матері є серйозною загрозою для ще незрілої плаценти й ембріона, які розвиваються. У зв'язку з незавершеним формуванням матково-плацентарного бар'єру ця загроза може легко реалізуватися шляхом висхідного або гематогенного інфікування плодового міхура, що відразу веде до тяжких запальних ускладнень і раннього викидня або лежить в основі подальшої патології вагітності, зумовленої різними ембріопатіями [18] і пороками розвитку посліду [41]. При цьому в першому випадку в якості етіологічного фактору зазвичай виступає різна бактеріальна інфекція, а в другому - вірусні агенти [39].

У другому (фетальному) триместрі вагітності основні прояви ВУІ містять у собі: (1) з боку матері - ознаки хронічного цервіциту та прогресуючого ендocerвікозу [12, 14]; (2) з боку посліду - ознаки запальної патології в плодових оболонках і тканинах плаценти [16, 43]; (3) з боку плода - ознаки аспіраційної бронхопневмонії або генералізованного інфекційного процесу [28], а також різні види фетопатії [20].

Відзначена патологія може завершитися пізнім мимовільним викиднем або ж служити причиною подальшої істмо-цервікальної або плацентарної недостатності.

У третьому триместрі зберігається висока небезпека трансплацентарного поширення багатьох бактеріальних й особливо вірусних агентів, що може бути зумовлено інволюційними змінами й підвищенням проникності фетоплацентарного бар'єру [1]. Відзначена небезпека багаторазово зростає, коли інфекційна патологія матері й посліду починається в більш ранній термін вагітності - в другому та особливо в першому триместрі [1].

Одним із критичних періодів вагітності є пологи, в ході яких можливе контактне інфікування плоду навіть тією умовно-патогенною мікрофлорою, яка нерідко знаходиться в піхві породіллі без будь-яких клінічних проявів вульвовагініту [2].

У таких випадках у немовлят іноді розвивається картина запальної патології з боку легенів, травного тракту, шкірних покривів, слизової оболонки ока й середнього вуха [1, 4], при відсутності відповідних змін у плідних оболонках і посліді [45].

Клітинно-гуморальні реакції. У ході інфекційної агресії в системі матір-плацента-плід виникають різноманітні відповідні реакції, зокрема циркуляторно-дистрофічні, дизонтогенетичні, запальні, імунні й регенераторні процеси, характер яких багато в чому залежить від вірулентності збудника й, крім того, поєднується зі здатністю уражених тканин до адекватних клітинно-гуморальних реакцій [38]. Остання обставина має відношення, головним чином, до плода, тому що тканини плаценти, й тим більше організм вагітних жінок, мають здатність до ініціації різноманітних компенсаторних, пристосувальних і патологічних процесів [11]. На відміну від цього патоморфологічні зміни ембріону, незрілого й зрілого плода, при їхньому контакті з інфекційним агентом мають істотні розходження як за своїм характером, так і ступенем вираженості [22].

Різні за інтенсивністю циркуляторно-дистрофічні зміни інфікованих тканин плода аж до їхнього некрозу можуть бути одним із головних патогенетичних механізмів генералізованої форми ВУІ з характерними для даного стану ДВЗ-синдромом, крововиливами в шлуночки головного мозку, вираженими метаболічними змінами печінки, нирок, надниркових залоз тощо [14].

У той же час ВУІ служать однією з провідних причин уроджених вад у зв'язку з впливом багатьох інфекційних агентів, особливо вірусної природи, на процеси органогенезу. Відзначена обставина має особливо тяжкі наслідки в ембріональному періоді, коли вади розвитку одночасно виникають у багатьох органах і нерідко є несумісними з життям. На відміну від цього ті аномалії, які викликаються ВУІ у фетальному періоді, зазвичай мають характер диспластичних, гіпопластичних або дисинхронічних змін [33].

Запальні реакції плода насамперед проявляються проліферацією клітин гістіоцитарно-лімфоїдного ряду й набагато в меншій мірі включаються в ексудацію сегментоядерних лейкоцитів, що у повному обсязі реалізується лише в післяпологовому періоді [37]. Разом із цим не виключається можливість участі материнських сегментоядерних лейкоцитів у розвитку серозно-гнійного запалення в легенях плода, що буває можливим при розвитку гнійного мембраніту та аспірації, які утримують лейкоцити матері в навколоплідних водах [16].

Імунні реакції плода обмежуються активізацією макрофагів та ефektorів Т-лімфоцитарної

системи без помітної участі гуморальної ланки, що значною мірою компенсується нагромадженням материнських IgG [23] і високою здатністю плаценти до місцевої імунної блокади антигенів [24].

Інфекційна стимуляція імунної системи плода добре підтверджується відповідними морфологічними змінами вилочкової залози, селезінки й лімфатичних вузлів [27], які характерні не тільки для “плідної” стадії ВУІ, але можуть виникати також у зв'язку з тривалими запальними процесами в плаценті [25].

Регенераторні можливості плода носять недосконалий характер і можуть проявляти себе надлишковим розростанням сполучної тканини наприкінці запальної регенерації з формуванням картини “мезенхімозу” в ушкоджених органах [33].

Отже, ВУІ мають складний патогенез, при оцінці якого необхідно враховувати наступні ключові моменти: 1) механізми інфікування (висхідний, гематогенний, нисхідний, контактний); 2) стадії розвитку (материнська, послідова, плідна); 3) гравідарні періоди (ембріональний, фетальний, перинатальний); 4) клітинно-гуморальні реакції (циркуляторно-дистрофічні, дизонтогенетичні, запальні, імунні, регенераторні).

Усілякі сполучення відзначених факторів лежать в основі тієї значної розмаїтності морфологічних проявів і клінічних симптомів, які характерні для різних варіантів ВУІ.

Література. 1. *Актуальные проблемы неонатологии* / Под ред. Н. Н. Володина. - М., 2004, 204 с. 2. *Акушерство: Национальное руководство* / Под ред. Э.К. Айламазяна и др. - М., 2007, 608 с. 3. Андреева Е.И. Врожденный токсоплазмоз // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2006. № 1. - С. 49-52. 4. Баскаков П.Н. Профилактика преждевременных родов у женщин с внутриутробным инфицированием / П.Н. Баскаков, Е.В. Ляшенко // *Репродуктивное здоровье женщины*. -2004. -№3. -С.59-61. 5. Бесчетная Е.Б. Риск вертикального инфицирования и особенности течения неонатального периода у детей с внутриутробной инфекцией / Е.Б. Бесчетная, А.Л. Заплатникова, Л.Н. Карасева [и др.] // *Мать и дитя (Русский мед. журнал)*. - 2005, т. 13, №1 6. Боровкова Е.И. Взаимодействие возбудителей инфекции с организмом беременной как фактор риска внутриутробного инфицирования плода / Е.И. Боровкова // *Российский вестник Акушера Гинеколога*. -2005. - Т. 4, №56. - С.46-57. 7. Васильева Н.А. Влияние TORCH-инфекций на перебіг вагітності / Н.А. Васильева // *Інфекційні хвороби*. - Тернопіль, 2004. - №2. - С.35-39. 8. Врожденные, перинатальные и неонатальные инфекции / Под ред. А. Гриноу, Дж. Осборна III. Сазерленд. Пер. с англ. М.: Медицина, 2000. 288 с. 9. Гребенюк Н.В. Основні збудники внутрішньоутробної, інтранатальної та постнатальної інфекцій у дітей / Н.В. Гребенюк, В.Ф. Мислицький // *Бук. мед. вісник*. -2009. -Т.13, №4. -С.85-89. 10. Гречанина Е.Я. Внутриутробное инфицирование плода: Микробиологические и клинические аспекты / Е.Я. Гречанин, И.А. Жадан, Е.А. Радченко [и др.] // *Экспериментальная и клиническая медицина*. - 2002. - № 3. - С. 116-118. 11. Жадан И.А. Подходы к изучению причинной взаимосвязи материнско-плодовой инфекции и наследственной патологии / И.А. Жадан // *Ультразвуковая перинатальная диагностика*. - 2000. - № 13. - С. 68-71. 12. Заплатников А.Л. Риск вертикального инфицирования и особенности течения неонатального периода у детей с внутриутробной инфекцией / А.Л. Заплатников, М.Ю. Корнева, Н.А. Коровина [и др.] // *Рус. мед. журн.* 2005. - №13(1). С.45-47. 13. Инфекции в

акушерстве и гинекологии / под ред. О.В. Макарова, В.А. Алешкина, Т.Н. Савинко. -М.: МВД пресс-информ. -2007. -464 с. 14. Инфекции в акушерстве и гинекологии: Практическое руководство / Под ред. проф. В.К. Чайки. - Донецк: ООО «Альматео», 2006. - 640 с. 15. Лысенко К.А. Перинатальные аспекты микоплазменной инфекции / К.А. Лысенко, В.Л. Тютюнник // *Акушерство и гинекология*. - 2007. - № 4. - С. 8-12. 16. Макаров О.В. Современные представления о диагностике внутриутробной инфекции / О.В. Макаров, И.В. Бахарева, Л.В. Ганковская [и др.] // *Рос. вестн. акуш. и гин.* 2006. - № 1. - С. 11-15. 17. Мислицький В.Ф. Антропогенний вплив на середовище проживання і здоров'я людини / В.Ф. Мислицький, Н.В. Гребенюк, М.С. Вапчук // *Наукові записки Тернопільського національного педагогічного університету ім.В.Гнатюка. Серія: Біологія*. 2006. -№2 (29). -С.54-63. 18. Мислицький В.Ф. Особенности нарушений в организме детей в зависимости от сроков инфицирования внутриматочной, интранатальной или постнатальной / В.Ф. Мислицький, Н.В. Гребенюк // *Клініч. та експерим. патол.* -2010. -Т. IV, № 1 (31), 2010. -С.45-49. 19. Ньюэлл М.Л. Трансмиссия цитомегаловируса от матери к плоду. В кн.: Врожденные и перинатальные инфекции: предупреждение, диагностика и лечение. Ньюэлл М.-Л., Мак-Интайр Дж. (ред.). СПб., 2004. С.158-74. 20. Ожегов А.М. Состояние здоровья детей, перенесших в первые месяцы жизни активную цитомегаловирусную и смешанную с ней хламидийную и микоплазменную инфекции / А.М. Ожегов, С.В. Мальцева, Л.С. Мякишева [и др.] // *Российский педиатрический журнал*. -2001. -№ 2. -С.15-19. 21. Ожегов А.М. Влияние цитомегаловирусной и смешанной с ней хламидийной и микоплазменной инфекции на состояние детей раннего и дошкольного возраста / А.М. Ожегов, Л.С. Мякишева, С.В. Мальцева [и др.] // *Рос. Вест. перинатол. и педиат.* 2001. -№5. -С.43-47. 22. Прилепская В.Н. Микоплазменная инфекция и беременность / В.Н. Прилепская, И.Ю. Фофанова // *Акушерство и гинекология*. - 2007. -№4. -С. 5-8. 23. Ройт А. Иммунология / А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл. -М.: Мир, 2000. -592 с. 24. Савельева Г.М. Перинатология. Настоящее и будущее / Г.М. Савельева // *Международ. мед. журн.*, 2003. -№1. -С.72-76. 25. Скворцов И.А. Развитие нервной системы у детей в норме и патологии / И.А. Скворцов, Н.А. Ермоленко // *МЕД-пресс-информ, Москва*. - 2003. -367с. 26. Старикова Э.А. Изменения свойств эндотелиальных клеток линии EA. hu 926 под влиянием фактора некроза опухоли, интерферона и интерлейкина 4 / Э.А. Старикова, И.С. Фрейдлин, Д.М. Соколов // *Иммунология*. - 2005. -№26(2). -С. 83-84. 27. Стрижаков А.Н. Физиология и патология плода / А.Н. Стрижаков, А.М. Давыдов, Я.Д. Белоцерковцева [и др.] // *М.: Медицина*, 2004. - 357 с. 28. Стрижаков А.Н. Возможности и перспективы изучения венозного кровотока плода для диагностики и оценки тяжести фетоплацентарной недостаточности / А.Н. Стрижаков, О.Р. Баев, Т.Ф. Тимохина // *Вопр. гин., акуш. и перинатол.* - 2002. - №1. - С. 70-74. 29. Сухих Г.Т., Ванько Л.В., Иммунология беременности. М. РАМН, 2003. -400 с. 30. Толкач С.М. Вплив цитомегаловірусної та герпетичної інфекції на перебіг вагітності, пологів та стан новонародженого / С.М. Толкач // *Педіатрія акушерство та гінекологія*. -№4. -2001. -С. 136-139. 31. Фофанова И.Ю. Особенности течения беременности при наличии урогенитальных микоплазм / И.Ю. Фофанова // *Гинекология*. - 2007. - Т. 9. - № 1. 32. Фризе К. Инфекционные заболевания беременных и новорожденных: Пер. с нем. А. В. Сазонова. - М.: Медицина, 2003 - 422с. 33. Цинзерлинг В.А. Перинатальные инфекции. Вопросы патогенеза, морфологической гностики и клинико-морфологических сопоставлений врачей / В.А. Цинзерлинг, В.Ф. Мельникова // *СПб.: Элби-СПб*, 2002. - 352 с. 34. Чайка В.К. Программа обследования и ведения пациенток с невынашиванием беременности инфекционного генеза / В.К. Чайка, Т.Н. Демина, И.Т. Говорука // *Репродуктивное здоровье женщины*. -2003. -№3(15). -С.42-50. 35. Шевчук І.І. Токсоплазмоз і вагітність / І.І. Шевчук // *Буковинський медичний вісник*. - Чернівці, 2004. - Том 8, №2. - С. 131-136. 36. Пушнюк Є.Є. Проблема інфекцій в сучасній неонатології з позицій доказової медицини / Є.Є. Пушнюк, О.Т. Лакша // *Мистецтво лікування*. - 2003. - С. 42-46. 37. Щитинин В.В. Антенатальная патология плода: Руководство для врачей / В.В. Щитинин, Г.И. Колпинский, Т.А. Крамаева // *М.*, 2008. -276 с. 38. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности / Под ред. В.Е. Радзинского, А.П. Милованова. -

М., 2004.-324 с. 39.Юлиш Е.И. Цитомегаловирусная инфекция у детей / Е.И. Юлиш, А.П.Волосовец, С.П. Кривоносов [и др.] // Doctor.-2004.-№1.-С.48-51. 40.Яковцова Я.Ф. Дифференциальная ультразвуковая диагностика бактериального инфицирования на основе сопоставления ультразвуковых и морфологических данных / Я.Ф.Яковцова, И.А.Жадан, И.В.Сорокина // Медицина реабiлітація, курортологія, фізіотерапія.-2003.-№1 (33). - С.24-25. 41.American college of Obstetricians and Gynecologists. Intrauterine growth restriction //ACOG Praqt Bull. - 2000.-№12.-P.12. 42.Remington J.S. Developments for Diagnosis of Toxoplasmosis / J.S.Remington, P.Thulliez, J.G.Montoya // Journal of Clinical Microbiology.- 2004.-vol.42.- №3.-P.941-945. 43.Rogozhyn V. Early detection of hydropic injury of fetal human brain using MRI and ¹H MRS / V.Rogozhyn, Z.Rozhkova, L.Kirilova // Rivistadi Neuroradiologia.- 2003.- №16.-P.893-896. 44.Stegmann P.T. TORCH Infections. Toxoplasmosis thee (syphilis, varicella-zoster, parvovirus B19), Rubella, Cytomegalovirus (CMV), and Herpes infections / P.T.Stegmann, J.C.Carey // Curr. Womens Health Rep.- 2002.- №2.-P.253-258. 45.Uuskula A. Genital Mycoplasmas, including Mycoplasma genitalium, as sexually transmitted agents / A.Uuskula, P.K. Kohl // bit. J. STD. AIDS.- 2002. - № 13 (2).- P.79-85. 46.Whitley R. Neonatal herpes simplex virus infection / R.Whitley // Curr Opin Infect Dis.- 2004.- №17(3).-P.243-246.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ВНУТРИУТРОБНЫХ ИНФЕКЦИЙ

*В. Ф. Мыслицкий, С. С. Ткачук,
О. В. Ткачук, А. А. Мыслицкая*

Резюме. Приведены результаты анализа литературных данных современного состояния этиологии и патогенеза внутриутробных инфекций.

Ключевые слова: беременность, инфекции внутриутробные, этиология, патогенез.

PATHOGENETIC BASIS OF INTRAUTERINE INFECTIONS

*V. F. Myslickij, S. S. Tkachuk,
A. V. Tkachuk, G. A. Myslicka*

Abstract. The article presents the results of analysis of literature data on the current state of the etiology and pathogenesis of intrauterine infections.

Key words: pregnancy, intrauterine infection, etiology, pathogenesis.

Bukovinian state medical university (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2011.- Vol.10, №2 (36).-P.137-141.

Надійшла до редакції 24.05.2011

Рецензент – проф. С. Є. Дейнека

© В. Ф. Мыслицкий, С. С. Ткачук, О. В. Ткачук, Г. О. Мыслицкая, 2011

УДК 613.614

А. М. Пэдуре

Кафедра Судебной медицины
Государственного Университета
Медицины и Фармации им. Николая
Тестемицану, Кишинэу, Республика
Молдова

ПРАВА ПАЦИЕНТА В РЕСПУБЛИКЕ МОЛДОВА

Ключевые слова: права пациента, медицинский персонал, юридическая защита, правовое регулирование.

Резюме. В статье приведена законодательная база, регулирующая права пациента в Республике Молдова. Автором освещены как права пациента в целом, так и определённых категорий больных в частности (психических больных, ВИЧ-инфицированных и т.д.). Подчёркнута необходимость соблюдения медицинским персоналом прав пациента и показан способ информирования будущих врачей о правах пациента на примере кафедры Судебной медицины Государственного Университета Медицины и Фармации им. Николая Тестемицану Республики Молдова.

Актуальным направлением в системе здравоохранения на современном этапе является правовое регулирование медицинской деятельности. Главным образом это касается основных принципов оказания медицинской помощи, юридической поддержки пациента и медицинского работника [1].

Для современного общества приоритетными являются разработка юридических норм, регулирующие права и обязанности медицинского персонала и пациента, улучшение качества медицинских услуг, повышение уровня юридического воспитания всех звеньев на этапе оказания медицинской помощи, обеспечение права пациента на качественное и своевременное медицинское обслуживание [2, 10, 12].

Данная тенденция во многом актуальна и для системы здравоохранения Республики Молдова. Так, социально-политические и правовые реформы в области здравоохранения, которые имели место в последние десятилетия, существенно изменили принципы оказания медицинской помощи, юридический статус медицинского работника и его взаимоотношения с пациентом. Таким образом, регулирование медицинской деятельности посредством Закона об охране здоровья [8], Закона об обязательном медицинском страховании [7] и переход к рыночной экономике внесли свои коррективы во взаимоотношения между медицинскими учреждениями, медперсоналом и пациентами. Оплачивая медицинские услуги, непосредственно или приобретая страховой полис, пациент вправе ожидать качественного и квалифицированного медицинского обслуживания.

Основополагающим законодательным актом для защиты прав пациента в Республике Молдова явился Закон об охране здоровья (№ 411), принятый парламентом 28.03.1995 г. [8]. Основными положениями этого закона являются: право на охрану здоровья (ст.17); право на возмещение ущерба, причиненного здоровью (ст.19); право на медицинскую помощь (ст.20); согласие на оказание медицинской помощи (ст.23); право на свободный выбор врача, учреждения здравоохранения и формы медицинской помощи (ст.25); право на получение информации о здоровье (ст.27); право на медицинские услуги по репродуктивному здоровью человека (ст.33); право больного на обжалование действий медицинского персонала, причинившего вред его здоровью (ст.36); право семьи на охрану здоровья и социальную защиту (ст.46); право на прохождение медицинской экспертизы жизнеспособности (ст.56). Важным правом, которым был наделён пациент и который обеспечил его независимость, является право на самоопределение, проявляющееся обязательным информированием больного о состоянии его здоровья и получением его согласия на медицинское вмешательство. Таким образом, появились предпосылки перехода от патерналистской модели (этика монолога) оказания медицинской помощи, к антипатерналистской модели (этика диалога), при которой пациент сам волен принимать решения, касающиеся медицинского вмешательства.

Следует отметить, что Закон об охране здоровья положил основу разработки других законодательных актов, регламентирующих медицинскую деятельность, таких как: Закон о психическом здоровье (№ 1402 от 16.12.1997г.); Закон о лекар-

ствах (№ 1409 от 17.12.1997г.); Закон об обязательном медицинском страховании (№ 1585 от 27.02.1998г.); Закон об обороте наркотических, психотропных веществ и прекурсоров (№ 382 от 06.05.1999г.); Закон об оценке и аккредитации в системе здравоохранения (№552 от 18.10.2001г.); Закон об охране репродуктивного здоровья и планировании семьи (№ 185 от 24.05.2001г.); Закон о размере, порядке и сроках уплаты взносов обязательного медицинского страхования (№ 1593 от 26.12.2002г.); Закон о правах и ответственности пациента (№ 263 от 27.10.2005г.); Закон о врачебной деятельности (№ 264 от 27.10.2005г.); Закон о профилактике ВИЧ/СПИД-инфекции (№ 23 от 16.02.2007г.); Закон о донорстве и переливании крови (№ 241 от 20.11.2008г.); Закон о трансплантации органов, тканей и клеток человека (№ 42 от 06.03.2008г.); Закон о государственном надзоре за общественным здоровьем (№ 10 от 03.02.2009г.).

Права больных страдающих психическими заболеваниями регламентированы Законом о психическом здоровье [6].

Так, в соответствии с этим законом, лица, страдающие психическими расстройствами, при оказании им психиатрической помощи имеют право на: а) уважительное и гуманное отношение, исключая унижение человеческого достоинства и дискриминацию по половым признакам; б) получение информации о своих правах, а также, в доступной для них форме, с учетом их психического состояния, информации о характере имеющихся у них психических расстройств и применяемых методах лечения; в) содержание в психиатрическом стационаре только в течение срока, необходимого для медицинского обследования и лечения; г) все виды лечения по медицинским показаниям; д) оказание психиатрической помощи в условиях, соответствующих санитарно-гигиеническим нормам; е) предварительное согласие, выраженное в письменной форме и отказ на любой стадии от использования их в качестве объекта медицинских экспериментов, научных исследований или учебного процесса, от фото-, видео- и киносъемки; ж) приглашение, по их требованию, любого специалиста, с согласия последнего, для участия в оказании психиатрической помощи или для работы во врачебной комиссии; з) помощь адвоката; и) соблюдение адекватной интимности, включая раздельное размещение на период сна мужчин и женщин в структурах психического здоровья.

Учитывая характер психических заболеваний, относительно данной категории больных законодатель предусмотрел определённые ограничения в правах. Так, лицо, страдающее психическим

расстройством, может быть госпитализировано в психиатрический стационар без его согласия или без согласия его законного представителя, если его обследование или лечение возможны только в стационарных условиях, а психическое расстройство является тяжелым и обуславливает его непосредственную социальную опасность и существенный вред его здоровью, если не будет оказана психиатрическая помощь. Лечение может осуществляться и без согласия лица, страдающего психическим расстройством, или его законного представителя в качестве принудительной меры медицинского характера в случаях совершения им общественно-опасных преступлений.

Одним из прав человека, утверждённым Генеральной Ассамблеей ООН во Всеобщей декларации прав человека [11], является право на основание семьи и на её защиту со стороны общества и государства. Признание, регламентирование и гарантия права лиц на воспроизводство, в качестве неотъемлемой частью прав человека, осуществляется в Республике Молдова Законом об охране репродуктивного здоровья и планировании семьи [9]. Указанный закон является нормативной базой для свободного осуществления лицом своих прав на воспроизводство и получение услуг по планированию семьи. Законом предусмотрены право на свободное принятие решения в отношении воспроизводства (относительно количества детей и времени их рождения в браке или вне его) (ст.5); право на информацию о своем репродуктивном здоровье и планировании семьи (ст.6); право на получение услуг по охране репродуктивного здоровья и планированию семьи (ст.7); право несовершеннолетних лиц на охрану репродуктивного здоровья и половое воспитание (ст.8); право на донорство половых клеток (ст.9); право на искусственное осеменение на оплодотворение в пробирке (ст.10); право на использование методов контрацепции (ст.11); право на конфиденциальность при осуществлении прав на воспроизводство (ст.12).

Важным шагом в осуществлении защиты прав пациента в Республике Молдова явилось принятие Закона о правах и ответственности пациента [4] и Закона о врачебной деятельности [3]. Благодаря этим законодательным актам, взаимоотношения между медицинским персоналом и пациентом окончательно приняли юридическую форму, были уточнены права пациента и профессиональные обязанности врача, таким образом, гарантируя защиту интересов населения в области здравоохранения. Целью Закона о правах и ответственности пациентов явилось укрепление основных прав человека в области здравоохранения,

обеспечение уважения, достоинства и целостности организма пациента, а также повышение степени участия лиц в принятии решений по вопросам здравоохранения.

В соответствии с данным законом, пациент имеет право на: а) бесплатную медицинскую помощь в объеме, предусмотренном законодательством; б) уважительное и гуманное отношение со стороны поставщика медицинских услуг независимо от возраста, пола, этнической принадлежности, социально-экономического положения, политических и религиозных убеждений; в) безопасность собственной жизни, физическую, психическую и моральную целостность с обеспечением конфиденциальности при оказании медицинских услуг; г) уменьшение страдания и облегчение боли, вызванных заболеванием и (или) медицинским вмешательством, всеми доступными законными методами и средствами, определенными существующим уровнем медицинских знаний и реальными возможностями поставщика медицинских услуг; д) альтернативное медицинское мнение и получение рекомендаций других специалистов по собственному желанию или по просьбе его законного представителя (близкого родственника); е) медицинское страхование (обязательное и добровольное); ж) информацию о поставщике медицинских услуг, о профиле, объеме, качестве, стоимости и способах предоставления соответствующих услуг; з) обследование, лечение и содержание в условиях, соответствующих санитарно-гигиеническим нормам; и) исчерпывающую информацию о состоянии своего здоровья, о методах диагностики, лечения, восстановления и профилактики, а также о возможном риске и лечебной эффективности их использования; к) полную информацию о вредных факторах окружающей среды; л) добровольно выраженное согласие на медицинское вмешательство и участие в биомедицинском исследовании (клиническом изучении) или отказ от них; м) согласие или отказ от проведения религиозных обрядов в период госпитализации, если это не нарушает деятельность медико-санитарного учреждения и не наносит моральный ущерб другим пациентам; н) помощь адвоката или иного представителя для защиты его интересов; о) информацию о результатах рассмотрения жалоб и заявлений; п) обжалование во внесудебном и судебном порядке действий медицинских работников и других поставщиков медицинских услуг, а также должностных лиц, ответственных за обеспечение медицинской помощи и связанных с нею услуг; р) на достойный человека терминальный уход; с) на возмещение причиненного здоровью ущерба. Из вышеиз-

ложенного видно, что законом гарантированы как индивидуальные, так и социальные права пациента. Однако, совместно с правами, законодатель предусмотрел и определённые ограничения прав пациента, преследующие цель защитить интересы третьих лиц и предупредить нанесение им ущерба. Таким образом, в соответствии с законом, пациенты могут быть подвергнуты только тем ограничениям, которые совместимы с актами о правах человека и в случае: а) госпитализации и обследования больных, страдающих психическими расстройствами, в соответствии с Законом о психическом здоровье, с учетом пожеланий пациента в мере, адекватной его дееспособности; б) проведения обязательного медицинского осмотра лиц, которые являются добровольными донорами крови, биологических жидкостей, органов и тканей; в) проведения обязательных предварительных медицинских обследований с целью выявления социально опасных болезней при поступлении на работу и обязательных периодических медицинских осмотров работников отдельных профессий, иммигрантов и эмигрантов, список которых утверждается Министерством здравоохранения; г) проведения обязательного медицинского осмотра, в том числе для обнаружения инфекции ВИЧ/СПИДа, сифилиса и туберкулеза у лиц, находящихся в местах лишения свободы; д) обязательной госпитализации и изоляции (карантине) лиц, больных заразными инфекционными заболеваниями, и лиц, подозреваемых в инфекционном заболевании, представляющем социальную опасность.

Говоря о правах пациента, отдельно следует подчеркнуть права ВИЧ-инфицированных ввиду того, что данная категория граждан довольно часто подвергается дискриминации по причине ВИЧ-позитивного статуса. Права этих граждан в Республике Молдова защищены Законом о профилактике ВИЧ/СПИД-инфекции [5]. Так, гражданам Республики Молдова, иностранным гражданам и лицам без гражданства, имеющим постоянное место жительства или временно находящимся на территории Республики Молдова, предоставляется право на бесплатное медицинское обследование, в том числе анонимное, с целью раннего выявления ВИЧ-инфекции и заболевания СПИД. Тестирование на маркеры ВИЧ проводится только на основе выраженного в письменной форме добровольного и осознанного согласия лица. Желающим пройти тестирование на маркеры ВИЧ, и лицам с установленным диагнозом ВИЧ гарантируется право на конфиденциальность. Законом запрещено обязательное тестирование на маркеры ВИЧ как условие приема на

работу, путешествия, доступа к медицинским услугам, приема в учебное заведение, а также скрытые формы тестирования. Государство гарантирует бесплатный доступ ВИЧ-позитивных лиц к АРВ-лечению и лечению оппортунистических болезней в соответствии с клинико-иммунологическими показаниями. Отдельная глава в законе посвящена запрещению дискриминации лиц с ВИЧ-позитивным статусом в сфере труда, в дошкольных учреждениях и учебных заведениях, в публичных, и частных медико-санитарных санаторно-курортных учреждениях, в доступе к услугам по страхованию, кредитованию или предоставлению займов.

Из вышеизложенного следует, что в Республике Молдова существует законодательная база, регламентирующая права пациента, включительно уязвимых категорий (психические больные, ВИЧ инфицированные). Соблюдение прав пациента является неотъемлемой частью медицинской деятельности в современном обществе, способное обеспечить юридическую защиту медицинского персонала. Однако принятие закона не обеспечивает его автоматического соблюдения. Для того чтобы закон функционировал, требуется его обсуждение и в процессе подготовки будущих врачей. Именно поэтому важная часть курса «Медицинское право», который изучается на кафедре Судебной медицины Государственного Университета Медицины и Фармации им. Николая Тестемицану, посвящена правам пациента.

Литература. 1. Аков В.И., Новосёлов В.П. Юридические основы деятельности врача. Медицинское право. Новосибирск-Ростов-на-Дону: Наука, 2006, с.3. 2. Диллис А.Д., Воропаев А.В., Проскурин В.Н. Анализ судебно-медицинских экспертиз по материалам уголовных и гражданских дел в связи с некачественным оказанием медицинской помощи в Иркутской области. В: Актуальные вопросы судебной медицины и экспертной практики на современном этапе. Москва, 2006, с. 293-294. 3. Закон о врачебной деятельности (№264 от 27.10.2005г.). Официальный Монитор Республики Молдова №172-175 от 23.12.2005. 4. Закон о правах и ответственности пациента (№263 от 27.10.2005г.). Официальный Монитор Республики Молдова №176-181 от 30.12.2005. 5. Закон о профилактике ВИЧ/СПИД-инфекции (№23 от 16.02.2007г.). Официальный Монитор Республики Молдова №54-56 от 20.04.2007. 6. Закон о психическом здоровье (№1402 от 16.12.1997г.). Официальный Мо-

нитор Республики Молдова №44-49 от 21.05.1998. 7. Закон об обязательном медицинском страховании (№1585 от 27.02.1998г.). Официальный Монитор Республики Молдова №38-39 от 30.04.1998. 8. Закон об охране здоровья (№411 от 28.03.1995г.). Официальный Монитор Республики Молдова №34 от 22.06.1995. 9. Закон об охране репродуктивного здоровья и планировании семьи (№185 от 24.05.2001г.). Официальный Монитор Республики Молдова №90-91 от 02.08.2001. 10. Кузнецов Ю.Д., Рубина В.В. Анализ дефектов оказания медицинской помощи хирургическим больным. В: Альманах судебной медицины, 2002, №2, с. 84-88. 11. Международный пакт о гражданских и политических правах. Принят резолюцией 2200 А (XXI) Генеральной Ассамблеи от 16 декабря 1966 года. URL: http://www.un.org/ru/documents/decl_conv/conventions/pactpol.shtml (дата обращения 07.02.2011). 12. Astrstoae V. et. al. Medical mistakes and their impact on medical care. In: The IIIrd Congress of the Balkan Academy of Forensic Sciences (2-5 June 2005). Constanca, 2005, p. 86

ПРАВА ПАЦІЄНТА В РЕСПУБЛІЦІ МОЛДОВА

А. М. Педуре

Резюме. У статті наведена законодавча база, яка регулює права пацієнта в Республіці Молдова. Автором висвітлено як права пацієнта в цілому, так і окремих категорій хворих (психічнохворих, ВІЛ-інфікованих і т. і.). Підкреслена необхідність дотримання медичним персоналом прав пацієнтів та продемонстровано спосіб інформування майбутніх лікарів щодо прав пацієнтів на прикладі кафедри судової медицини Державного Університету Медицини та Фармації ім. Миколи Тестемицану Республіки Молдова

Ключові слова: права пацієнта, медичний персонал, юридичний захист, правове регулювання.

PATIENT RIGHTS IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA

A. M. Pedure

Abstract. The paper presents the analysis of the legislation which regulates the patient rights in the Republic of Moldova. The author shows both general patient rights and these of certain categories of patients particularly. Necessity of patient rights' respecting by medical staff is underlined. Mode of the future doctors' informing is shown on the example of the Department of Forensic Medicine of the State Medical and Pharmaceutical University "Nicolae Testemitsanu" from the Republic of Moldova.

Key words: patient rights, medical staff, judicial protection, legislative regulation.

State Medical and Pharmaceutical University "Nicolae Testemitsanu" from the Republic of Moldova

Clin. and experim. pathol. - 2011. - Vol.10, №2 (36). - P.142-145.

*Надійшла до редакції 24.05.2011
Рецензент – проф. В. Т. Бачинський*

© А. М. Педуре, 2011

УДК 612.014.32:616.71-007.234-08

С. Сагаловски
М. Шёнерт

Отделение ортопедии клиники Медиан,
Бад Лаузик, Германия

RANKL-RANK-OPG СИСТЕМА И РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ КОСТИ: НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ОСТЕОПОРОЗА

Ключевые слова: ремоделирование кости, RANKL-RANK-OPG система, остеопороз, деносумаб, оданакатиб.

Резюме. В обзоре литературы представлены современные взгляды на клеточно-молекулярные механизмы развития ремоделирования кости и патогенез остеопороза. Открытие цитокиновой RANKL-RANK-OPG системы, играющей ключевую роль в механизме развития остеопороза, позволило разработать препараты нового поколения — деносумаб и оданакатиб, для лечения этого заболевания.

Остеопороз (ОП), по определению рабочей группы ВОЗ, системное заболевание, характеризующееся метаболическими изменениями в структуре костной ткани скелета, приводящими к снижению массы кости и её прочности, что существенно повышает риск переломов при минимальной травме или без неё [49]. В материалах Всемирного конгресса по остеопорозу и X Европейского конгресса, посвященного клиническим и экономическим аспектам остеопороза [16], отмечается, что это состояние является одним из наиболее распространенных заболеваний, которое наряду с сердечно-сосудистой патологией, онкологическими процессами и сахарным диабетом занимает ведущее место в структуре заболеваемости и смертности населения.

Многочисленные эпидемиологические исследования, проведенные в мире [2,5,6] и Европе [36], показали, что заболеваемость ОП регистрируется повсеместно. Так, по данным Hduessler и соавторов [12], в Германии с населением в 82 млн. человек, ОП страдает до 7,8 млн старше 50-летнего возраста. В рамках Европейского многоцентрового исследования EVOS-EPOS, проведенным эпидемиологическим исследованием установлено, что частота выявления ОП у женщин составляет 34%, у мужчин — 26,4%. Частота ОП в шейке бедренной кости достигает 19,3% у женщин и 15,6% у мужчин, и в поясничном отделе позвоночника — 23,0 и 9,8% соответственно [8]. Одним из наиболее частых и серьезных осложнений ОП является перелом проксимального отдела бедра, приводящего к инвалидности и смертности. Показатели смертности в течение первого года после перелома составляют от 20 до 40% [34], и этот показатель существенно выше у мужчин, чем у женщин [39]. У половины больных, выживших после перелома бедра, снижается качество жизни, они нуждаются в длительном постоянном уходе. Суммарная стоимость лечения больных с переломами, обусловленными ОП, в

клиниках Европы достигает свыше 3 млрд. евро ежегодно, в США — 17 млрд. долларов [3,11].

Риск переломов коррелирует с абсолютными показателями минеральной плотности костной ткани (МПКТ) шейки бедра и позвоночника. Вероятность перелома увеличивается с возрастом, которая, главным образом, связана у пожилых людей с низкой МПКТ. Степень риска перелома бедра возрастает в 2-3 раза при каждом снижении МПКТ шейки бедренной кости на одно стандартное отклонение в соответствии с критериями ВОЗ [26]. Переломы позвонков также являются одним из наиболее распространенных типов остеопоротических нарушений целостности кости. По данным многоцентрового эпидемиологического исследования ОП позвоночника в Европе (EVOS), частота переломов позвонков составляет в среднем 4,9% у мужчин и 7,6% у женщин соответственно [38]. Показатели распространенности переломов, обусловленных остеопоротическим процессом, в странах Западной и Восточной Европы, Азии и Америки существенно не различаются [6,7]. Серьезной медицинской проблемой является ОП, развивающийся в следствие различных заболеваний: ревматологических, эндокринологических, онкологических, заболеваний почек и легких, органов пищеварения, а также как осложнение при длительном, не контролируемом приеме ряда медикаментозных средств: кортикостероидов, иммунодепрессантов, тиреоидных гормонов и др. [38]. При этом снижение МПКТ часто достигает критических величин ОП ($-2,5$ SD и более по T- критерию).

Таким образом, представленные материалы о значительном распространении ОП и остеопоротических переломов среди населения, тяжесть исходов, большие экономические затраты на лечение и реабилитацию больных, несомненно свидетельствуют о высокой социальной значимости заболевания и проблемы ОП в целом.

ОП — многофакторное заболевание, в основе которого лежат процессы нарушения костного ремоделирования с повышением резорбции костной ткани и снижением синтеза кости [45]. Образование кости превышает резорбцию в течение роста скелета, и, напротив, резорбция превалирует в течение последующего периода жизни человека. Оба процесса образования костной ткани тесно взаимосвязаны и являются результатом клеточного взаимодействия остеобластов (ОБ) и остеокластов (ОК), берущих начало от предшественников различных клеточных линий: ОБ — из мезенхимальных стволовых клеток, ОК — из макрофагально-моноцитарных клеток костного мозга. ОБ — мононуклеарная клетка, участвующая в процессе образования кости и минерализации клеток костного матрикса. Остеобласты играют фундаментальную роль в модуляции костного ремоделирования и регуляции метаболической активности других клеток костной ткани. ОБ секретируют ряд биологически активных соединений, посредством которых они влияют на процесс созревания клетки-предшественника ОК, превращая его в большую многоядерную клетку, способную участвовать в резорбции, т. е. рассасывании костной ткани, действуя только на минерализованную кость, не изменяя собственно матрикса костной ткани. Созревание и дифференциация ОБ осуществляется под влиянием различных специфических факторов, воздействующих на процесс транскрипции, важнейшим из которых является протеин Cbfa1 (core-binding factor α 1; известный также как runt related transcription factor 2; RUNX2) [50]. У мышей с недостаточной функцией Cbfa1 наблюдается существенное замедление процесса костеобразования, не прослеживается созревание остеобластных клеток. Напротив, введение животным рекомбинантного Cbfa1 вызывает экспрессию в неостеогенных клетках генов, присущих ОБ [45]. Значимая роль, выполняемая протеином Cbfa1 (RUNX2) в дифференциации и созревании ОБ, проявляется также в способности белка регулировать функцию многих генов, участвующих в синтезе протеинов костной ткани: коллагена типа I, остеопонтина, остеокальцина и костного сиалопротеина. Остеопонтин — фосфорилированный кислый гликопротеин, экспрессируется в течение активной стадии пролиферации ОБ и вовлекается в контроль взаимодействия между клеточным и внеклеточным матриксом. В отличие от остеопонтина, остеокальцин (костный Gla-протеин) экспрессируется ОБ только в постпролиферативную фазу развития клетки. Он наиболее активен в течение процесса минерализации костной ткани. Считается, что остеокальцин ак-

тивно участвует в регулировании механизма минерального отложения, повышение концентрации пептида в плазме крови свидетельствует о завершении дифференциации и активности ОБ.

На рост и функциональную способность ОБ оказывают влияние также паракринные и / или аутокринные факторы, регулирующие активность процессов внутриядерной транскрипции, синтез остеопонтина и остеокальцина. К ним относится ряд факторов роста клеток (фактор роста фибробластов, FGF; инсулино-подобный фактор роста, IGF), модуляторы цитокинов (β -катенин), гормональные биологически активные вещества (глюкокортикоиды, паратгормон). Паратгормон (ПТГ), секретлируемый, в основном, главными клетками околощитовидной железы, взаимодействует с плазматическим рецептором (ПТГ-R) ОБ, сопряженным с G-протеином. ПТГ-рецептор, оперирующий через G-белок, имеет три цепи внеклеточного фрагмента с N-концевым участком, семь трансмембранных фрагментов и внутриклеточную часть рецептора, также представленную тремя петлями полипептидной цепочки с C-концевым участком. При взаимодействии гормона с N-концевым участком рецепторного белка, происходит активация внутриклеточной части ГТФ-связывающего протеина (G-протеина), приводящей к диссоциации комплекса α - β - γ -субъединиц, составляющих G-протеин, с образованием активированной α -субъединицы, нагруженной ГТФ. α -субъединица активирует два эффекторных белка в системе клеточной сигнальной трансдукции — аденилатциклазу и фосфолипазу C, изменяющих внутриклеточную концентрацию вторичных посредников — циклического аденозинмонофосфата, протеинкиназы типа A и C, ионизированного кальция, а также инозитолтрифосфата и диацилглицерина. Протеинкиназы A и C регулируют скорость внутриклеточных процессов, активируют индукцию экспрессии специфических генов в ядре ОБ, стимулируют пролиферацию клетки, участвуют в процессе высвобождения синтезированных клеткой биологически активных веществ.

В период активной фазы предшественник ОК представляет собой округлую одноядерную клетку моноцитарно-макрофагального ряда костного мозга, которая в последующем под влиянием активных факторов, продуцируемых ОБ, превращается в многоядерную клетку, активный ОК, резорбирующий костную ткань. Предположение, что активация и регуляция ремоделирования костной ткани является следствием взаимодействия между ОБ и ОК, получило подтверждение в многочисленных исследовательских работах [17,18,34]. Значительный прогресс в понимании процессов

костного ремоделирования был достигнут с открытием цитокиновой системы RANKL-RANK-OPG [15, 19, 32], играющей ключевую роль в формировании, дифференцировке и активности ОК. Открытие этой системы стало краеугольным камнем для понимания патогенеза остеопороза, остеокластогенеза и регуляции костной резорбции, а также других процессов, вовлеченных в локальное ремоделирование кости. Регуляция остеокластогенеза осуществляется в основном при помощи двух цитокинов: лиганда рецептора активатора ядерного фактора каппа-В (NF- κ B) – RANKL и остеопротегерина (OPG) [44] на фоне перmissive действия макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF) [22]. RANKL – это гликопротеин, продуцируемый клетками остеобластного ряда и активированными Т-лимфоцитами, принадлежит к суперсемейству лигандов фактора некроза опухоли (TNF) [20] и является главным стимулом для созревания ОК.

Молекулярная основа межклеточного взаимодействия с участием RANKL-RANK-OPG-системы может быть представлена следующим образом (рис. 1): RANKL, экспрессированный на поверхности ОБ, связывается с RANK-рецептором, расположенном на мембранах клеток-предшественников ОК и индуцирует процесс дифференцировки и активации ОК [32]. Одновременно стволовые клетки костного мозга и ОБ высвобождают фактор, стимулирующий образование колоний макрофагов (M-CSF) [40]. Этот полипептидный фактор роста, взаимодействуя с его высокоаффинным трансмембранным рецептором (c-fms), активирует внутриклеточную тирозинкиназу, стимулируя процесс пролиферации и дифференциации клетки-предшественника ОК [22]. Пролиферативная активность M-CSF значительно повышается при воздействии на ОБ паратиреоидного гормона, витамина D₃, интерлейкина 1 (ИЛ-1), фактора некроза опухоли (TNF) и, напротив, понижается под влиянием эстрогенов и остеопротегерина (OPG) [14]. Эстрогены, взаимодействуя с внутриклеточными рецепторами ОБ, повышают пролиферативную и функциональную активность клетки, одновременно понижая функцию ОК, стимулируя продукцию остеобластом OPG [30]. OPG – растворимый рецептор для RANKL, синтезируемый остеобластными клетками, а также клетками стромы, эндотелиальными клетками сосудов и В-лимфоцитами. Остеопротегерин действует как эндогенный рецептор-ловушка для RANKL, блокируя его взаимодействие с собственным рецептором (RANK), и таким образом угнетает формирование зрелых многоядерных клеток ОК, нарушая процесс остеокластоге-

неза, понижая активность резорбции костной ткани [17]. Синтезируемый и высвобождаемый ОБ-клетками RANKL является специфическим фактором, необходимым для развития и функционирования ОК. RANKL вступает во взаимодействие с тропным к нему рецептором RANK на мембране клетки — предшественника ОК (общий предшественник для ОК и моноцитов/макрофагов), приводя к внутриклеточным каскадным генетическим трансформациям (рис. 1). RANK воздействует на ядерный фактор каппа-В (NF- κ B) через сопряженный с рецептором протеин TRAF 6, который активирует и транслоцирует NF- κ B из цитоплазмы в клеточное ядро. Накопление активированного ядерного фактора каппа-В повышает экспрессию протеина NFATc1, являющегося специфическим триггером, запускающим процесс транскрипции внутриклеточных генов, формирующих процесс остеокластогенеза [22].

Дифференцированный ОК принимает определенное положение на поверхности кости и развивает специализированный цитоскелет, который позволяет ему создавать изолированную полость резорбции, микросреду между ОК и костью. В этом процессе участвует интегрин — avb3 [48] из семейства трансмембранных гликопротеидов-рецепторов, состоящих из альфа — и β -субъединиц. При повышенной активности ОК, avb3-интегрин экспрессируется как трансмембранный рецептор клеточной поверхности, легко вступающий во взаимодействие с различными белками внеклеточного матрикса, в частности, с коллагеном типа 1. Поэтому avb3-интегрин выполняет ключевую роль в контактном взаимодействии ОК с внеклеточным матриксом. Интегриновый рецептор, связывающийся с коллагеном типа 1, претерпевает конформационные изменения и индуцирует в цитоплазме ОК повышение уровня ионизированного кальция и pH, а также фосфорилирование по тирозину ряда протеинов, играющих роль в контакте ОК с внеклеточным матриксом. Среди этих белков ключевыми участками передачи внутриклеточных сигналов является тирозинкиназа, сопряженная с цитоплазматическим доменом β -субъединицы интегрин. Фосфорилирование по тирозину протеинов цитоплазмы ОК делает их способными активировать и вовлекать в последовательную цепь передачи сигналов другим молекулам: ГТФ-связывающим белкам (G-протеинам), цитоплазматическим протеинкиназам и транскрипционным факторам клеточного ядра, что способствует модификации экспрессии специфических генов, проявляющейся в резорбирующей активности прикрепившейся к кости клетки остеокласта.

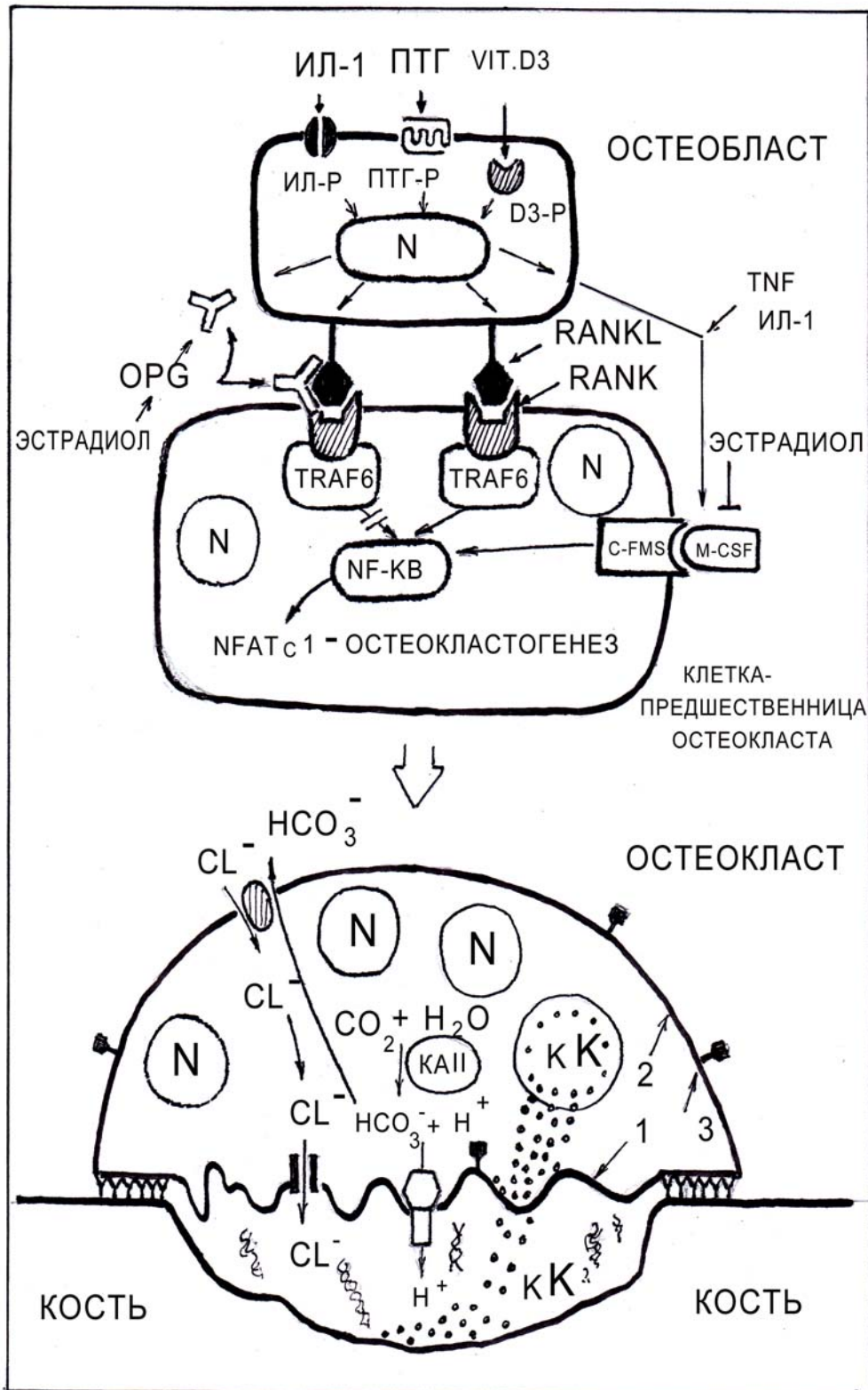


Рис. 1. Клеточно-молекулярный механизм действия RANKL-RANK-OPG-системы, регулирующей костную резорбцию.

1 – резорбтивная (гофрированная) мембрана остеокласта; 2 – антирезорбтивная мембрана остеокласта; 3 – рецептор интегрин; c-fms – рецептор макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF); ПТГ – паратиреоидный гормон и его рецептор (ПТГ-Р); OPG – остеопротегерин; RANKL – лиганд рецептора активатора ядерного фактора каппа-В (NF-κB); RANK – рецептор активатор ядерного фактора – NF-κB; TRAF 6 – рецептор фактора некроза опухоли (подобен TNF); NFATc1 – ядерный фактор, активируемый T-лимфоцитом; M-CSF – макрофагальный колониестимулирующий фактор; TNF – фактор некроза опухоли; ИЛ-1 – интерлейкин 1 и его рецептор (ИЛ-Р); D3 - витамин D3 и его рецептор (D3-Р); КА II – карбоангидраза типа II; кК — катепсин К; N – ядра клеток

Мембрана ОК, обращенная в образованную клеткой полость, формирует множество складок, приобретает гофрированный вид, что значительно увеличивает резорбирующую поверхность. Гофрированная часть мембраны ОК, обращенная в полость резорбции, обозначается как резорбтивная мембрана в отличие от остальной части — антирезорбтивной мембраны клеточной цитоплазмы. Микросреда созданной полости резорбции подкисляется посредством электрогенной подкачки в нее протонов. Внутриклеточный pH остеокласта поддерживается с участием карбоангидразы (КА II) посредством обмена ионами $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ через антирезорбтивную мембрану клетки. Ионы HCO_3^- выводятся из клетки в экстрацеллюлярное пространство, в то время как ионы хлора поступают из экстрацеллюлярной жидкости в цитоплазму ОК.

Ионизированный хлор по анионным каналам гофрированной резорбтивной мембраны проникает в микрополость резорбции, в результате чего pH в резорбтивной полости достигает величин 4-4,2. Кислая среда создает условия для мобилизации минеральной фазы кости и формирует оптимальную среду для деградации органического матрикса костной ткани с участием катепсина К, фермента, синтезируемого и высвобождаемого в полость резорбции «кислыми везикулами» остеокласта [18]. Синтез и накопление катепсина К «кислыми везикулами» в цитоплазме ОК осуществляется с участием *CTSK*-гена и модулируется факторами, влияющими на функцию ОК, включая цитокины (*RANKL*, *TNF*, *IL-1*), гормоны (эстрогены), внутриядерные факторы транскрипции. Так, интерлейкин-1 (*IL-1*), провоспалительный цитокин, активно стимулирующий резорбцию кости и ингибирующий процесс накопления костной массы, в экспериментах *in vivo* с использованием клеток линии RAW 264-7 в качестве клеткопредшественников ОК, значительно стимулировал экспрессию катепсина К и карбоангидразы (КА II). Нарушение функции гена, ответственного за кодирование катепсина К, вызывает изменения в процессе костной резорбции и ремоделирования костной ткани, сопровождаемые развитием остеосклероза.

Повышение экспрессии *RANKL* непосредственно ведет к активации резорбции кости и снижению МПКТ скелета. Введение мышам рекомбинантного *RANKL* уже к концу первых суток приводило к развитию гиперкальциемии, а к концу третьих — существенной потере костной массы и снижению показателей МПКТ [47]. Баланс между *RANKL* и *OPG* фактически обуславливает количество резорбированной кости и степень изменения МПКТ. В экспериментах на животных установлено, что повышенная экспрессия *OPG* у мышей приводит к увеличению костной

массы, остеопетрозу и характеризуется снижением количества и активности ОК, и напротив, при выключении гена *OPG* наблюдается понижение МПКТ, существенное повышение количества зрелых, многоядерных ОК, снижение плотности костной ткани и возникновение спонтанных переломов позвонков. Подкожное введение мышам рекомбинантного *OPG* в дозе 4 мг/кг в сутки в течение семи дней восстанавливало показатели минеральной плотности кости [10]. На модели адьювантного артрита у крыс введение *OPG* (2,5 и 10 мг/кг/сутки) в течение 9 дней в начальной стадии патологического процесса блокировало функцию *RANKL* и предотвращало потерю массы костной и хрящевой ткани [33]. Проведенные эксперименты указывают на то, что функция *OPG* в основном заключается в понижении или значительном «выключении» эффектов, обусловленных *RANKL*. В настоящее время стало очевидным, что поддержание взаимосвязи между *RANKL* и *OPG* является важным условием сохранения равновесия между резорбцией и формированием костной ткани. Сопряженность этих двух процессов, относительные концентрации *RANKL* и *OPG* в костной ткани, определяют главные детерминанты массы и прочности кости. С момента открытия системы *RANKL-RANK-OPG*, как конечного пути формирования и дифференциации ОК, многими исследованиями подтверждена ведущая роль этого клеточно-молекулярного механизма патогенеза остеопороза, что открывает возможности в поиске новых подходов в лечении данного заболевания.

Традиционная патогенетическая терапия включает в свой арсенал препараты, замедляющие костную резорбцию (биофосфонаты, эстрогены, кальцитонин), медикаменты, стимулирующие костеобразование (паратиреоидный гормон, фториды, андрогены, анаболические стероиды) и препараты многопланового действия (витамин D, статины). Фармакотерапевтическая эффективность этих групп лекарственных средств в достаточной степени представлена в обзорной работе Glubochenko O.V. и соавторов [9].

Результатом разработки новой концепции на основе современного представления о клеточно-молекулярном механизме развития ремоделирования кости при ОП, стал синтез специфического человеческого моноклонального антитела (изотип иммуноглобулина IgG2; деносуаб) с высокой степенью аффинности к *RANKL* [43,46]. Он создан по технологии XenoMouse, позволяющей получать у мышей человеческие антитела взамен мышинных. В многочисленных лабораторных исследованиях, выполненных *in vitro* и *in vivo*, установлено, что деносуаб проявляет высокую способность ингибировать активность *RANKL*, в результате чего значительно замедляется и ослабляется процесс диффе-

ренциации и активности ОК. Ингибция активности ОК под воздействием деносумаба приводит к понижению степени резорбции костной ткани у экспериментальных животных [13,21]. Результаты, полученные при исследовании эффективности деносумаба в лабораторных условиях, получили подтверждение в клинических наблюдениях.

Деносумаб (Prolia, „Amgen Incorporation“) является первым препаратом, представляющим собой человеческие рекомбинантные моноклональные антитела к RANKL. Он разрешен к применению в США (Food and Drug Administration, 9 августа 2009) и странах ЕС (EMA, 2 июня 2010). В настоящее время лечение деносумабом получают 520 000 пациентов более чем в 58 странах мира. Деносумаб применяют как препарат первого ряда у пациентов с системным ОП с целью предупреждения переломов костей. Результаты основных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований деносумаба у 7868 женщин, больных верифицированным ОП, были суммированы в систематизированных обзорах [24,28,36].

В результате проведенных клинических исследований [4,37,43] было доказано, что при назначении деносумаба в дозе 60 мг подкожно один раз в 6 месяцев, эффективно подавляется костная резорбция у женщин в период менопаузы, увеличивается МПКТ и значительно снижается риск переломов костей (рис. 2).

Данные рандомизированного плацебо - контролируемого изучения, направленного на оценку эффективности и безопасности деносумаба, полученные в наблюдениях 7868 женщин, больных верифицированным остеопорозом, показали снижение риска переломов позвонков на 68%, переломов проксимального отдела бедренной кости на 40% по сравнению с группой лиц, получавших плацебо [24]. Проведенная терапия деносумабом в течение 36 месяцев (больные получали препарат один раз в 6 месяцев) сопровождалась повышением показателей МПКТ поясничного отдела позвоночника на 9,2%, бедренной кости на 6,0%. Проведенное сравнение клинической эффективности деносумаба и алендроната зафиксировало преимущество деносумаба более быстро и существенно ингибировать процесс костной резорбции, а также значимо повышать показатели МПКТ на всех участках скелета в сравнении с алендронатом [1]. В настоящее время клинически подтверждено, что деносумаб обладает благоприятным профилем долгосрочной безопасности. По данным Leonard M. и соавторов [23], частота нежелательных явлений у пациентов, получавших терапию деносумабом, не отличалась от таковой в контрольной группе. Анализ результатов рандо-

мизированных клинических исследований и 6-летнего изучения деносумаба свидетельствует о том, что лечение препаратом хорошо переносится и в целом безопасно для больных ОП [27].

Таким образом, успешный международный опыт клинического применения и обширная доказательная база деносумаба демонстрируют его хороший профиль переносимости и высокую клиническую эффективность, позволяющую существенно улучшить прогноз пациентов с ОП. Потенциальная возможность применения деносумаба в качестве монотерапии у пациентов с ОП, удобство применения (один раз в 6 мес. подкожно), свидетельствует о несомненных перспективах использования препарата для лечения и профилактики системного остеопороза и предупреждения переломов костей на фоне этого заболевания.

Другим потенциальным кандидатом, в качестве средства для лечения постменопаузального ОП, является оданакатиб (МК-0822) - непептидный ингибитор катепсина К, основного протеолитического фермента ОК. Катепсин К играет ключевую роль в тканевой деструкции, осуществляемой остеокластом, ремоделировании кости и деградации хряща [29]. При резорбции костной ткани после растворения гидроксилатапатов происходит расщепление органических компонентов матрикса с участием катепсина К. В результате действия этого фермента из полости резорбции кости в кровоток попадают большие фрагменты разрушенного коллагена, состоящие из N-телопептидов (NTX) и связанных с ними поперечных пиримидиновых мостиков-сшивок, а также C-телопептидов коллагена типа I (CTX). Установлено, что протеолитическая активность катепсина К наиболее высокая при низких значениях pH [29, 42].

В предклинических экспериментах и клинических наблюдениях определена высокая и избирательная, ингибирующая функцию катепсина К, способность оданакатиба [31]. При приеме препарата в дозе 50 мг внутрь еженедельно в течение 36 месяцев отмечалось снижение концентрации в плазме крови маркеров резорбции костной массы (CTX и NTX) на 80% в сравнении с исходными показателями. Прием оданакатиба 399 женщинами в постменопаузальном периоде с верифицированными признаками ОП в течение 36 месяцев понижал риск развития повторных нетравматических переломов проксимального отдела бедренной кости на 8,3%, позвонков на 10,7%. Одновременно отмечалось повышение абсолютных показателей минеральной плотности костной массы шейки бедра и позвончиков [25]. По данным American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR), международное рандомизированное

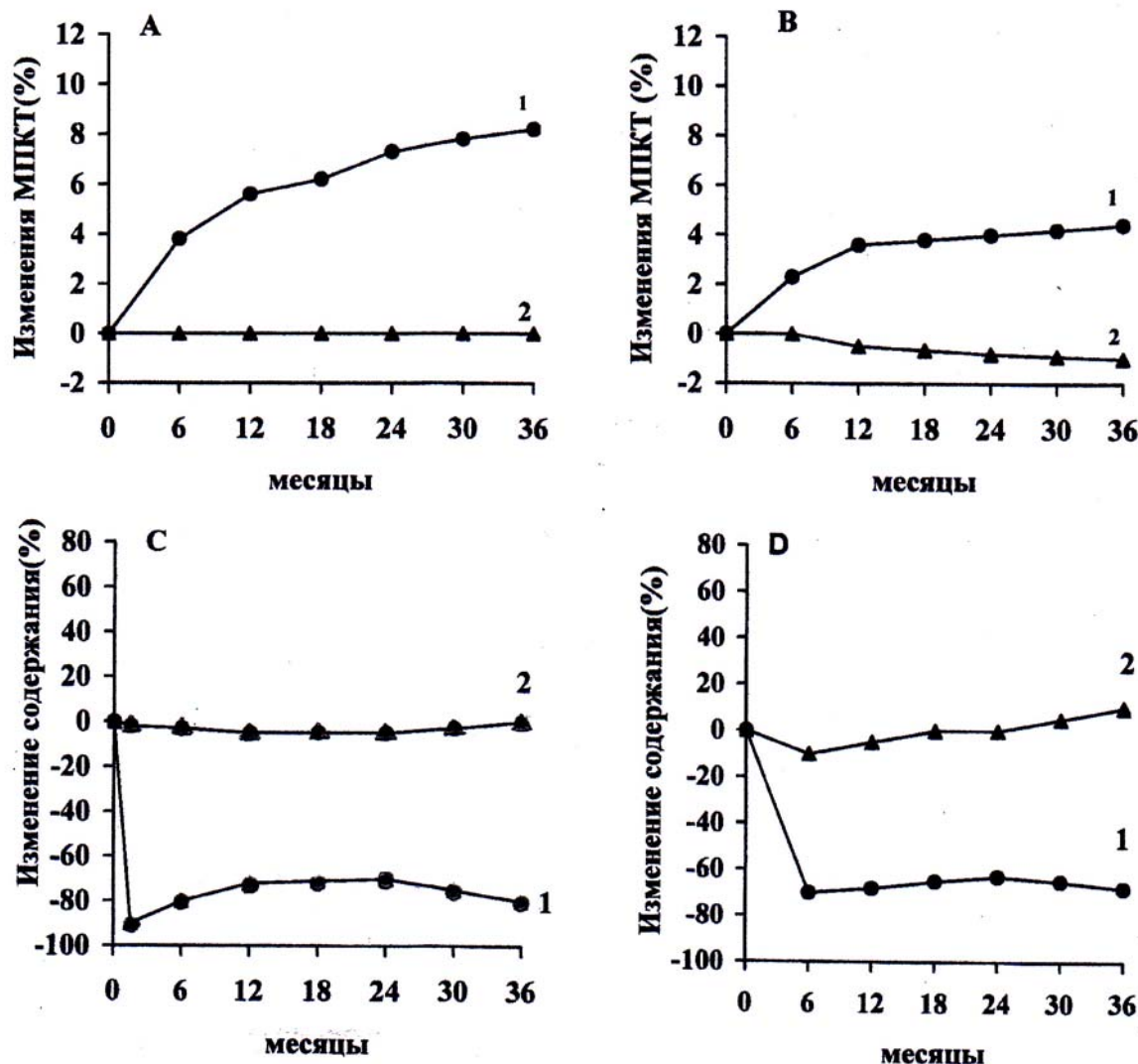


Рис. 2. Влияние деносумаба (1) в сравнении с плацебо (2) на минеральную плотность костной ткани (МПКТ) и концентрацию в плазме крови маркеров костной резорбции у женщин с постменопаузальным остеопорозом.

А — изменение (в%) МПКТ в поясничном отделе позвоночника и В — в проксимальном отделе бедренной кости; С — изменение концентрации в плазме крови С-телопептида (CTX) и D — N-концевых частей проколлагена типа 1 (PINP) (С разрешения Cummings S. et al. - N.Engl.J.Med. - 2009. - Vol.361,N8. - P. 756 – 765, [4])

плацебо-контролируемое исследование, выполняемое с участием 16000 пациентов, направленное на оценку клинической эффективности и безопасности оданакатиба, назначаемого для лечения и предотвращения переломов у женщин, больных постменопаузальным остеопорозом, должно завершиться к 2012 году.

Литература. 1. Baron R. Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects / R. Baron, S. Ferrari, R.G.G. Russel // Bone. - 2011. - Vol.48,N4. - P. 677-692. 2. Cole Z.A. Osteoporosis epidemiology update / Z.A. Cole, E.M. Dennison, C. Cooper // Curr. Rheumatol. Rep. - 2008. - Vol.10,N2. - P. 92-96. 3. Compston J. Osteoporosis: social and economic impact / J. Compston // Radiol. Clin. North. Am. - 2010. - Vol.48,N3. - P. 477-482. 4. Cummings S.R. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis / S.R. Cummings, J. San Marino, M.R. McClung [et al] // N.Engl.J.Med. - 2009. -

Vol.361,N8. - P. 756-765. 5. Dennison E.M. Osteoporosis in 2010: building bones and (safely) preventing breaks / E.M. Dennison, C. Cooper // Nat. Rev. Rheumatol. - 2011. - Vol.7,N1. - P. 80-82. 6. Dhanwal D.K. Epidemiology of hip fracture: worldwide geographic variation / D.K. Dhanwal, E.M. Dennison, N.C. Harvey, C. Cooper // Indian J. Orthop. - 2011. - Vol.45,N1. - P. 15-22. 7. Dhanwal D.K. Geographic variation in osteoporotic hip fracture incidence: the growing importance of asian influences in coming decades / D.K. Dhanwal, C. Cooper, E.M. Dennison // J. Osteoporos. - 2010. - Vol.2010. - Article 757102, 5 p. 8. Edelman E. Epidemiology und gesellschaftliche Knochen der Osteoporose / E. Edelman // Bad Aiblig. - 2009. - 56 S. 9. Glubochenko O.V. Contemporary aspects of treatment of osteoporosis / O.V. Glubochenko, V.G. Glubochenko, T.V. Zacharchuk // Clin. and Experim. Pathol. - 2010. - Vol.9,N4(34). - P. 137-146. 10. Hamdy N.A.T. Osteoprotegerin as a potential therapy for osteoporosis / N.A.T. Hamdy // Curr. Rheumatol. Rep. - 2006. - Vol.8,N1. - P. 50-54. 11. Harvey N. Osteoporosis: impact on health and economics / N. Harvey, E.M. Dennison, C. Cooper // Nat. Rev. Rheumatol. - 2010. - Vol.6,N1. - P. 99-105. 12. Hdussler B. Epidemiology, treatment and costs of osteoporosis in Germany –

- the Bone EVA Study / B.Hussler, H.Gothe, D.Gol [et al.] // *Osteoporosis Int.* - 2007. - Vol.18,N1. - P. 77-84. 13. *Helas S.* Inhibition of receptor activator of NF-kappaB ligand by denosumab attenuates vascular calcium deposition in mice / S.Helas, C.Grittsch, M.Schoppert, U. Heinkel [et al.] // *Am.J.Pathol.* - 2009. - Vol.175,N2. - P. 473-478. 14. *Hikiji H.* The roles of prostanoids, leukotrienes and platelet-activating factor in bone metabolism and disease / H.Hikiji, T.Takato, T.Shimizu, S.Ishii // *Progress Lipid Res.* - 2008. - Vol.47,N2. - P. 107-126. 15. *Hofbauer L.* Die rolle des RANK/RANKL/OPG-Signalwegs in Knochenstoffwechsel / L.Hofbauer, T.Rachner // *Fortbildung Osteologie.* - 2010. - Vol.3,N5. - S. 118-121. 16. *IOF World Congress on Osteoporosis and 10th European Congress of Clinical and Economic aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis* // *Osteoporosis Int.* - 2010. - Vol.21,N5. - S.1-S.6. 17. *Jabbar S.* Osteoprotegerin, RANKL and bone turnover in postmenopausal osteoporosis / S.Jabbar, J.Drury, J.N.Fordham [et al.] // *J.Clin.Pathol.* - 2011. - Vol.64,N4. - P. 354-357. 18. *Jakob F.* Pathophysiology of bone metabolism / F.Jakob, L.Seefried, R.Ebert // *Internist.* - 2008. - Vol.49,N10. - P. 1159-1169. 19. *Keams A.E.* Receptor activator of nuclear factor kappa B ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease / A.E.Keams, S. Khosla, P.J.Kostenuik // *Endocrin.Rev.* - 2008. - Vol.29,N2. - P. 155-192. 20. *Kollias G.* TNF: pathophysiology, molecular and cellular mechanisms / G. Kollias, P.P.Sfikakis (eds) // Karger AG., Basel. - 2010. - Vol.2010. - 207p. 21. *Kostenuik P.J.* Denosumab, a fully human monoklonal antibody to RANKL, inhibits bone resorption and increases BMD in knock-in mice that express chimeric (murine/human) RANKL / P.J.Kostenuik, H.Q.Nguyen, J.McCabe [et al.] // *J.Bone Miner. Res.* - 2009. - Vol.24,N2. - P. 182-195. 22. *Lee M.S.* GM-CSF regulates fusion of mononuclear osteoclasts into bone-resorbing osteoclasts by activating the Ras/ERK pathway / M.S. Lee, H.S.Kim, J.-T.Yeon [et al.] // *J. Immunol.* - 2009. - Vol.183,N5. - P. 3390-3399. 23. *Leonard M.* Denosumab: a new therapy for osteoporosis / M.Leonard, M.K.Lehman, D.A.White [et al.] // *Pharmacotherapy Update.* - 2010. - Vol.13,N1. - P. 10-19. 24. *Lewiecki E.M.* Clinical use of denosumab for the treatment for postmenopausal osteoporosis / E.M.Lewiecki // *Curr.Med.Opion.* - 2010. - Vol.26,N12. - P. 2807-2812. 25. *McClung M. R.* Cathepsin K inhibitors: a unique mechanism of action for the treatment of osteoporosis / M.McClung // *Oregon Osteoporosis Center, Portland, Oregon.* - 2009. - 357p. 26. *McCormick K.R.* Osteoporosis: integrating biomarkers and other diagnostic correlates into the management of bone fragility / K.R.McCormick // *Alternative Med. Rev.* - 2007. - Vol.12,N7. - P. 113-145. 27. *Mikosch P.* Osteoporosetherapie mit Denosumab: 6-Jahres-Daten zu Knochendichte, Knochenumsatz und Verträglichkeit / P.Mikosch // *J. für Mineralstoffwechsel.* - 2011. - Vol.18,N1. - P. 56-57. 28. *Moen M.D.* Denosumab: a review of its use in the treatment of menopausal osteoporosis / M.D.Moen, S.J.Keam // *Drugs Aging.* - 2011. - Vol.28,N1. - P. 63-82. 29. *Nagase Y.* Odanacatib (MK-0822) / Y.Nagase, S.Tanaka // *Clin. Calcium.* - 2011. - Vol.21,N1. - P. 59-62. 30. *Nanes M.S.* Inflammatory cytokines / M.S.Nanes, R.Pacifici // *Topics in Bone Biol.* - 2005. - Vol.2,N1. - P. 67-90. 31. *Perez-Castrillon J.L.* Odanacatib, a new drug for the treatment of osteoporosis: review of the results in postmenopausal women / J.L.Perez-Castrillon, F. Pinacho, D.De Luis [et al.] // *J. Osteoporosis.* - 2010. - Vol.2010. - Articl 401581. 32. *Perez-Sayans M.* RANK/RANKL/OPG role in distraction osteogenesis / M.Perez-Sayans, J.M. Samosa-Martin, F. Barros-Angueira [et al.] // *Oral Surgery.* - 2010. - Vol.109,N5. - P. 679-686. 33. *Preisinger E.* RANK/RANKL-Ligand/OPG: ein neuer Therapieansatz in der Osteoporosebehandlung / E.Preisinger // *J. für Mineralstoffwechsel.* - 2007. - Vol.14,N4. - P. 144-145. 34. *Raggatt L.J.* Cellular and molecular mechanisms of bone remodeling / L.J.Raggatt, N.C. Partridge // *J.Biol. Chem.* - 2010. - Vol.285,N33. - P. 25103-25108. 35. *Reda A.* Osteoporosis: epidemiology, clinical and biological aspects / A.Red, M.G. Bartoletti // *MBC Geriatrics.* - 2010. - Vol.10,N1. - P. 71-75. 36. *Reginster J.Y.* Antifracture efficacy of currently available therapies for postmenopausal osteoporosis / J.Y.Reginster // *Grugs.* - 2011. - Vol.71,N1. - P. 65-78. 37. *Reid I.R.* Effects of denosumab on bone histomorphometry: the FREEDOM and STAND Studies / I.R. Reid, P.D. Miller, J.P. Brown [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* - 2010. - Vol.25,N10. - P. 2256-2265. 38. *Sambrook P.* Osteoporosis / P.Sambrook, C. Cooper // *Lancet.* - 2006. - Vol.367,N9537. - P. 2010-2018. 39. *Samelson E.J.* Epidemiology of osteoporosis / E.J.Samelson, M.T. Hannan // *Curr. Rheumatol. Rep.* - 2006. - Vol.8,N1. - P. 76-83. 40. *Sarahrudi K.* Elevated level of macrophage colony-stimulating factor in human fracture healing / K. Sarahrudi, M.Mousavi, A.Thomas [et al.] // *J. Orthop. Res.* - 2010. - Vol.28,N5. - P. 671-676. 41. *Singer A.* Denosumab for the management of postmenopausal osteoporosis / A.Singer, A.Grauer // *Postgrad. Med.* - 2010. - Vol.122,N6. - P.176-187. 42. *Stoch S.A.* Cathepsin inhibitors: a novel target for osteoporosis therapy / S.A. Stoch, J.A.Wagner // *Clin. Pharmacol. Ther.* - 2008. - Vol.83,N1. P. 172-176. 43. *Sugimoto T.* Anti-RANKL monoclonal antibody denosumab (AMG 162) / T.Sugimoto // *Clin. Calcium.* - 2011. - Vol.21,N1. - P. 46-51. 44. *Trouvin A.-P.* Receptor activator of nuclear factor-kB ligand and osteoprotegerin: maintaining the balance to prevent bone loss / A.-P. Trouvin, V. Goeb // *Clin. Intervent. Aging.* - 2010. - Vol.5,N4. - P. 345-354. 45. *Umland E.M.* An update on osteoporosis epidemiology and bone physiology / E.M. Umland // *Univer. Tennessee Adv. Stud. Pharmacy.* - 2008. - Vol.5,N7. - P. 210-214. 46. *Varena M.* The role of RANK-ligand inhibition in the treatment of postmenopausal osteoporosis / M.Varena, D.Gatti // *Reumatismo.* - 2010. - Vol.62,N3. - P. 163-171. 47. *Vega D.* Clinical review: the role of receptor activator of nuclear factor-kappaB (RANK)/RANK ligand/ osteoprotegerin: clinical implications / D.Vega, N.M.Maalouf, K.Sakhaee // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2007. - Vol.92,N12. - P. 4514-4521. 48. *Wadas T.J.* Targeting the avb3 integrin for small-animal PET/CT of osteolytic bone metastases / T.J.Wadas, H.Deng, J.E.Sprague [et al.] // *J.Nucl. Med.* - 2009. - Vol.50,N11. - P. 1873-1880. 49. *World Health Organisation.* Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal women // *WHO Technical Report Series 843.* Geneva: WHO. - 2007. 50. *Ziros P.G.* RUNX2: of bone and stretch / P.G.Ziros, E.K.Basdra, A.G. Papavassilion // *Int. J. Biochem. and Cell. Biol.* - 2008. - Vol.40,N9. - P. 1659-1663.

RANKL-RANK-OPG СИСТЕМА І РЕМОДЕЛЮВАННЯ КІСТКИ: НОВІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ОСТЕОПОРОЗУ

С.Сагаловські, М. Шонерт

Резюме. В огляді літератури наведено сучасні погляди на клітинно-молекулярні механізми розвитку ремоделювання кістки та патогенез остеопорозу. Відкриття цитокинової RANKL-RANK-OPG системи, що відіграє ключову роль у механізмі розвитку остеопорозу, дозволило розробити препарати нового покоління — деносуаб та оданакатіб, для лікування цього захворювання.

Ключові слова: ремоделювання кістки, RANKL-RANK-OPG система, остеопороз, деносуаб, оданакатіб.

RANKL -RANK-OPG SYSTEM AND BONE REMODELING: A NEW APPROACH TO THE TREATMENT OF OSTEOPOROSIS

S.Sagalovsky, M.Schonert

Abstract. The article presents review of literature dedicated to the contemporary view on the cellular- molecular mechanisms of the bone remodeling and pathogenesis of the osteoporosis. Recent discovery of the cytokine RANKL-RANK-OPG system which plays a major role in the pathogenesis of osteoporosis possible to development drugs of the new generation – denosumab and odanacatib for osteoporosis treatment.

Key words: bone remodeling, RANKL-RANK-OPG system, osteoporosis, denosumab, odanacatib.

**Department of Orthopaedics clinic Median, Bad Lausick
(Germany)**

Clin. and experim. pathol. - 2011. - Vol.10, №2 (36). - P.146-153.

*Надійшла до редакції 24.05.2011
Рецензент – проф. А. Т. Долженко
© С. Сагаловски, М. Шенерт, 2011*

За редакцією

С. Є. Дейнеки, Л. Л. Дейнеки

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

INTERNET-НОВИНИ КЛІНІЧНОЇ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ. ЧАСТИНА XXXII.

Японські вчені розробили новий спосіб вирощування органів одного біологічного виду в організмі іншого. Для проведення експерименту дослідники з Токійського університету створили генноінженерних мишей, які позбавлені підшлункової залози. На ранній стадії розвитку мишачих ембріонів (стадії бластоцисти, коли відбувається перше диференціювання клітин на ембріобласт і трофобласт), у них увели індуковані плюрипотентні стовбурові клітини щурів. Коли миші народилися й виростили, у них не спостерігалось ознак діабету, який неминуче виник би під час відсутності підшлункової залози, що виробляє інсулін. Виявилось, що всі вони мають функціонуючу залозу, що практично повністю складається із клітин щурів. Причому, “щурячий” орган виріс саме в тому місці, де повинна була перебувати відсутня в мишей підшлункова залоза. У цей час дослідники очікують дозволу на експеримент зі стовбуровими клітинами людини, щоб за допомогою розробленої методики виростити людські органи в організмі свині. Якщо цей експеримент виявиться успішним, методика, яка одержала назву бластоцистної комплементациї, у майбутньому зможе стати джерелом органів для трансплантації (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=45700>).

Якщо імунна система активувалася на ранньому етапі життя, тривалість життя буде меншою. Це було доведено на прикладі личинок жуків, яким активували імунну систему. У результаті в даних комах максимальна тривалість життя була на 10% коротшою. Подальший аналіз показав, що причиною ранньої смерті стала закупорка мальпігієвих судин (органів, що виконують функцію виділення й нагадують нирки в людини) меланіном, який виробляється в результаті активації імунної системи. Даний висновок підкріплює теорію, згідно з якою сильна імунна система допомагає тваринам дожити до віку, що підходить для розмноження, однак провокує ранню смерть унаслідок боротьби з інфекціями (<http://www.med-links.-ru/article.php?sid=45689>).

Зміцнювати імунітет шкідливо? Незважаючи на те, що офіційні рекомендації з боротьби з

простудними й іншими захворюваннями містять вказівки на зміцнення імунітету, співробітники Університету Мічигану попереджають: це невірно. Вони провели експерименти й установили: гризуни зі зниженим імунітетом до застуди, у реальності мали менш гостре запалення дихальних шляхів і бронхоспазмів уже після зараження інфекцією. Учені підкреслюють, що активна імунна відповідь лише підсилює внутрішнє запалення - при активації імунної системи в організмі починають вироблятися з'єднання, що провокують виникнення симптомів астми – кашлю й хрипів. У ході експерименту дослідники використовували риновіруси 1В – штами, які розмножуються в легенях. Фахівці ввели дані віруси в організм піддослідних тварин, при цьому змінивши роботу рецепторів MDA5 і TLR3. Дані рецептори дають захист імунній системі від вірусів і інших патогенів. При їх вимиканні спостерігалася затримка в прояві захисної реакції на інфекцію. Це призводило до невеликого збільшення концентрації вірусу в легенях, однак учені зареєстрували менше запалень у дихальних шляхах і бронхоспазмів. Виходило, що імунна відповідь лише погіршує стан хворого (<http://www.med-links.ru/article.php?sid=45716>).

Реальна альтернатива антибіотикам? Антибіотики – одне з найбільших досягнень медичної науки. Але останнім часом ця зброя зазнає невдач в боротьбі з інфекційними захворюваннями. Бактерії все частіше набувають резистентності до антибіотиків. Учені знайшли терапевтичний еквівалент, здатний замінити пеніцилін і близькі до нього фармацевтичні препарати. У майбутньому їх місце в боротьбі з патогенними мікроорганізмами можуть зайняти антимікробні пептиди. Ідентифіковано 20 з таких коротких ланцюжків амінокислот, які вбивають багато мікроорганізмів, у тому числі ентерококи, дріжджові й цвілеві грибки, а також патогенні для людини бактерії, такі як *Streptococcus mutans*, що виявляється в ротовій порожнині людини, що й призводить до руйнування зубів. До них не проявляє стійкості навіть мультирезистентний госпіталь-

ний золотавий стафілокок (*Staphylococcus aureus*). Учені створили безліч варіантів амінокислотних послідовностей, ґрунтуючись на вже відомих фунгіцидних і бактерицидних пептидах, зосередивши свою увагу на пептидах довжиною менше 20 амінокислот, і протестували їх дію *in vitro* на різних мікробах. Оскільки нові пептиди містять позитивно заряджені амінокислотні залишки, вони зв'язуються з негативно зарядженими мембранами бактеріальних клітин і проникають у них. Антимікробні пептиди проявляють свій бактерицидний ефект протягом декількох хвилин. Вони працюють при концентрації менше 1 μM , що вдесятеро нижче ефективної концентрації традиційних антибіотиків. Спектр ефективності протестованих пептидів містить у собі не тільки бактерії й цвілеві грибки, але й віруси з ліпідною оболонкою. Іншим ключовим фактором є те, що такі пептиди не ушкоджують здорові клітини. Антимікробні пептиди можуть цілком знайти застосування й у харчовій промисловості, враховуючи, що бактеріальне забруднення продуктів харчування призводить до щорічних втрат у мільярди доларів. Свіжий салат і інша зелень, наприклад, вражаються дріжджовими й цвілевими грибами. Строк придатності харчових продуктів може бути збільшений додаванням антимікробних пептидів у процесі їх виробництва. Це цілком реальна можливість, тому що протестовані коротколанцюгові пептиди не проявляють якої-небудь алергогенності при додаванні до продуктів харчування (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=45582>).

Ученим удалося **“розбудити” стовбурові клітини, які відновили серцевий м'яз після інфаркту**. У серці людини є епікардіальні клітини-попередники, які мають здатність перетворюватися в клітини інших тканин цього органа, у тому числі м'язової. Однак у дорослих ці клітини перебувають в “сплячому” стані й не діють. Учені спробували стимулювати активність клітин-попередників, щоб вони змогли замінити клітини серцевого м'яза (кардіоміоцити), ушкоджені в результаті інфаркту. Учені провели серію експериментів на мишах. Гризунам завчасно вводили пептид тимозин бета-4, який активує ген WT1, що запускає перетворення клітин-попередників у кардіоміоцити. За даними дослідження, у мишей, які відновилися після інфаркту, фракція серцевого викиду (показник скорочувальної функції лівого шлуночка) збільшилася на 25 відсотків. Крім того, у серці лабораторних тварин скоротилася кількість рубцевої тканини, що утворилася у результаті інфаркту, а стінки органа стали товстішими (<http://www.medlinks.ru/ar-ti-cle.php?sid=45580>).

Жири шкідливі продукти руйнують клітини мозку, що контролюють вагу. Учені із Центру діабету й ожиріння при Університеті Вашингтона годували щурів типовою їжею, яку їсть середньостатистичний американець. Це призвело до того, що тварини стали споживати у два рази більше калорій по закінченні трьох днів. Подальші дослідження показали: у тварин також було запалення в гіпоталамусі, що містить нейрони, які контролюють вагу тіла. Через кілька днів запалення пропало, однак ще через чотири тижні знову дало про себе знати. Якби можна було обмежити ушкодження нейронів, це дозволило б виключити переїдання (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=45713>).

Вплив радіації призводить до збільшення випадків народження хлопчиків. Медики звернули увагу на тих, хто проживає поблизу європейських АЕС, де за нормальних умов експлуатації відбуваються некритичні викиди. Відомо, що іонізуюче випромінювання від ядерної радіації має мутагенні властивості й тому може мати пагубні наслідки на репродуктивні функції організму. Німецькі фахівці помітили, що опромінення сприяє народженню більшого числа хлопчиків, а також несприятливому результату вагітності. Аналіз показав значний гендерний розрив у всіх трьох випадках: 1) ріст числа новонароджених хлопчиків у порівнянні з дівчатками в Європі й США в період 1964-1975 років після випробування атомної бомби й до заборони ядерних випробувань в 1963 році; 2) значний стрибок випадків народження хлопчиків у Європі в 1987 році після Чорнобиля; 3) серед населення Німеччини й Швейцарії, що проживає в безпосередній близькості від ядерних об'єктів /у межах 35 км/, шанси на народження хлопчика також значно збільшилися. Дані показують на довгостроковий вплив радіаційного опромінення на гендерний розрив статей. Менш зрозуміло, чи є це збільшення числа новонароджених хлопчиків у порівнянні з дівчатками результатом зниження частоти народження дівчаток або збільшенням числа новонароджених хлопчиків. Автори дослідження вважають, що дефіцит народження дівчаток і кількість мертвонароджених дітей або народження дітей із порушеннями після глобальних викидів іонізуючого випромінювання становить кілька мільйонів в усьому світі (<http://www.med-links.ru/article.php?sid=45484>).

Полуниця здатна загальмувати процес старіння й захистити від раку. Полуниця підвищує рівень антиоксидантів у крові. Антиоксиданти, як відомо, борються з окисним стресом, знижуючи

Зміст

Contents

*Оригінальні дослідження**Original researches*

<i>В. О. Бобков</i> <i>Клінічні прояви дифузного аксонального пошкодження головного мозку у хворих різних вікових груп</i>	1	<i>V. O. Bobkov</i> <i>Clinical Manifestations of Diffuse Axonal Injury of the Brain in Patients of Different Age Groups</i>
<i>О. Г. Буряк</i> <i>Вплив негативних чинників на розвиток дихальної недостатності легеневого генезу на тлі нітрозитивного стреса у новонароджених при критичних станах</i>	6	<i>O. G. Buriak</i> <i>Influence of Negative Factors on the Development of Respiratory Failure of Pulmonary Genesis against a Background of Nitrositive Stress in Newborns Under Critical Conditions</i>
<i>О. Я. Ванчуляк</i> <i>Можливості використання фрактального аналізу фазових лазерних зображень міокарда для діагностики гострої коронарної недостатності</i>	9	<i>O. Ya. Vanchuliak</i> <i>Possibilities of Using Fractal Analysis of the Phase Laser Images of the Myocardium for Diagnostics of Acute Coronary Insufficiency</i>
<i>Я. В. Гирла, І. Ю. Полянський, С. Г. Гумінецький, І. І. Полянська</i> <i>Оптична густина плазми крові як критерій діагностики, перебігу та контролю ефективності лікування хворих на вузлові форми тиреотоксичного зоба</i>	13	<i>Ya. V. Hyrla, I. Yu. Poliansky, S. G. Huminetsky, I. I. Polianska</i> <i>Blood Plasma Optical Density as a Criterium For Diagnostics, Disease Course and Treatment Efficacy Evaluation in Patients Suffering From Nodular Forms of Thyrotoxic Goiter</i>
<i>Ж. М. Ерментаяева, Б. Ж. Салимгереева</i> <i>Морфофункциональное состояние регионарных лимфатических узлов печени при циклофосфановом гепатите на фоне коррекции масляным экстрактом корня лопуха</i>	16	<i>Zh. M. Yermentayeva, B. Zh. Salimgereeva</i> <i>Morphofunctional Condition of Regional Hepatic Lymph Nodes in Case Of Experimental Hepatitis under Conditions Correcting With A Burdock Root Oil Extraxt</i>
<i>Л. А. Иванова</i> <i>Діагностична цінність інгаляційної провокаційної проби з гістаміном у підтвердженні бронхіальної астми фізичної напруги в дітей шкільного віку</i>	21	<i>L. A. Ivanova</i> <i>Diagnostic Value of Broncho Provocative Histamine Test in Verification of Exercise-Induced Bronchial Asthma in Schoolchildren</i>
<i>Т. В. Иванова</i> <i>Опыт комплексного лечения дисбинокулярной амблиопии у детей</i>	24	<i>T. V. Ivanova</i> <i>Experience of A Complex Treatment In Case of Strabismic Amblyopia in Children</i>

- И. З. Какетаева, С. Н. Романюк,
Б. Ж. Салимгереева
*Состояние гемомикроциркуляторного
русла мочевого пузыря при перевязке
внутренних подвздошных артерий*
- Е. М. Климова, Е. В. Лавинская
*Сравнительная оценка
чувствительности клеточного
биоиндикатора *Dunaliella Viridis* Teod.
для определения степени
цитотоксичности патологических
сывороток больных с различными
заболеваниями*
- О. К. Колоскова
*Показники клінічної ефективності
бактеріального імуномодулятора в
профілактиці гострих інфекцій
дихальних шляхів у хворих на
бронхіальну астму дітей*
- С. І. Крижна
*Стан гем-оксигеназної активності в
органах щурів при порушенні
порфіринового обміну*
- О. П. Кучук, Т. Б. Сикирицька,
О. П. Кушнір, Я. Є. Маніщук
*Порівняльний вплив препарату
 α -ліпоєвої кислоти та препарату
нормовен на функціональний стан
сітківки при лікуванні
непроліферативної діабетичної
ретинопатії*
- С. А. Левицька, Л. П. Сидорчук,
В. В. Костенко
*Поліморфізм C-590T гена інтерлейкіну
4 у хворих на хронічні запальні процеси
біляносових пазух*
- М. В. Литвиненко, В. П. Бурлаченко,
Л. Г. Роша
*Анализ особенностей летальных
исходов от гриппа A/H1N1/SWINE
в г. Одессе*
- 28 I. Z. Kaketayeva, S. N. Romaniuk,
B. Zh. Salimgereyeva
*The State of the Hemocirulatory
Bloodstream of the Urinary Bladder in
Case of Internal Iliac Artery Ligation*
- 32 E. M. Klimova, E. V. Lavinskaya
*Comparative Estimation of Cellular
Bioindicator *Dunaliella Viridis* Teod.
Sensitivity for Definition of Cytotoxicity of
Pathological Serums in Patients with
Different Diseases*
- 38 O. K. Koloskova
*Clinical Effectiveness Indices of the
Bacterial Immunomodulator in
Prophylaxis of the Acute Infections of the
Respiratory Tracts in Children with
Bronchial Asthma*
- 43 S. I. Kryzhnaya
*The State of the Heme-oxygenase Activity
in the Rats Organs due to a Disturbance
of Porphyrin Metabolism*
- 47 O. P. Kuchuk, T. B. Sykyrytska,
A. P. Kushnir, Ya. Ye. Manishchuk
*The Comparative Effect of an α -Lipoic
Acid Preparation and Preparation of
Normoven on the Functional Condition of
Retina in Case of at Treatment of
Nonproliferative Diabetic Retinopathy*
- 51 S. A. Levytska, L. P. Sydorhuck,
V. I. Kostenko
*The C-590T Polymorphism of the
Interleukin 4 Gene of Patients with
Chronic Inflammatory Processes of the
Paranasal Sinuses*
- 55 M. V. Lytvynenko, V. P. Burlachenko,
L. G. Roshа
*The Analysis of the Peculiar Features of
Fatal Outcome due to A/H1N1/SWINE
Grippe in Odessa*

- | | |
|--|---|
| <p><i>Л. В. Мікулець, О. І. Волошин,
Б. П. Сенюк</i>
<i>Особливості циркадіанної організації показників ендогенної інтоксикації у крові хворих на ревматоїдний артрит та їх корекція за допомогою препарату ентеросгель</i></p> <p><i>К. О. Міхалєв</i>
<i>Катехоламінзв'язувальна функція еритроцитів та товщина комплексу «інтима-медіа» сонних артерій у хворих на артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця з різним ступенем ендотелійзалежної вазодилатації</i></p> <p><i>М. М. Орос</i>
<i>Лікування та профілактика індукованого протиепілептичними препаратами остеопорозу у хворих на епілепсію</i></p> <p><i>А. П. Пересунько, Бозан Адель Бакко,
А. Г. Ушенко</i>
<i>Лазерные критерии диагностики доброкачественных и злокачественных процессов эндометрия при биопсии эндоцервикса</i></p> <p><i>В. Ю. Прокопюк</i>
<i>Экспериментальная оценка эффективности прегравидарной подготовки и лечения антифосфолипидного синдрома</i></p> <p><i>І. Г. Савка, Ю. А. Дсдул, Л. М. Гриндей</i>
<i>Сучасний спосіб фіксації зображень та дослідження судово-медичних об'єктів</i></p> <p><i>Н. М. Середюк, Т. С. Сопільняк,
С. М. Сопільняк</i>
<i>Вплив електромагнітного поля високої напруги на показники добового моніторингу артеріального тиску та рівень активації симпатoadреналової системи у хворих на артеріальну гіпертензію</i></p> | <p>59 <i>L. V. Mikulets', O. I. Voloshin,
B. P. Seniuk</i>
<i>Peciliar Features of Circadian Indices Arrangements of Endogenous Intoxication in Blood of the Patients with Rheumatoid Arthritis and their Correction by Means of Enterosgel</i></p> <p>65 <i>K. O. Mikhaliev</i>
<i>Catecholamine-binding Function of Erythrocytes and Carotid "intima-media" Complex Thickness in Patients with Hypertension and Coronary Heart Disease with Different Degrees of Endothelium-dependent Vasodilation</i></p> <p>69 <i>M. M. Oros</i>
<i>Treatment and Prevention of AEDS - induced Osteoporosis in Patients with Epilepsy</i></p> <p>75 <i>A. P. Peresunko, Bouzan Adel' Bako,
A. G. Ushenko</i>
<i>Laser Criteria of the Diagnostics of Benign and Malignant Processes of the Endometrium in case of Endocervix Biopsy</i></p> <p>79 <i>V.Yu. Prokopyuk</i>
<i>Experimental Evaluation of the Efficacy of Pre-Conceptional Preparation and Treatment of Antiphospholipid Syndrome</i></p> <p>83 <i>I. H. Savka, Yu. A. Didul, L. M. Hryndei</i>
<i>Modern Way of Fixing Images and Investigation of Forensic-Medical Objects</i></p> <p>86 <i>N. Serediuk, T. Sopilniak, S. Sopilniak</i>
<i>Influence of Electromagnetic Field of High Voltage on Indexes of Daily Arterial Pressure Monitoring and the Level of the Sympathoadrenal System Activation in Patients with Hypertension</i></p> |
|--|---|

- Л. І. Сидорчук*
Автохтонна облигатна, факультативна анаеробна та аеробна мікробіота порожнини дистального відділу тонкої кишки спленектомованих білих щурів
- Р. І. Сидорчук, К. В. Павлович, О. М. Плегуча, О. Д. Душчак, І. М. Плегуча*
Динаміка змін інтегральних індексів неспецифічної резистентності та імунної реактивності при гнійно-деструктивних процесах нижніх кінцівок
- А. М. Спаська*
Зміни еякуляту чоловіків зрілого віку після перенесеного орхоепідидиміту та водянки яєчка
- О. В. Ткачук*
Реакція інсулін-експресуючих клітин тимуса на неповну глобальну ішемію-реперфузію головного мозку в контрольних щурів та тварин із експериментальним цукровим діабетом
- С. С. Ткачук, В. П. Гавалешко*
Ранні та відстрочені зміни прооксидантно-антиоксидантних взаємовідносин у міокарді щурів із поєднаною дією стрептозоточин-індукованого цукрового діабету та каротидної ішемії-реперфузії
- С. С. Ткачук, А. А. Галагдіна*
Уміст продуктів окиснювальної модифікації білків та метаболітів монооксиду нітрогену в слинних залозах щурів із поєднаним впливом стрептозоточин-індукованого діабету та двобічної каротидної ішемії-реперфузії
- 91 *L. I. Sydorchuk*
Autochthonous Obligate, Facultative Anaerobic and Aerobic Microbiota of the Distal Part of The Small Bowel Cavity of Splenectomized Albino Rats
- 96 *R. I. Sydorchuk, K. V. Pavlovysh, O. M. Plehutsa, O. D. Dushchak, I. M. Plehutsa*
Dynamics of Changes of Integral Indexes of Non-Specific Resistancy and Immune Reactivity at Festering-Destructive Processes of Lower Extremities
- 99 *A. M. Spaska*
Changes of Ejaculation In Man of Mature Age Following Orchiepidymitis and Ovary Dropsy
- 102 *A. V. Tkachuk*
The Reaction of the Thymus Insulin-Expressing Cells on the Global Ischemia-Reperfusion of the Brain in Control Rats and Animals with Experimental Diabetes Mellitus
- 106 *S. S. Tkachuk, V. P. Havaleshko*
Early and Late Changes of Myocardium Prooxidant-Antioxidant Status under the Conditions of Bilateral Carotid Ischemia-Reperfusion in Experimental Diabetes Mellitus in Rats
- 109 *S. S. Tkachuk, A.A.Galagdina*
The Level of Oxidative Protein Modification Products and Nitrogen Monooxide Metabolites in the Salivary Glands of Rats with Streptozotocin-Induced Diabetes Complicated with Bilateral Carotid Ischemia-Reperfusion

<i>Е. Л. Торянік</i> <i>Кислотно-лужна рівновага крові вагітних самиць щурів на тлі метаболічного ацидозу</i>	113	<i>E. L. Torianik</i> <i>Acid-Base Balance of the Blood in Pregnant Female Rats with Underlying Metabolic Acidosis</i>
<i>Н. Я. Трубич</i> <i>Вплив ентеросорбенту «Альгісорб» на показники ліпідної пероксидації і стан антиоксидантної системи організму щурів з гострим отруєнням парацетамолом на тлі тривалого введення солей кадмію та свинцю</i>	118	<i>N. Ya. Trybuch</i> <i>The Effect of Enterosorbent “Algisorb” on Indices of Lipid Peroxidation and Antioxidant System State in Rats with Acute Paracetamol Poisoning against a Background of the Durative Introduction of Cadmium and Lead Salts</i>
<i>С. А. Шнайдер, В. О. Ульянов</i> <i>Механізми пародонтопротекторної ефективності препаратів кордової крові</i>	122	<i>S. A. Shnayder, V. O. Ulianov</i> <i>Mechanisms of Periodontoprotective Effect of a Cord Blood Samples</i>
<i>Практичному лікарю</i>		<i>For Practinian</i>
<i>Л. О. Безруков, В. С. Хільчевська, І. М. Костецький</i> <i>Вроджена генералізована ліподистрофія в дитини грудного віку: власне спостереження</i>	126	<i>L. A. Bezrukov, V. S. Khilchevska, I. M. Kostetsky</i> <i>The Congenital Generalized Lipodystrophy in Infant: Own Observation</i>
<i>Наукові огляди</i>		<i>Scientific Reviews</i>
<i>А. І. Гоженко, М. С. Жигаліна, І. В. Вернідуб</i> <i>Смак. Морфофункціональні основи харчової поведінки людини</i>	129	<i>A. I. Gozhenko M. S. Zhygalina, I. V. Vernydub</i> <i>The Review Presents Data on the Morphofunctional Basis of Eating Behavior</i>
<i>Л. В. Калугіна</i> <i>Роль цитокінів у регуляції еритропоезу при фізіологічній та ускладненій вагітності</i>	133	<i>L. V. Kalugina</i> <i>The Role of Cytokins in Erythropoesis Regulation in Case of Physiologic and Complicated Pregnancy</i>
<i>В. Ф. Мислицький, С. С. Ткачук, О. В. Ткачук, Г. О. Мислицька</i> <i>Патогенетичні основи внутрішньоутробних інфекцій</i>	137	<i>V. F. Myslickij, S. S. Tkachuk, A. V. Tkachuk, G. A. Myslicka</i> <i>Pathogenetic basis of intrauterine infections</i>
<i>А. М. Пэдуре</i> <i>Права пацієнта в Республіке Молдова</i>	142	<i>A. M. Pedure</i> <i>Patient Rights in the Republic of Moldova</i>

<i>С. Сагаловски, М. Шёнерт</i> <i>RANKL-RANK-OPG система и</i> <i>ремоделирование кости: новые</i> <i>подходы к лечению остеопороза</i>	146	<i>S.Sagalovsky, M.Schonert</i> <i>RANKL -RANK-OPG System and Bone</i> <i>Remodeling: a New Approach to the</i> <i>Treatment of Osteoporosis</i>
<i>Интернет-новини</i>		<i>Internet News</i>
<i>За редакцією С. Є. Дейнеки,</i> <i>Л. Л. Дейнеки</i> <i>Internet-новини клінічної та</i> <i>експериментальної патології.</i> <i>Частина XXXII.</i>	154	<i>S.Ye. Dejneka, L.L. Dejneka</i> <i>INTERNET NEWS OF CLINICAL</i> <i>AND EXPERIMENTAL PATHOLOGY.</i> <i>PART XXXIII</i>