ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА І КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

№ 2 (71), 2016

Експериментальна і клінічна медицина

Науково-практичний журнал
Періодичність видання – 4 рази на рік
Заснований у вересні 1998 р.

Засновник, редакція та видавець – ***Харківський національний медичний університет***

Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу ЗМІ
КВ № 16434-4905ПР від 21.01.10
Журнал віднесено до наукових фахових видань України в галузі медичних наук (додаток 10 до наказу Міністерства освіти і науки України від 12.05.15 № 528)

Редактор *В.М. Ходоревська*
Комп'ютерне верстання *Л.К. Сокол*

Адреса редакції та видавця:
61022, Харків, просп. Науки, 4
Тел. (057) 707-73-00
e-mail: ekm.kharkiv@mail.ru

Свідоцтво про внесення до Державного реєстру суб'єктів видавничої справи
ДК № 3242 від 18.07.08 р.

Номер рекомендовано до друку Вченою радою ХНМУ
(протокол № 6 від 26.05.16)

Підписано до друку 27.05.16
Ум. друк. арк. 15,6
Обл.-вид. арк. 16,2
Формат 60x84 1/8. Папір офс. Друк. офс.
Тираж 500 пр. Зам. № 16-33240

Надруковано у редакційно-видавничому відділі ХНМУ

Головний редактор ***В.М. ЛІСОВИЙ***

Перший заступник головного редактора
В.В. М'ясоєдов

Заступники головного редактора:
В.А. Капустник, О.М. Ковальова, В.О. Сипливий

Відповідальний секретар *О.Ю. Степаненко*

Редакційна колегія

В.І. Жуков, Г.М. Кожина,
В.М. Козько, В.О. Коробчанський,
І.А. Криворучко, В.А. Огнєв,
Ю.С. Паращук, Є.М. Рябоконь,
Г.С. Сенаторова, І.А. Тарабан,
Т.В. Фролова

Редакційна рада

Н.М. Андон'єва (Харків), *О.Я. Бабак* (Харків),
П.А. Бездітко (Харків), *О.М. Біловол* (Харків),
В.В. Бойко (Харків), *Дженс П. Бонд* (Копенгаген, Данія),
Ірина Бьоккельман (Німеччина)
В.О. Вишневський (Москва, РФ), *П.В. Волошин* (Харків),
О.Я. Гречаніна (Харків), *І.Я. Григорова* (Харків),
Ю.В. Думанський (Донецьк–Красний Лиман)
Д.І. Заболотний (Харків), *Н.І. Жернакова* (Бєлгород, РФ),
М.О. Колесник (Київ), *М.О. Корж* (Харків),
І.Ф. Костюк (Харків), *В.В. Лазоришинець* (Київ),
В.І. Лупальцов (Харків), *В.Д. Марковський* (Харків),
С.Ю. Масловський (Харків), *В.В. Мінухін* (Харків),
М.І. Пилипенко (Харків), *Г.П. Рузін* (Харків),
А.М. Сердюк (Київ) *Даніела Стрітт* (Кройцлінген, Швейцарія)
А.О. Терещенко (Харків), *Ю.І. Фещенко* (Київ)

Видання індексується в Google Scholar
Електронні копії статей, що публікуються, надсилаються до Національної бібліотеки ім. В. Вернадського для відкритого доступу в режимі online.
Реферати статей публікуються в «Українському реферативному журналі «Джерело», серія 4 «Медицина. Медичні науки»

© Експериментальна і клінічна медицина, 2016

Харків • ХНМУ • 2016

ЗМІСТ / CONTENT

Шутова Н.А., Николаева О.В. *Современный взгляд на роль эозинофильного гранулоцита в воспалительном процессе различного генеза (обзор литературы)* 7

Shutova N.A., Nikolayeva O.V. *Modern look to role of eosinophilic granulocyty in inflammatory process of different genesis (review of literature)*

Аббуд Аймен. *Дифференцированный комплексный подход к терапии больных псориазом мужчин и женщин с учетом состояния нейроэндокринной и иммунной систем, вегетативной регуляции* 14

Abbud Aymen. *Differentiated comprehensive approach to the treatment of patients with psoriasis of men and women, taking into account the state of the neuroendocrine and immune systems, autonomic regulation*

Авраменко А.А. *Влияние ингибиторов протонной помпы на формирование гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных хроническим неатрофическим гастритом при проведении стандартной антихеликобактерной терапии* 21

Avramenko A.A. *Influence proton pump inhibitors on the formation of gastroesophageal reflux disease in patients with chronic non-atrophic gastritis after standard therapy of helicobacter pylori*

Баранова М.С., Горбач Т.В., Губина-Вакулик Г.И. *Метаболические и морфологические признаки уменьшения кариес-резистентности зубов у потомков гипокинетичных матерей* 26

Baranova M.S., Gorbach T.V., Gubina-Vakulyk G.I. *Metabolic and morphological signs of reduced caries-resistance in offspring of hypokinetic mothers*

Вастьянов Р.С., Гуркалова И.П., Бабий В.П., Кузьменко И.А. *Перспективы развития и совершенствования преподавания патологической физиологии в медицинских университетах* 31

Vastyanov R.S., Gurkalova I.P., Babiy V.P., Kuzmenko I.A. *Perspective of development and improvement of pathological physiology teaching in medical universities*

Вастьянов Р.С., Стрельнікова Ю.С. *Патогенетична роль системи цитокінів при хронічному судомному синдромі* 36

Vastyanov R.S., Strelnikova Yu.S. *Cytokines pathogenetic role in conditions of chronic convulsive syndrome*

Гарматіна О.Ю. *Нетравматичний інтракраніальний крововилив: можливості мультиспіральної комп'ютерної томографічної ангіографії у визначенні його причин* 41

Harmatina O.Yu. *Nontraumatic intracranial hemorrhage: opportunities of msct-angiography for the detection of its causes*

Герасимчук М.Р., Заяць Л.М., Черкасова В.В., Кліщ І.П. *Вплив поліетіологічних експериментальних станів на функціональний стан легень* 44

Gerasymchuk M.R., Zaiats L.M., Cherkasova V.V., Klishch I.P. *Influence of the polyetiological experimental conditions on the lungs functional status*

Герасимчук М.Р., Попадинець О.Г., Побігун Н.Г. *Морфофункціональні особливості щитоподібної залози при експериментальному гіпотиреозі та фізичному навантаженні* 49

Gerasymchuk M.R., Popadynets O.G., Pobigun N.G. *Morphofunctional features of thyroid gland in experimental hipothyrosis and moderate physical activities*

Голицына А.А., Югай Ю.В., Маркелова Е.В., Романчук А.Л. *Анализ показателей цитокинов сыворотки крови при пародонтите у пациентов с сахарным диабетом* 56

Golitsyna A.A., Yugaj Yu.V., Markelova E.V., Romanchuk A.L. *Analysis of indexes of citokin whey of blood at parodontite for patients with diabetes mellitus*

Гринцова Н.Б., Романюк А.М., Сміянов Ю.В. *Перебіг функціональних змін гіпофізарно-надниркoвозалозної та репродуктивної системи статевозрілих щурів-самиць в період реадаптації після важкого ступеня позаклітинного зневоднення* 60

Grintsova N.B., Romaniuk A.M., Smiyanov V.Yu. *Dynamics of functional changes in pituitary-adrenal and reproductive system of mature female rats during the period of rehabilitation after severe extracellular dehydration*

Гушул І.Я. *Патоморфологічні зміни внутрішніх органів при гострому поширеному перитоніті на тлі раку товстої кишки в експерименті* 64

Gushul I.Ya. *Pathomorphological changes of the inner organs at acute general peritonitis against a background of the large intestine cancer in experiment*

Дегтяренко Т.В. *Взаємозв'язок між показниками, які характеризують ступінь порушень перцептивно-когнітивних і психомоторних функцій* 69

Degtyarenko T.V. *Relationship between the indicators of the degree of impairment perceptual-cognitive and psychomotor functions*

Дорофеев А.Э., Тарасова В.И., Пархоменко Т.А., Кузеванова М.В. *Коморбидность гипертонической болезни и синдрома раздраженного кишечника: нейрогуморальные предпосылки* 73

Dorofeyev A.E., Tarasova V.I., Parkhomenko T.A., Kuzevanova, M.V. Sevostyanova N.E. *Comorbidity of hypertension and irritable bowel syndrome: neurohumoral backgrounds*

Заморський І.І. *Потенціювання антигіпоксантних ефектів мелатоніну дипіридамолом* 81

Zamorskii I.I. *Potentiation of neuroprotective antihypoxic effects of melatonin while administering dipyridamole*

Зябліцев С.В. , Чернобривцев П.А., Чернобривцев О.П., Антонов Є.В. *Вплив поліморфізму rs1137101 гена рецептора лептину на розвиток цукрового діабету 2-го типу* 86

Ziablitsev S.V., Chernobrivtsev P.A., Chernobrivtsev A.P., Antonov E.V. *Influence of polymorphism rs1137101 of the leptin receptor gene on diabetes mellitus 2 types development*

Іоффе І.В., Гайдаш І.С., Бурцев О.В. *Вплив толуолу на кислотну резистентність еритроцитів крові людини in vitro* 90

Ioffe I.V., Gaidash I.S., Burcev A.V. *Influence of toluene on the acid resistance of erythrocytes of human blood in vitro*

Іоффе І.В., Храброва О.П., Гайдаш І.С. *Цитокіновий статус хворих на аутоімунні захворювання щитоподібної залози та його корекція полібіоліном* 96

Ioffe I.V., Khrabrova E.P., Gaidash I.S. *Cytokine status in patients with autoimmune thyroid diseases and its correction by polybiolinum*

Казімірко Н.К., Шанько В.М., Ступницька Н.С., Мочалова І.С., Мовчан Т.Л. *Вплив фізичних навантажень на імунний, метаболічний та мікробіологічний статус спортсменів і корекція порушень, які розвиваються* 101

Kazimirko N.K., Shtan'ko V.M., Stupnitska N.S., Mochalova I.S., Movchan T.L. *Influence of physical activity on the immune, metabolic and microbiological status of sportsmen and correction of developed disturbances*

Колдунов В.В., Бібікова В.М., Терещенко Н.М., Анісімова О.В. *Методологічні особливості викладання патологічної фізіології студентам стоматологічного факультету* 104

Koldunov V.V., Bibikova V.N., Tereschenko N.N., Anisimova O.V. *Methodological features of teaching pathological physiology to the students of stomatology faculty*

Коляда О.Н. *Особенности цитокинпродуцирующих свойств моноцитарной фракции мононуклеаров периферической крови при ВЭБ-инфекции* 107

Kolyada O.N. *Features of cytokine production properties of monocytic fracton of mononuclear cells of periferal blood in EBV-infection*

Коршняк В.А., Гоженко А.И., Насибуллин Б.А. *Влияние магнитных бурь на содержание антител к нейроспецифическим белкам у больных с неврологическими последствиями закрытой черепно-мозговой травмы* 111

Korshnyak V.A., Gozhenko A.I., Nasibullin B.A. *Influence of magnetic storms on the content of antibodies to non-specific lipids in patients with neurological consequences of closed craniocerebral injury*

Котюжинская С.Г., Уманский Д.А. *Роль гепарина в патологии липид-транспортной системы* 114

Kotiuzhynska S.G., Umanskyi D.A. *The role of heparin in the pathology of lipid transport system*

Кремінська І.Б., Заяць Л.М., Герасимчук М.Р., Федорченко Ю.В., Водославська Н.Ю., Сікомас М.Т. *Патогенетичні та морфологічні аспекти ендотеліальної дисфункції при фізичних навантаженнях різної інтенсивності* 119

Kreminska I.B., Zaiats L.M., Gerasymchuk M.R., Fedorchenko Yu.V., Yodoslavska N.Y., Sikomas M.T. *Pathogenetic and morphological aspects of endothelial disfunction at the physical loadings of different intensity*

Маркелова Е.В., Грачев Н.И., Семенихин А.А. *Состояние гуморальных факторов врожденного иммунитета у пациентов с острым инфарктом миокарда, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству* 123

Markelova E.V., Grachev N.I., Semenikhin A.A. *Condition of humoral factors of innate immunity in patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention*

Миронченко С.И., Звягинцева Т.В., Мишина М.М. *Механизмы ультрафиолет-индуцированных повреждений кожи и их фармакологическая коррекция* 127

Myronchenko S.I., Zvyagintseva T.V., Mishina M.M. *Mechanisms of ultraviolet-induced skin damages and its pharmacological correction*

Нетюхайло Л.Г., Басараб Я.О. *Дія ліпіну на ферментативну ланку антиоксидантної системи нирок щурів при опіковій хворобі* 133

Netyuhaylo L.G., Basarab Ya.O. *Effect of lipin on enzymatic link of antioxidant system in kidney of rats at burn disease*

Ніколаєва О.В., Павлова О.О., Сіренко В.А., Ковальцова М.В., Сулхдост І.О. *Динаміка морфофункціональних зрушень підшлункової залози потомства щурів внаслідок дії незбалансованого харчування* 138

Nikolayeva O.V., Pavlova O.O., Sirenko V.A., Kovaltsova M.V., Sulhdost I.O. *Dynamics of the morphofunctional changes of offspring-rats' pancreases resulting from an action of the unbalanced feeding*

Павлова Е.А. *Влияние антиоксидантной терапии на состояние свободнорадикального окисления липидов при хронической сердечной недостаточности тяжелой степени* 143

Pavlova Ye.A. *Influence of antioxidant therapy on the state of free radical lipids oxidation during severe CHF*

Похил С.І., Торяник І.І., Тимченко О.М., Чигиринська Н.А., Костиря І.А., Круглова Т.А. *Онтогенез бабезій та його вплив на патогенетичний сценарій бабезійної інфекції* 147

Pokhyl S.I., Torianyk I.I., Tymchenko O.M., Chygyrynska N.A., Kostyria I.A., Kruglova T.A. *Babesial ontogenesis and it's influence to pathogenesis scenario of the babesiosis infection*

Рикало Н.А., Береговенко Ю.М. *Структурні зміни тканини печінки щурів при моделюванні хронічного токсичного гепатиту та корекції лізиноприлом* 151

Rikalo N.A., Beregovenko Y.M. *Structural changes in liver tissue of rats with chronic toxic hepatitis and correction by lisinopril*

Рикало Н.А., Романенко І.В. *Патоморфологічні зміни печінки та біохімічні зміни сироватки крові при гострому алкогольному гепатиті в умовах експерименту* 156

Rykalo N.A., Romanenko I.V. *Patomorfologycal changes of liver and biochemical changes of whey of blood are at acute alcoholic hepatitis in the conditions of experiment*

Розова К.В., Гончар О.О., Путій Ю.В., Маньковська І.М. *Вплив α-ліпоєвої кислоти на про- та антиоксидантний баланс і активність тромбоцитів у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу* 161

Rozova K.V., Gonchar O.A., Putiy Y.V., Mankovska I.N. *Effects of α-lipoic acid on pro- and antioxidant balance and platelets activity in patients with diabetes mellitus type II*

Савицький І.В., Руснак С.В., Наговіцин О.П., Кузьменко І.А., М'ястківська І.В., Свірський О.О. *Патогенетичне обґрунтування удосконалення сучасної діагностики крововтрат* 166

Savitskij I.V., Rusnak S.V., Nagovitsyn O.P., Kuzmenko I.A., Mjastkivska I.V., Svirskyj O.O. *Nosotropic ground of improvement of modern diagnostics of loss of blood*

Сергієнко К.В., Ніколаєва О.В., Морозов О.В. *Типи міокардіальної дисфункції у дітей із неревматичним міокардитом і дилатаційною кардіоміопатією* 171

Sergienko O.V., , Nikolaeva O.V., Morozov A.V. *Types of miocardial disfunction for children with unrheumatic myocarditis and dilatacion cardiomiopathy*

Смирнов С.Н., Смирнов А.С., Мирзебасов М.А. *Коррекция изменений состояния стенки пилорического отдела желудка, вызванных ингаляциями эпихлоргидрина* 176

Сопова И.Ю., Новлюк А.Г. *Содержание окислительно-модифицированных белков в базальных ядрах мозга в условиях сочетанного действия гипофункции эпифиза и острой гипоксии* 180

Сорокина И.В., Бочарова Т.В. *Динамика изменений в органах иммунной системы при действии хронического светового стресса* 183

Срібна В.О., Грушка Н.Г., Мартинова Т.В., Макогон Н.В. *Функціональна активність клітин уродженого імунітету при інгібуванні полі(АДФ-рибозо)полімерази за умов експериментальної імунокомплексної патології* 189

Стоянов О.М., Вастьянов Р.С., Муратова Т.М., Антоненко С.О., Бурля О.К., Олійник С.М. *Коморбідне вегетативне супроводження посттравматичної епілепсії* 194

Сулхдост І.О. *Дія селективного блокатора опіоїдних к-рецепторів норбіналторфіміну на імуногістохімічну зміну селезінки при гострому запаленні* 200

Таравнех Д.Ш. *Стан системи гемостазу у пацієнток з тромбофілією та невдалими спробами екстракорпорального запліднення в анамнезі* 202

Тарасенко К.В., Громова А.М. *Особливості метаболічних змін у вагітних жінок з ожирінням III ступеня* 207

Тарасенко Л.М., Омельченко А.Е., Билец М.В., Цубер В.Ю. *Особенности влияния высококалорийного питания на стрессоустойчивость крыс* 211

Трясак Н.С., Силкина Ю.В. *Морфологические особенности антиген-индуцированного развития атеросклероза венечных сосудов у лабораторных крыс* 215

Худяков А.Е. *Особенности преподавания патофизиологии иностранным студентам в высшем медицинском учебном заведении* 218

Шевченко А.Н., Бибиченко В.А. *Выраженность лейкоцитарной реакции периферической крови при карагиненовом вторично хроническом воспалении на фоне применения глюкозаминилмурамилдипептида* 221

Smirnov S.N., Smirnov A.S., Mirsebasov M.A. *Correction changes of state of wall pyloric department of stomach, caused inhalations of epikhlorgidrin* 176

Sopova I.Yu., Novliuk A.G. *Oxidatively modified proteins content in the basal ganglia of brain under the conditions of pineal hypofunction combined with acute hypoxia* 180

Sorokina I.V., Bocharova T.V. *Changes in immune organs in chronic light stress: a dynamic study* 183

Sribna V.O., Grushka N.G., Martynova T.V., Makogon N.V. *Functional activity of innate immunity cells under poly(ADP-ribose) polymerase inhibition in conditions of experimental immune complex-mediated pathology* 189

Stoyanov A.N., Vastyanov R.S., Muratova T.N., Antonenko S.A., Burlya A.K., Oleynik S.M. *Comorbidive vegetative support of posttraumatic epilepsy* 194

Sulhdost I.O. *Effect of selective blockers opioid к-receptor norbinaltorfimine on immunohistochemical changing spleen during acute inflammation* 200

Tarawneh D.Sh. *The status of hemostasis system in patients with thrombophilia and unsuccessful extracorporal fertilization attempts in the anamnesis* 202

Tarasenko K.V., Gromova A.M. *Metabolic changes feature of the pregnant women with III degrees obesity* 207

Tarasenko L.M., Omelchenko A.E., Bilets M.V., Zuber V.Yu. *Characteristics of high-calorie diet effect to stress resistance in rats* 211

Tryasak N.S., Silkina Yu.V. *Morphologic features of antigen-induced atherosclerosis of coronary vessels in laboratory rats* 215

Khudyakov O.S. *Specific features of teaching pathophysiology for foreign students at higher medical educational school* 218

Shevchenko A.N., Bibichenko V.A. *Expressiveness leukocyte reaction of peripheral blood at karaginen's secondary chronic inflammation during treatment with glyukozaminilmuramildipeptid* 221

Шевченко О.А., Кулагін О.О. *Оцінка забруднення нафтопродуктами земель різного цільового призначення (на прикладі м. Дніпропетровська)* 228

Щербань М.Г., Жуков В.І., Ніколаєва О.В., Кучерявченко М.О., Литвиненко О.Ю. *Вплив лапроксиду марки Л-303 на структурно-метаболічний стан мембран в умовах підгострої інтоксикації* 232

Якименко Е.А., Вастьянов Р.С., Гуркалова И.П., Закатова Л.В., Антипова Н.Н., Тбилели В.В. *Патогенетические механизмы коморбидной патологии при анкилозирующем спондилоартрите (болезни Бехтерева)* 237

Ящишин З.М., Заяць Л.М., Свистак О.Д., Водославська Н.Ю., Федорченко Ю.В. *Вплив перев'язки лівої шлункової артерії на зміни в структурі м'язово-кишкового нервового сплетення стравоходу* 242

Shevchenko O.A., Kulahin O.O. *Assessment of contamination of the target purpose grounds with oil products (by the example of Dnipropetrovs'k)* 228

Scherban N.G., Zhukov V.I., Nikolaeva O.V., Kucheriavchenko M.A., Litvinenko E.U. *Influence of laproxide L-303 on structural-metabolic state membranes under subacute intoxication* 232

Yakimenko Ye.A., Vastyanov R.S., Gurkalova I.P., Zakatova L.V., Antipova N.N., Tbileli V.V. *Pathogenetic mechanisms of comorbidity in case of ankylosing spondyloarthritis (Bekhterev disease)* 237

Yaschyshyn Z.M., Zaiats L.M., Svystak O.D., Vodoslavska N.Yu.,Fedorchenko Yu.V. *Effect of ligation of the left gastric artery to changes in the structure of muscle-intestinal nerve plexus of the esophagus* 242

ЮВІЛЕЇ

75 років з дня народження Миколи Григоровича Сергієнка (1941–1997) 246

К 80-летию Шафрана Леонида Моисеевича 249

UNNIVERSARY

75 years from the day of birth of Mykola Grigoryjovych Sergienko (1941–1997) 246

To the 80 year of Shafran Leonid Moiseevichs 249

УДК 616.155.348/.35-002-092:612.017.1

Н.А. Шутова, О.В. Николаева

Харьковский национальный медицинский университет

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА РОЛЬ ЭОЗИНОФИЛЬНОГО ГРАНУЛОЦИТА В ВОСПАЛИТЕЛЬНОМ ПРОЦЕССЕ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

В обзоре обобщены и расширены уже имеющиеся представления о структуре и функциях эозинофильного гранулоцита. Они не только подчеркивают важную исполнительную роль эозинофилов, участвующих в повреждении ткани, но и дают представление об эозинофиле как об эффекторной клетке, принимающей активное участие в реализации основных патогенетических механизмов иммунного и неиммунного воспаления.

Ключевые слова: *эозинофильный гранулоцит, аллергия, неиммунное воспаление.*

На протяжении многих десятилетий проблема изучения патогенетических механизмов воспаления остается центральной проблемой экспериментальной и клинической медицины. Эволюция взглядов на природу воспаления во многом является отражением развития фундаментальных общебиологических представлений о реакциях организма на повреждение. И.И. Мечников (1883), по сути, был первым, кто заложил основы научной разработки проблемы воспаления, определив его как протективную концентрацию фагоцитов в зоне альтерации. Огромный вклад в изучение патогенеза воспаления внесли ученые Харьковской школы патофизиологов. Многочисленные работы член-корреспондента АН УССР Д.Е. Альперна и его ученицы проф. Р.У. Липшиц, работы проф. Н.А. Клименко и его лаборатории – это эпохальные ступени в учении о воспалении, позволившие обобщить огромное количество новых данных молекулярной биологии, иммунологии, биохимии, генетики и создать фундаментальные предпосылки для существенного углубления знаний, выйти на качественно иной уровень понимания патогенеза воспаления.

Воспаление – реакция всего организма на его местное повреждение. Все механизмы и явления воспаления связаны между собой и в своем взаимодействии создают функциональную систему. На эффекторном уровне сущность воспалительного процесса составляют реакции соединительной ткани (пусковой механизм), системы крови и микроциркуляторного русла. Эти системы подключаются к патогенезу воспаления, становясь его важнейшими компонентами [1]. Межклеточные взаимодействия в воспалительном процессе обеспечиваются основным его компонентом – лейкоцитарной инфильтрацией, эффекторами которой, в свою очередь, выступают лейкоциты [2]. Роль нейтрофилов и моноцитов, эозинофилов, тучных и других клеток в воспалении освещена достаточно широко. В обзоре основной упор сделан на обобщении теоретических представлений о роли эозинофилов в патогенезе воспаления различного генеза и их взаимодействии с другими эффекторными клетками.

Эозинофильный полиморфноядерный гранулоцит – специализированная популяция лейкоцитов, в качестве самостоятельной клетки крови впервые был описан T.W. Jones в 1846 г. Образование эозинофила происходит в красном костном мозге. Роль активатора формирования и созревания эозинофилов отводится интерлейкину-5 (IL-5), продуцируемому Th2-клетками, β-адренергическим рецепторам и IL-3, который стимулирует эозинопоэз в красном костном мозге и функцию эозинофилов в периферической крови, и клеток-киллеров, активированных лимфокинами [3]. После созревания в костном мозге эозинофилы выходят в циркуляторное русло, циркулируют в периферической крови от 5 до 24 ч и переходят в ткани, где и выполняют свои основные функции.

© Н.А. Шутова,О.В. Николаева, 2016

В цитоплазме зрелого эозинофила имеется двух- или трехдольчатое ядро кристаллоидной структуры, обычно значительной электронной плотности, окруженное матриксом, в который погружены крупные овальные ацидофильные гранулы. На поверхности мембраны эозинофила расположены рецепторы. Гранулы и мембранные рецепторы – важнейшие составные части эозинофила, с помощью которых проявляется их активность [4].

Эозинофилы синтезируют гранулы двух размеров – большие и малые.

Большие гранулы содержат аминокислоты, белки, липиды и набор цитотоксических ферментов:

• *главный основной белок* (ГОБ/MBP – major basic protein) – осуществляет цитотоксическую функцию, оказывая патогенное действие на эпителий трахеи, почек, слизистых оболочек пищеварительного тракта, нейтрализует гепарин;

• *катионный белок эозинофилов* (КБЭ/ECP – eosinophils cationic protein);

• *эозинофильный нейротоксин* (ЭН/EDN – eosinophil derived neurotoxin) – обладая рибонуклеазной активностью, может поражать структуры клеток нервной системы;

• *эозинофильную пероксидазу* (ЭПО/EPO – eosinophil peroxidase), токсичную для опухолевых клеток, бактерий, гельминтов и простейших; катализирует окисление различных веществ до перекиси водорода; в присутствии перекиси водорода и галогенидов *in vitro* стимулирует секреторную активность тучных клеток, вызывает их дегрануляцию и высвобождение гистамина, а следовательно, может способствовать развитию воспалительного процесса;

• *гистаминазу*, которая участвует в процессе окислительного дезаминирования гистамина, а также гепарин, фосфолипазу Д, принимающую участие в предупреждении агрегации тромбоцитов путем инактивации фактора активации тромбоцитов, глюкуронидазу и рибонуклеазу, предназначенные для нейтрализации медиаторов воспаления.

Малые гранулы эозинофилов содержат кислую фосфатазу, каталазу, арилсульфатазу В, лейкотриены, чистую субстанцию анафилаксии («медленно реагирующая субстанция анафилаксии»/SRS-A). Многофункциональность эозинофилов обеспечивается наличием в их гранулах не только активных ферментов, но и плазминогена, $ПГЕ_1$ и $ПГЕ_2$, пирогенов, цинка и др. Эозинофилы не содержат лизоцима, лактоферрина и нейтральных протеаз [3–5].

Мембрана эозинофила обладает поверхностными рецепторами к отдельным компонентам комплемента (C1 и C3b), к IL-2, к другим биологически активным веществам и гормонам (гистамину, эстрадиолу, кортикостероидам), к различным хемотаксическим агентам. Экспрессия всех указанных рецепторов чрезвычайно изменчива. С выраженностью экспрессии этих рецепторов тесным образом связана способность эозинофилов выделять медиаторы, содержащиеся в гранулах [6].

Эозинофилы ответственны за выполнение цитотоксической функции, известной как противопаразитарный внеклеточный цитолиз, в «обязанности» которой входит лизис и киллинг бактерий. Известно, что эозинофилы активно участвуют в защитных реакциях при гельминтозах (вызывающих так называемые паразитарные гиперэозинофилии, составляющие 17–25 % всех случаев высокой эозинофилии) [7]. *In vitro* показано, что эозинофилы на многочисленных возбудителей паразитарных инфекций действуют значительно сильнее, чем другие фагоциты. Привлечение эозинофилов к месту инвазии паразита происходит за счет высвобождения тучными клетками и базофилами анафилактического фактора хемотаксиса эозинофилов [8].

В настоящее время известны две субпопуляции эозинофилов, различающиеся по своей плотности: нормальной плотности – нормодансные, и пониженной – гиподансные. Многие авторы считают, что повреждающим действием обладают, главным образом, эозинофилы с низкой плотностью, поскольку их активация происходит в гораздо большей степени [4, 5, 9]. Оосуществление цитолитических механизмов гиподансными эозинофилами обеспечивается наличием на их мембране Fc-рецепторов к иммуноглобулинам (Ig), фракциями комплемента и другими биологически активным веществам, при контакте с которыми происходит высвобождение в повышенном количестве различных веществ, обладающих высокой протеолитической активностью. Известно, что на мембране эозинофила существуют рецепторы к IgE, обнаружены рецепторы и к IgA, предполагается наличие рецепторов и к IgM. Экспрессия этих рецепторов возрастает параллельно увеличению уровня иммуноглобулинов в крови. При опсонизации мишени антителами классов IgG и IgE эозинофилы присоединяются к ним через FceRII-рецепторы и целенаправленно осуществляют функцию внеклеточного

цитолиза. Значимую роль в этом процессе отводят IL-5 [10, 11].

Другие функции эозинофильного лейкоцита неразрывно связаны с участием его в воспалении иммунного и неиммунного генеза. Степень вовлечения эозинофилов в реализацию воспалительного процесса зависит от степени синтеза им воспалительных медиаторов. Известно, что медиаторы эозинофилов в целом усиливают воспалительную реакцию, активируют и привлекают в очаг воспаления лейкоциты, взаимодействуют с эпителиальными клетками [12].

Большинство работ, посвященных роли эозинофилов в развитии воспаления иммунного генеза, касается изучения их роли в возникновении и реализации аллергического воспаления при бронхиальной астме. В патогенезе бронхиальной астмы эозинофилы являются клетками исполнительного элемента, ответственными за основные механизмы патологии астмы. Механизм развития астмы до конца не изучен, однако именно эозинофилам отводится роль активатора данного процесса, считается, что они являются первым и основным инициатором в возникновении бронхиальной астмы, а повреждение дыхательного эпителия эозинофильными медиаторами – главный патогенетический механизм при астме [13–18].

Как уже отмечалось, эозинопоэз в красном костном мозге регулируется IL-5, эотаксином и хемокинами – именно эти факторы могут обусловливать увеличение количества эозинофилов и их мобилизацию и при астме. Последние данные свидетельствуют о том, что IL-5 оказывает большее действие на пролиферацию, созревание и дифференцировку эозинофилов в красном костном мозге, обеспечивает сигнал для выхода эозинофилов из красного костного мозга в кровь, в то время как эотаксин остается местным специфическим хемоаттрактантом для эозинофилов, мобилизующим их после выхода из красного костного мозга и способным привлечь в очаг воспаления. Специфичность эотаксина подтверждается и тем, что не обнаружено никакого его хемотаксического эффекта на макрофаги и нейтрофилы в моделях воспаления в естественных условиях или *in vitro* [19]. Есть данные о том, что усиленный приток эозинофилов в очаг объясняется повышенным уровнем лейкотриенов в дыхательных путях больного бронхиальной астмой [20].

Количество эозинофилов в периферической крови, мокроте и легочных тканях рассматривается сегодня как маркер для определения степени тяжести воспалительной реакции дыхательных путей при бронхиальной астме [21]. По общей клинической оценке установлено, что степень эозинофилии пропорциональна тяжести указанных заболеваний. Так, прослежена связь между эозинофилией и функциональной активностью легкого у пациентов с бронхиальной астмой: функции легкого таких больных зависят от числа циркулирующих эозинофилов. В эксперименте при острой тяжелой астме у пациентов наблюдалось скопление большого количества эозинофилов в подслизистых и внутрипросветных пространствах, в бронхоальвеолярной жидкости, в мокроте [22], а также обнаружено присутствие эозинофилов при биопсии в более глубоких тканях легкого [23].

Выявлена зависимость объема поражения кожи и тяжести заболевания в целом от количества эозинофилов в периферической крови при атопическом дерматите. Оказалось, что при тяжелой форме в периферической крови число эозинофилов с низкой плотностью уменьшается, что объясняется их миграцией в ткани «шокового» органа, где и осуществляется патогенное действие [24].

В лечении пациентов с бронхиальной астмой эозинофилию считают фактором риска, указывающим на ухудшение и обострение заболевания [25], а повреждение тканей, наблюдаемое при этом заболевании (цилиостаз, десквамация эпителиальных клеток слизистых оболочек, утолщение базальных мембран клеток бронхолегочной системы), оказалось аналогичным тому, которое наблюдается в эксперименте при контакте трахеи с протеинами, синтезируемыми гиподансными эозинофилами низкой плотности. С помощью иммунофлюоресцентного метода эозинофильная пероксидаза была обнаружена в бронхиальной ткани при бронхиальной астме, в коже – при рецидивирующей крапивнице и атопическом дерматите. Если ранее приток в воспалительный очаг активированных эозинофилов рассматривался в качестве пассивной реакции, то в настоящее время тканевая эозинофилия предстает активным проявлением, ответственным за некоторые патологические процессы и, в первую очередь, за аллергическое (иммунное) воспаление [26].

Значение эозинофилии при аллергических реакциях особенно демонстративно проявляется при рассмотрении связи эозинофилов с фактором активации тромбоцитов.

Известно, что этот фактор выделяется различными типами клеток, особенно альвеолярными и перитонеальными макрофагами, моноцитами, трмбоцитами, полинуклеарными нейтрофилами. Доказано также, что он высвобождается и эозинофилами. В результате исследований *in vitro* показано, что под влиянием ионофора гиподансные эозинофилы секретируют фактор активации тромбоцитов в гораздо большем количестве, чем нормодансные. Между эозинофилами и фактором активации тромбоцитов существует обратная связь по типу амплификаторной петли. С одной стороны, эозинофилы продуцируют этот фактор, с другой – последний их же и активирует, вследствие чего происходит экскреция активных протеинов. Фактор активации тромбоцитов также может действовать как модулятор эозинофильного ответа на действие таких агонистов, как C5a и FMLP (N-Formylmethionyl-leucyl-phenylalanine). Кроме того, под влиянием Фактора активации тромбоцитов, наряду с другими стимулами, в частности под воздействием ионофора кальция, эозинофилы с низкой плотностью способны синтезировать и высвобождать лейкотриен С, хотя и в небольшом количестве. Фактор активации тромбоцитов обладает наиболее выраженной хемотаксической активностью в отношении эозинофилов, а также способствует их адгезии на эндотелиальных клетках, что было показано в опытах *in vitro*. По-видимому, *in vitro* трансформация эозинофилов с нормальной плотностью в клетки с пониженной плотностью также происходит при участии указанного фактора. Число последних увеличивается в поврежденных тканях. Так, при легочных заболеваниях в плевральной жидкости число эозинофилов с низкой плотностью достигает 80–100 %, в бронхоальвеолярном лаваже – 60 % [27].

Существенным вкладом в изучение роли эозинофилов при бронхиальной астме явились работы по определению морфофункциональных параметров этих клеток в крови и мокроте в динамике заболевания с учетом терапевтических воздействий. С помощью морфометрического анализа определялись площадь клетки, цитоплазмы, ядра, высчитывалось ядерно-цитоплазматическое отношение. Установлено, что в периоде приступов изучаемые показатели изменялись в сторону увеличения по сравнению с контрольными. Под влиянием комплексного лечения отмечалась положительная динамика, но полной нормализации показателей не происходило. При этом наблюдалась корреляционная зависимость между изменениями морфометрических показателей эозинофилов крови и мокроты как до, так и после терапии. Оценивая результаты, авторы [28] делают вывод об усилении эозинопоэза при бронхиальной астме. Однако у пациентов с астмой может быть и нормальное число эозинофилов в крови. Так, анализы биопсии пациентов, которые умерли как asthmaticus, не всегда показывают эозинофилию мокроты и бронхов. При бронхоскопии у больных с астмой не всегда находили эозинофилы в бронхиальной слизистой оболочке [29], и только гистологические исследования подтверждали эозинофилию. Поэтому диагностика тяжести бронхиальной астмы не может полностью основываться на определении лишь количества эозинофилов в мокроте и периферической крови. Есть потребность в оценке различных продуктов эозинофилов, чтобы выявить серологический маркер, специфично соответствующий воспалительной активности дыхательных путей при астме, который будет обладать простотой и дешевизной определения.

На сегодня изучено много потенциальных механизмов, через которые эозинофилы могут оказывать повреждающее действие на бронхолегочные ткани при астме [30]. Эозинофилы – источник цитокинов и интерлейкинов в очаге иммунного воспаления. С их помощью эозинофилы могут оказывать иммунорегуляторное влияние на развитие местного аллергического воспалительного ответа. Кроме того, предполагают, что при хронической астме IL-13 может быть способным к передаче сигналов через путь, который не вовлекает IL-4 Ralpha [31, 32].

Есть данные об увеличенной экспрессии $CD4^+$ IL хемоаттрактанта клетки IL-16 в бронхиальных биопсиях аллергических астматических больных по сравнению с нормальными контрольными группами. Это значит, что эозинофилы являются потенциальными источниками IL-16 у астматических больных [7, 11, 14].

Вернемся к основной мысли нашего обзора о том, что активность любой клетки определяется активностью ряда ее продуктов, так называемых маркеров. Для эозинофилов такие серологические маркеры, необходимые для прогноза оценки ухудшения заболевания, определены не полностью [33].

Результаты исследований роли эозинофилов в организме дают возможность по-новому взглянуть и на их роль в патогенезе

неиммунного воспаления, где они выступают отрицательными модуляторами процесса. Начало воспаления характеризуется дегрануляцией тучных клеток, быстрой и выраженной реакцией с резким повышением проницаемости сосудов, развитием воспалительного отека, миграцией полиморфноядерных лейкоцитов. В тканевой жидкости определяется высокое содержание гистамина, благодаря чему, как полагают, и происходит привлечение в ткани большого количества эозинофилов [34]. С одной стороны, эозинофилы содержат гистаминазу, кининазу, лизофосфолипазу, лизолецитин и могут являться индуктором воспаления [2, 5, 7], с другой – продукты эозинофилов являются нейтрализаторами секрета тучных клеток, в частности, избыточного количества выброшенного активированного гистамина. Это подтверждает флюоресцентный метод Фалька, который выявляет ярко-зеленое свечение гранул эозинофилов и указывает на поглощение эозинофилами гистамина [35]. Кроме того, эозинофилы способны непосредственно фагоцитировать сами гранулы тучных клеток. Также одной из функций эозинофилов, опосредованной $ПГЕ_2$, является ингибирование дегрануляции тучных клеток и, как следствие, прямое подавление высвобождения гистамина. Следовательно, ферменты эозинофилов могут являться регуляторами-модуляторами сосудисто-инфильтративной фазы воспаления путем контроля выработки базофилами и тучными клетками в очаге воспаления гистамина и других биологически активных веществ [12, 36].

Имеются данные об участии эозинофилов в хроническом воспалении, где они продуцируют ферменты, участвующие в образовании веществ, ограничивающих очаг воспаления, способствуют фибринолизу [12, 34, 36]. Так, у пациентов с хроническим воспалением кишечника есть явная инфильтрация эозинофилов в базальной мембране клеток кишечника и в относящемся к слизистой оболочке выпоте. Результаты эндоскопии показали, что особенно высокие уровни эозинофильной пероксидазы были отмечены у больных с неспецифическим язвенным колитом. Это указывает на то, что эозинофилы и их медиаторы могут быть вовлечены в патогенез неспецифического язвенного колита и коррелировать активность болезни.

Таким образом, воспаление является своеобразным как биологическим, так и механическим барьером, с помощью которого обеспечиваются локализация и элиминация флогогена и поврежденной ткани, осуществляется восстановление или возмещение тканевого дефекта. Эозинофилы наряду с другими лейкоцитами принимают в этом процессе непосредственное участие благодаря своей токсической и эффекторной активности, которая проявляется содержащимися или вновь образующимися в этой клетке биологически активными веществами. С одной стороны эозинофильный лейкоцит является противовоспалительным модулятором, регуляторной клеткой, играющей положительную роль, с другой – продуцируя большой набор ферментов, может самостоятельно осуществлять модуляцию течения воспалительного процесса, то есть быть эффекторным механизмом воспалительных явлений в целом.

Литература

1. *Альперн Д.Е.* Воспаление (Вопросы патогенеза) / Д.Е. Альперн / М.: Медгиз,1959. – 286 с.

2. *Клименко Н.А.* О единстве повреждения и защиты в воспалении / Н.А. Клименко // Врачебная практика. – 1998. – № 6. – С. 4–8.

3. *Gleich G.* The eosinophilic leukocyte: structure and function / G. Gleich, C.R. Adolphson // Adv. Immunol. – 1986. – Vol. 39. – P. 177–253.

4. The eosinophil / P. Venge, J. Godard, M. Bousquet, et al. // Adv. Clin. Allergol. Immunol. – 1992. – Vol. 7. – P. 175–184.

5. *Randa I.* Interaction of eosinophil cationic proteins with synthetic lipid bilayers: mechanisms for toxicity / I. Randa, G.J. Abu-Ghazaleh, G. Franklyn // J. Immunol. – 2004. – Vol. 89, № 1. Pt. 2. – P. 288.

6. *Venge P.* Eosinophil proteins. Eosinophil granule proteins as markers of eosinophil activity in vivo / P. Venge // Respir. Med. – 2001. – Vol. 94, № 10. – P. 1016–1017.

7. Eosinophils preserve parasitic nematode larvae by regulating local immunity/ N.G. Gebreselassie, A.R. Moorhead, V. Fabre, et al. // J. Immunol. – 2012. – Vol. 188 (1). – P. 417–425.

8. *Galli S.J.* Mast cells in the development of adaptive immune responses / S.J. Galli, S. Nakae, M. Tsai // Natur. Immunol. – 2005. – Vol. 6. Pt. 2. – P. 135–142.

9. *Fukuda T.* Heterogeneity of human eosinophils / T. Fukuda, G.J. Gleich // J. Clin. Immunol. – 1989. – Vol. 83. – P. 369–373.

10. Mature human eosinophils express functional Notch ligands mediating eosinophil autocrine regulation / A.L. Radke, L.E. Reynolds, R.C. Melo, et al. // Blood. – 2009. – Vol. 113, № 13. – P. 3092–3101.

11. Eosinophils: singularly destructive effector cells or purveyors of immunoregulation / E.A. Jacobsen, A.G. Taranova, N.A. Lee, J.J. Lee // J. Allergy Clin. Immunol. – 2007. – Vol. 119, № 6. – P. 1313–1320.

12. *Scott I.* Molecular mechanisms and dynamics of leukocyte recruitment during inflammation / I. Scott, S. Chad, E. Green // Ann. Rev. Biomed. Engineer. – 2005. – Vol. 7 – P. 151–185.

13. *Lacy P.* Immune effector functions of eosinophils in allergic airway inflammation / P. Lacy, R. Moqbel // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. – 2001. – Vol. 1, № 1. – P. 79–84.

14. The expanding role(s) of eosinophils in health and disease / E.A. Jacobsen, R.A. Helmers, J.J. Lee, N.A. Lee // J. Blood. – 2012. – Vol. 120, № 19. – P. 143–151.

15. *Fulkerson P.C.* Targeting eosinophils in allergy, inflammation and beyond / P.C. Fulkerson, M.E. Rothenberg // Nature Reviews Drug Discovery. – 2013. – Vol. 12. – P. 117–129.

16. *Hogan S.P.* Eosinophils: Biological properties and role in health and disease / S.P. Hogan, H.F. Rosenberg, R. Moqbel, et al. // Clinical & Experimental Allergy. – 2008. – Vol. 38, Iss. 5. – P. 701–867.

17. *Moscato G.* Clinical and inflammatory features of occupational asthma caused by persulphate salts in comparison with asthma associated with occupational rhinitis / G. Moscato // Allergy. – 2010. – Iss. 6. – P. 327–338.

18. *Wardlaw A.J.* Eosinophil trafficking in asthma / A.J. Wardlaw // Clin. Med. – 2010. – Vol. 1, № 3. – P. 214–218.

19. Co-expression of IL-5 and eotaxin-2 in mice creates an eosinophil-dependent model of respiratory inflammation with characteristics of severe asthma / S.I. Ochkur, E.A. Jacobsen, C.A. Protheroe, et al. // J. Immunol. – 2007. – Vol. 178, № 12 – P. 7879–7889.

20. Eosinophil influx into the airways in patients with exercise-induced asthma / S. Kivity, A. Argaman, A. Onn, et al. // Respir. Med. – 2000. – Vol. 94, № 12. – P. 1200–1205.

21. *Walsh E.R.* The role of eosinophils in allergic airway inflammation / E.R. Walsh, K. Stokes, A. August // Discov. Med. – 2010. – Vol. 9, № 47. – P. 357–362.

22. *Adamko D.* Mechanisms of eosinophil recruitment and activation / D. Adamko, P. Lacy, R. Moqbel // Current Allergy and Asthma Reports. – 2002. – Vol. 2. – P. 107–116.

23. Quantitation of mast cells and eosinophils in the bronchial mucosa of symptomatic atopic asthmatics and healthy control subjects using immunohistochemistry / R. Djukanovic, J.W. Wilson, K.M. Britten, et al. // Am. Rev. Respir. Dis. – 1990. – Vol. 142. – P. 863–871.

24. *Men'shikov A.A.* Populyacionnaya harakteristika eozinofil'nyh granulocitov u bol'nyh atopicheskim dermatitom / A.A. Men'shikov, D.C. Popova, E.Yu. Nosko // Akt. Vopr. dermatologii. – 1993. – P. 35–40.

25. *Janson C.* Blood eosinophil count as risk factor for relapse in acute asthma / C. Janson, M. Herala // Respiratory medicine. – 1992. – Vol. 86, № 2. – P. 101–104.

26. *Mitra S.N.* Role of eosinophil peroxidase in the origins of protein oxidation in asthma / S.N. Mitra, A. Slungaard, S.L. Hazen // Redox. Rep. – 2000. – Vol. 5, № 4. – P. 215–224.

27. Mouse and human eosinophils degranulate in response to platelet-activating factor (PAF) and LysoPAF via a PAF-receptor–independent mechanism: Evidence for a novel receptor / D.D. Kimberly, C.M. Percopo, Z. Xie, et al. // J. Immunol. – 2010. – Vol. 184, № 11. – P. 6327–6334.

28. Морфометрические характеристики эозинофилов крови и мокроты у больных бронхиальной астмой / Э.Х. Анаев, М.В. Самсонова, А.Л. Черняев, А.Г. Чучалин // Терап. архив. – 1997. – № 3. – С. 23–25.

29. *Bruijnzeel P.L.* Contribution of eosinophil-derived mediators in asthma / P.L. Bruijnzeel // Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. – 1989. – Vol. 90, Suppl 1. – P. 57–63.

30. *Coyle A.J.* The role of ICOS and other costimulatory molecules in allergy and asthma / A.J. Coyle, J.C. Gutierrez-Ramos // Springer Semin. Immunopathol. – 2004. – Vol. 1. – P. 147–158.

31. *Garry M.W.* Antagonism of cytokine-induced eosinophil accumulation in asthma / M.W. Garry // Frontiers in pharmacology. – 2012. – Vol. 3, № 1. – P. 1–5.

32. Role of interleukin-13 in eosinophil accumulation and airway remodelling in a mouse model of chronic asthma / R.K. Kumar, C. Herbert, M. Yang, et al. // Clin. Exp. Allergy. – 2002. – Vol. 32, № 7. – P. 1104–1111.

33. *Sorkness C.* Evaluation of serum eosinophil cationic protein as a predictive marker for asthma exacerbation in patients with persistent disease / C. Sorkness, K. McGill, W.W. Busse // Clin. Exp. Allergy. – 2002. – Vol. 32, № 9. – P. 1355–1359.

34. *Шутова Н.А.* Роль эозинофильных маркеров в патогенезе острого неиммунного воспаления / Н.А. Шутова // Медицина сьогодні і завтра. – 2014. – № 1. – С. 61–64.

35. *Москалева Н.С.* Практическое руководство по молекулярной спектроскопии / Н.С. Москалева, Т.К. Фальк. – СПб.: Техносфера, 1995. – 194 с.

36. *Шутова Н.А.* Значение цитохимического метода определения функциональной активности эозинофилов при воспалении / Н.А. Шутова, М.А. Кучерявченко, И.А. Сулхдост // Научн. ведомости Белгородск. гос. ун-та. – Серия Медицина. Фармация. – 2014. – № 11-1 (182). – Вып. 26/1. – С. 151–156.

Н.А. Шутова, О.В. Ніколаєва

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА РОЛЬ ЕОЗИНОФІЛЬНОГО ГРАНУЛОЦИТУ В ЗАПАЛЬНОМУ ПРОЦЕСІ РІЗНОГО ГЕНЕЗУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

В огляді узагальнені та розширені вже наявні уявлення про структуру та функції еозинофільного гранулоциту. Ці дані не тільки підкреслюють важливу виконавчу функцію еозинофілів, що вказує на участь їх у пошкодженні тканин, а також надають уяву про еозинофіл, як про ефекторну клітину, яка приймає активну участь в реалізації загальних патогенетичних механізмів імунного та неімунного запалення.

Ключові слова: *еозинофільний гранулоцит, алергія, неімунне запалення.*

N.A. Shutova, O.V. Nikolayeva

MODERN LOOK TO ROLE OF EOSINOPHILIC GRANULOCYTY IN INFLAMMATORY PROCESS OF DIFFERENT GENESIS (REVIEW OF LITERATURE)

The aim of review is to generalize and extend already about structure and functions of eosinophilic granulocyte. The data presented in a review not only underline the important executive role of eosinophils, indicative on participating of eosinophils in the damage of fabric, and also give an idea about eosinophils like an effector cell, accepting active voice in realization of basic pathogenetic mechanisms of immune and nonimmune inflammation.

Key words: *eosinophilic granulocytes, allergy, nonimmune inflammation.*

Поступила 07.04.16

УДК 616.517:[616.43-018.8+616-097+616.839]]-08-035

Аббуд Аймен

Запорожский государственный медицинский университет

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ МУЖЧИН И ЖЕНЩИН С УЧЕТОМ СОСТОЯНИЯ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ И ИММУННОЙ СИСТЕМ, ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ

Из 80 больных псориазом у 40 мужчин предшествовали заболеванию и рецидивам различные инфекционные факторы, у 40 женщин – психоэмоциональные факторы. При тестировании отмечены тревожно-депрессивное состояние и снижение качества жизни, особенно у женщин. У них также отмечен дисбаланс вегетативной нервной системы с преобладанием симпатического влияния, рост уровня кортизола и АКТГ, снижение ТТГ. В то же время у мужчин отмечен рост уровня ФНО-α, $CD16^+$, $CD19^+$, $CD25^+$, $CD95^+$, снижение $CD3^+$ за счет $CD4^+$, а также индекса $CD4^+/CD8^+$. Больным псориазом мужчинам дополнительно к традиционной терапии рекомендовали антибиотики, иммуномодуляторы, витамин С, итраконазол, женщинам – тиотриазолин, миасер, атаракс, температурно-миографический тренинг с использованием программно-аппаратного комплекса «Бослаб профессиональный Плюс». Отмечены благоприятные ближайшие и отдаленные клинико-лабораторные результаты дифференцированного лечения больных мужчин и женщин по предложенной нами методике.

Ключевые слова: *псориаз, гормоны, иммунитет, лечение, вегетативная нервная система.*

Псориаз является одним из наиболее распространенных дерматозов. Он регистрируется у 1,5–4,6 % населения планеты и составляет до 12–15 % от общего количества всех дерматозов [1–3]. Это хроническое рецидивирующее заболевание мультифакторной природы, которое характеризуется высыпаниями на коже дермоэпидермальных папул с характерным шелушением [4, 5]. В основе развития папулы лежит нарушение пролиферации и дифференциации кератиноцитов, развивающееся одновременно с усилением процессов ангиогенеза, инфильтрацией эпидермиса и дермы мононуклеарными клетками [6, 7].

В настоящее время продолжается изучение патогенетических механизмов развития псориаза [8, 9]. Установлен системный характер нарушений у больных псориазом в психической, вегетативной, эндокринной, иммунной и других сферах организма [10, 11]. Однако отдельные звенья патогенеза изучены недостаточно, отсутствуют эффективные и стойкие методы лечения, что является предпосылкой дальнейших исследований [12, 13].

Подходы к лечению псориаза довольно разнообразные, что обусловлено наличием наследственной предрасположенности, особенностями клинических проявлений, типом и стадией заболевания, сопутствующей патологией органов и систем, наличием очагов хронической инфекции, разнонаправленностью иммунных нарушений, предшествующей терапией и т. п. [14, 15].

Согласно статистическим данным, уровень заболеваемости псориазом мужчин и женщин одинаковый, поэтому терапия проводится, как правило, равнозначно, без учета пола [16, 17]. Известно, что структура соматической патологии у представителей различного пола неоднозначна, что не может не отразиться на особенностях иммунного ответа, гормонального статуса, некоторых метаболических процессов и, естественно, на характере течения псориаза. Однако исследований в данном направлении немного, особенно что касается дифференцированной терапии больных псориазом.

Цель работы – оптимизация комплексной дифференцированной терапии больных псо-

© *Аббуд Аймен, 2016*

риазом мужчин и женщин с клинико-лабораторной оценкой ее эффективности.

Материал и методы. Клинически обследовано 80 больных псориазом (40 мужчин и 40 женщин) в возрасте 19–52 года, которые находились на стационарном лечении в кожных отделениях ОКВД г. Запорожья. При изучении анамнестических данных обращали внимание на факторы, предшествующие возникновению дерматоза и его обострений.

Результаты. Исследование показало, что у 72 % больных женщин заболеванию предшествовали различные психоэмоциональные факторы (болезни и смерть близких, нервные стрессы, разводы, перегрузки на работе, ненормальная обстановка в семье и др.). У 68 % больных мужчин заболеванию предшествовали различные инфекционные факторы (грипп, ОРЗ, ангина, фронтит, гайморит, мочеполовые инфекции, холецистит, фурункулез, грибные и вирусные инфекции и др.). У 46 % больных эти факторы комбинировались (как психоэмоциональные, нервные, стрессовые, так и инфекционные). У отдельных больных не удалось установить предшествующих факторов.

Наследственные факторы (псориаз у родителей, братьев, сестер и других родственников) отмечены у 16 из 80 больных, одинаково часто у мужчин и женщин.

Большинство больных (78 %) страдали псориазом больше 1 года, 7 % – более 10 лет. Заболевание чаще возникало в возрасте 11–30 лет, реже – после 40 лет. Осенне-зимний псориаз отмечен у 75 % больных, весенне-летний – у 15 % и недифференцированный – у 10 %. Прогрессирующая стадия установлена у 58 больных, стационарная – у 16, регрессирующая – у 6. Псориаз протекал типично у 70 больных, экссудативная форма диагностирована у 6, артропатическая – у 4.

Шестьдесят пять больных из 80 указывали на перенесенные в прошлом инфекционные заболевания, апендэктомию, тонзиллэктомию, тяжелые травмы, ранения, грыжесечение и др.

Сопутствующие заболевания выявлены у 58 из 80 больных псориазом: у женщин – невротические реакции, миокардиодистрофия, ревматизм, холецистит, гиперплазия щитовидной железы, сахарный диабет, гипертоническая болезнь и др.; у мужчин – хронический бронхит и бронхиальная астма, гастрит и язвенная болезнь, сахарный диабет, хронический алкоголизм, гипертоническая болезнь, фурункулез, радикулит.

Бессонница, раздражительность, повышенная возбудимость наблюдались у 30 % больных, вегетативные расстройства – у 16 %, главным образом у женщин, больных псориазом.

Дифференцированная комплексная терапия мужчин и женщин, больных псориазом, была обоснована анамнестическими данными, клиническими проявлениями дерматоза, данными изучения психоэмоционального статуса и вегетативной регуляции (данные специальных опросников, исследования с помощью программно-аппаратного комплекса «Cardiolab», мониторинга артериального давления в течение суток), а также иммунного статуса (количественный состав популяций и субпопуляций лимфоцитов крови, цитокинов – ФНО-α), эндокринного фона (уровень ТТГ, АКТГ, кортизола).

Проведен анализ данных тестирования больных по дерматологическому индексу качества жизни и по шкале Цунга (скрининговая оценка уровня тревоги и депрессии – чувство душевной опустошенности, расстройства настроения, общие соматические и специфические соматические симптомы, психомоторные нарушения, суицидальные мысли и раздражительность, нерешительность). Было установлено, что у большинства больных на фоне плохого настроения наблюдались тревожно-депрессивные тенденции и снижение качества жизни. Проведенное тестирование показало, что дерматологический индекс качества жизни составил (18,0±1,87) балла у женщин и (11,9±0,72) балла у мужчин. У женщин наблюдалась более выраженная обеспокоенность состоянием здоровья и пессимистическая оценка своего состояния по сравнению с мужчинами. При оценке состояния депрессии выявлены разные уровни выраженности тревожно-депрессивных расстройств, которые имели место у 86 % пациентов, как мужчин, так и женщин. По шкале Цунга у 65,5 % больных выявлен средний уровень тревожности, у 18,5 % – высокий уровень, у других наблюдалась легкая депрессия ситуативного или невротического генеза. При этом больные отмечали жалобы психосоматического характера: общую слабость, внутреннее напряжение, отсутствие чувства отдыха и др.

Таким образом, женщинам необходимо назначить коррекцию выявленных психоэмо-

циональных нарушений с использованием техники биологического управления, в основе которых лежат принципы биологической обратной связи, направленной на развитие и усовершенствование механизмов саморегуляции физиологических функций при разных патологических состояниях.

Для исследования вариабельности сердечного ритма (ВСР) с помощью системы компьютерной кардиографии «CardioLab» комплектации НТЦ «ХАИ-Медиком» (г. Харьков) были сформированы три группы: контрольная (n=20) –практически здоровые лица; 1-я (опытная) (n=40) – больные псориазом женщины, и 2-я (опытная) (n=40) – больные псориазом мужчины.

Как видно из табл. 1, показатель SDNN был достоверно ниже у больных псориазом обеих групп в сравнении со здоровыми, что свидетельствует об увеличении симпатической регуляции, которая угнетает активность автономного контура.

В отличие от пациентов контрольной группы у больных 1-й и 2-й опытных групп наблюдались нарушения центральных механизмов регуляции ВСР с дисбалансом ВНС. При этом у больных псориазом мужчин показатели характеризовались увеличением тонуса симпатической нервной системы со снижением мощности высокочастотного компонента спектра (HF) и увеличением индекса напряжения. У больных псориазом женщин были выявлены более глубокие нарушения ВСР и, кроме снижения тонуса парасимпатического отдела ВНС, наблюдалось увеличение тонуса симпатической нервной системы, что отражает комбинированные нарушения центральных механизмов регуляции сердечного ритма (увеличение ИН и снижение ВР). У больных также отмечались ослабление связей между центральным и автономным контурами управления сердечным ритмом, снижение активности подкорковых нервных центров и несоответствие активности процессов регуляции уровня функционирования систем кровообращения, о чем свидетельствует снижение высокочастотного (HF) и низкочастотного(LF) составляющих спектра.

Таким образом, псориаз вызывает нарушение центральных механизмов регуляции сердечного ритма с дисбалансом вегетативной нервной системы в сторону преобладания симпатических влияний, которые более выражены у больных псориазом женщин.

Таблица 1. Показатели ВСР у больных псориазом

Показатель	Контрольная группа	Больные псориазом мужчины	Больные псориазом женщины
СКВ (SDNN), мс	57,19±21,32	43,61±17,92*	33,91±12,61*
RMSSD, мс	53,47±13,02	44,13±2,13*	35,31±13,14*
ВР, мс	282,62±80,41	218,83±69,45*	187,35±56,41*
Мода, мс	792,71±78,28	822,14±174,41*	806,81±151,93*
Амо, %	39,10±11,08	50,21±12,89*	56,71±15,15*
ИВР	156,89±109,5	254,45±142,56*	342,32±175,38*
ИН	105,81±89,36	175,95±126,08*	225,85±138,62*
ИЦ	0,41±0,13	0,80±0,55*	0,66±0,33*
ПАРС	2,78±1,65	1,62±1,43	2,44±1,30
ИАП	1,62±0,84	2,13±1,18	2,47±1,68
LF/HF	0,63±0,35	1,067±0,67*	0,89±0,36
VLF, мс^2	789,55±568,09	475,61±380,77	319,05±333,79*
LF, мс^2	688,18±471,55	434,61±411,54	219,35±161,23*,**
HF, мс^2	1389,49±1187,41	634,41±870,56*	298,19±214,09*

Примечание. p<0,05; * разница достоверна по сравнению со здоровыми; ** разница достоверна между группами больных псориазом.

При изучении стрессорных гормонов у 80 больных псориазом было установлено статистически достоверное по сравнению с практически здоровыми увеличение уровня кортизола до (790,3±75,1) нмоль/л у женщин и (713,1±83,6) нмоль/л у мужчин при норме соответственно (392,8±41,5) и (407,8±49,9) нмоль/л, увеличение уровня АКТГ до (63,7±28,4) нг/мл у женщин и (58,2±26,3) нг/мл у мужчин при норме соответственно (14,7±1,8) и (16,3±2,1) нг/моль, а также снижение ТТГ. Обращает на себя внимание более существенное нарушение

уровня гормонов у больных псориазом женщин по сравнению с мужчинами.

Изучение иммунного статуса показало резкое возрастание уровня ФНО-α (в 7,5 раз у мужчин и в 4,2 раза у женщин). Также было отмечено значимое снижение $CD3^+$ за счет $CD4^+$, повышение $CD16^+$ как у мужчин, так и у женщин, но наиболее показательно у мужчин (табл. 2). В то же время $CD19^+$, $CD25^+$ и $CD95^+$ были значимо выше только у мужчин при нормальном уровне их у женщин при сравнении с практически здоровыми лицами. Обращало на себя внимание резкое снижение индекса $CD4^+/CD8^+$ до 1,21±0,12 у мужчин и до 1,39±0,007 у женщин (у здоровых 1,78±0,05).

Таблица 2. Основные популяции и субпопуляции лимфоцитов крови исследуемых больных псориазом

Иммунологический показатель	Группа контроля: здоровые люди (n=20)	Больные псориазом мужчины (n=40)	Больные псориазом женщины (n=40)
$CD3^+$			
%	51,4±1,12	32,86±1,8*	41,12±1,13* **
10^9/л	0,84±0,02	0,47±0,03*	0,57±0,02* **
$CD4^+$			
%	38,28±0,28	24,64±0,91*	30,84±0,22* **
10^9/л	0,55±0,01	0,38±0,02*	0,48±0,02* **
$CD8^+$			
%	21,38±0,26	20,1±1,6	24,84±2,34
10^9/л	0,31±0,01	0,3±0,01	0,36±0,01
$CD16^+$			
%	16,24±1,72	19,43±1,84*	18,62±0,92*
10^9/л	0,22±0,03	0,29±0,03	0,22±0,01
$CD19^+$			
%	19,64±0,31	25,12±1,98*	20,54±1,72
10^9/л	0,31±0,01	0,36±0,04	0,33±0,03
$CD25^+$			
%	17,13±1,48	29,1±2,64*	20,14±2,10**
10^9/л	0,27±0,02	0,47±0,05*	0,33±0,03**
$CD95^+$			
%	17,63±1,10	25,42±1,02*	16,21±1,43**
10^9/л	0,28±0,02	0,39±0,02*	0,23±0,01**
$CD4^+/CD8^+$	1,78±0,05	1,21±0,12*	1,39±0,07* **

Примечание. $p<0,05$; * по сравнению с группой контроля; ** достверность различий показателей в основной группе у мужчин и женщин.

По результатам проведенных предварительных исследований пациенты были разделены на три группы:

• первая (сравнения) группа, состояла из 20 пациентов, получавших традиционную терапию: внутривенно капельно реосорбилакт по 400,0 мл (медленно) № 4–5 или реамбирин по 400,0 мл № 4–5; гепарин подкожно 1000 (1 мг), утром ежедневно, № 5–10; витамин В12 по 500 мкг в/м 1 раз в сутки, через день, 20 дней; аевит – 1 к. х 2 раза в день, 1 месяц; дарсил или карсил 1 к. х 3 раза в день, 1 месяц; по показаниям – глюкокортикоиды или цитостатики, мочегонные препараты, наружно: молескин С;

• вторая (основная) группа, 30 больных псориазом мужчин, получавших дополнительно к традиционной терапии антибиотики (азитромицин по 300 мл 1 раз в день, через день № 6), иммуномодуляторы (амиксинIC, по 1 т. 2 дня подряд, а потом по 1 т. через день, № 10), при необходимости итраконазол по 1 к. х 2 раза в день, 15 дней, затем пульс-терапия, 1 месяц, аскорбиновая кислота до 2,0 г в сутки, 1 месяц.

• третья (основная) группа, 30 больных псориазом женщин, получавших дополнительно к традиционной терапии тиотриазолин по 1 т х 2 раза в день, 20 дней, миасер по 1/4 т. вечером, 1 месяц, атаракс по 1т. х 2 раза в день, 1,5 месяца, а также температурно-миографический тренинг на аппарате «Бослаб профессиональный Плюс».

Для женщин необходимым является назначение коррекции выявленных пси-

хоэмоциональных нарушений с использованием техники биологического управления. Существует расхожее мнение о том, что вид биоуправления мало влияет на эффективность терапии, и достаточно полученной информации только по одному параметру, чтобы судить о деятельности всей нейровегетативной сферы человека, однако с целью коррекции психоэмоционального состояния пациентов, страдающих псориазом, нами был выбран релаксационный температурно-миографичный тренинг.

Психофизиологическое обследование и курс релаксационных температурно-миографичных тренингов проводились при участии психоневролога с помощью программно-аппаратного комплекса «Бослаб профессиональный Плюс» (комплектация Института молекулярной биологии и биофизики СО РАМ, г. Новосибирск, РФ). Диагностическое психофизиологическое обследование проводилось до и после курса биоуправления. Все мероприятия немедикаментозной коррекции проводились в специально оборудованном помещении.

Сеансы продолжительностью от 15 до 20 минут проводились 5 раз в неделю. Курс состоял из 10 сеансов. Температурно-миографический тренинг проходил в положении больного лежа с закрытыми глазами, электрод располагался на фронтальной мышце, а температурный датчик находился на указательном пальце. Пассивный электрод прикреплялся к мочке уха.

Стратегии тренинга: концентрация на приятных ощущениях, создание положительных образов, погружение в аутогенное состояние и «свободный» метод, с помощью которого пациенту предлагалось экспериментировать и свободно менять методики для достижения обратной связи, в качестве которого использовался звуковой сигнал.

В каждой группе больных распределяли адекватно возрасту, длительности заболевания, клинической форме и осложнениям.

Проанализированы ближайшие и отдаленные результаты лечения больных псориазом во всех группах. Переносимость лечения была удовлетворительной. Ни у одного больного не отмечалось нарушений общего состояния, обострения заболевания или появления осложнений. По результатам мониторинга общеклинических анализов не выявлены изменения в моче и формуле крови в процессе лечения.

Полная ремиссия в конце курса лечения достигнута у 6 из 20 пациентов группы сравнения, значительное улучшение – у 8 из 20, улучшение – у 6. В то же время у больных 2-й группы, состоящей из мужчин, которые дополнительно получали рекомендованные нами препараты, полная клиническая ремиссия зарегистрирована у 16 из 30 пациентов, значительное улучшение – у 11 из 30, улучшение – у 3 из 30, а в группе больных псориазом женщин соответственно у 17 из 30, у 11 из 30 и у 2 из 30.

Клинически у больных, которые получали комплексную терапию, значительно улучшилось общее состояние, психоэмоциональный статус, нормализовалось артериальное давление, быстрее регрессировали элементы сыпи, уменьшилось значение PASI по сравнению с больными группы сравнения. Так, индекс PASI с учетом степени гиперемии, инфильтрации, шелушения и площади поражения составлял до лечения 21,4±1,72. После лечения индекс PASI уменьшался у больных группы сравнения до 18,2±1,21, а у больных двух основных групп, получавших дополнительно рекомендованное нами лечение, до 14,1±1,1 и 13,8±0,86 соответственно.

Происходила существенная перестройка в основной группе у больных псориазом в эндокринной и вегетативной системах. Так, отмечены положительные сдвиги данных опросников, показателей вегетативной нервной системы, что отражает ослабление активности механизмов стресса и заметное улучшение активности антистрессовой системы. При изучении гормонального антистрессового фона в отличие от группы сравнения наблюдался рост ТТГ, снижение уровня кортизола и АКТГ у больных опытной группы, особенно у больных псориазом женщин.

В отличие от больных группы сравнения, получавших традиционную терапию, у болных опытных групп, преимущественно мужчин, отмечались благоприятные сдвиги в иммунном статусе. Так, снижался уровень ФНО-α почти в два раза, повышался $CD3^+$ и $CD4^+$, снижался $CD16^+$, а только у мужчин снижался уровень $CD19^+$, $CD25^+$ и $CD95^+$. У больных опытной группы повышался индекс CD4+/CD8+, более показательно у мужчин.

Выраженные различия в группах сравнения отмечены в развитии рецидивов при анализе отдаленных результатов лечения. Так, ремиссия менее 1 года отмечена у 10 из

20 больных группы сравнения и только у 2 из 60 больных основной группы, получавших рекомендованные нами препараты. Ремиссия до двух лет отмечена у 35 из 60 больных основной группы и у 7 из 20 больных группы сравнения. Ремиссия более двух лет отмечена у 23 из 60 больных основной группы и у 3 из 20 больных группы сравнения.

Ежегодные рецидивы зарегистрированы у 12 из 20 больных группы сравнения и у 17 из 60 больных основной группы; в течение 1–2 лет – 6 из 20 и 32 из 60, 2–3 года – 2 из 20 и 11 из 60.

Выводы

Разработана методика гендерных особенностей в подходе к дифференцированной комплексной терапии больных псориазом на основании сравнительного изучения данных анамнеза, сопутствующих заболеваний, определения уровня стрессовых гормонов, иммунного статуса, а также психоэмоциональной сферы пациентов, уровня вегетативной регуляции. Это позволило обосновать и рекомендовать к применению комплекс патогенетических средств дифференцированно больным мужчинам и женщинам дополнительно к базовой терапии. Оценка ближайших и отдаленных результатов лечения дала возможность убедительно доказать высокую эффективность терапии, а также положительную динамику проведенных лабораторных и инструментальных методов исследования.

Литература

1. Клиническая дерматовенерология / под ред. Ю.К. Скрипника, Ю.С. Бутова. Ч. II. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 212–233.

2. *Oliveira Mde. F.* Psoriasis: classical and emerging comorbidities // Mde. F. Oliveira, Bde. O. Rocha, G.V. Duarte // An Bras. Dermatol. – 2015. – Vol. 90 (1). – P. 9–20.

3. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis / C.J. Espinoza Herminder et al. // Gac. Med. Mex. – 2014. Vol. 150 (4). – P. 311 – 316.

4. *Куц Л.В.* Современные аспекты патогенеза псориаза / Л.В. Куц // Запорожский медицинский журнал. – 2011. – Т. 13, № 5. – С. 29–32.

5. *Пинсон И.Я.* К вопросу о патогенезе псориаза / И.Я. Пинсон // Рос. журнал кожных и венерических болезней. – 2006. – № 2. – С. 29–32.

6. *Griffiths C.E.* Pathogenesis and clinical features of psoriasis / C.E. Griffiths, J.W. Barfeer // Lancet. – 2007. – Vol. 370. – P. 263–271.

7. *Westle F.O.* Psoriasis / F.O. Westle // CurrDirAntiimmun. – 2008. – Vol. 10. – P. 65–75.

8. Иммунные механизмы псориаза. Новые стратегии биологической терапии / А.А. Кубанова, А.А. Кубанов, Дж.Ф. Николас и др. // Вестник дерматологии и венерологии. – 2010. – № 1. – С. 35–43.

9. *Lima E.A.* Reviewing concepts in the immunopathogenesis of psoriasis / E.A. Lima, M.A. Lima // An. Bras. Dermatol. – 2011. – Vol. 86 (6). – P. 1151–1158.

10. Demographics and disease characteristics of patients with psoriasis enrolled in the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register / I.G. Isfeandar, D.M. Ashcroft, R.B.Warren et al. // Brit. V. Dermatol. – 2015. – Vol. 173 (2). – P. 510.

11. Epidemiology of psoriasis and palmoplantarpustulosis a nationwide study using the Japanese national claims database / K. Kubota, G. Kamijima, T. Sato et al. // An. Bras. Dermatol. – 2015. – Vol. 5 (1). – P. 450.

12. *Даниелян Э.Е.* Иммунологические сдвиги у больных псориазом Э.Е. Даниелян, А.А. Куоян // Клин.дерматология и венерология. – 2006. – № 3. – С. 51–53.

13. *Nockowski P.* Nozel approach to psoriasis / P. Nockowski, W. Baran // Terapia. – 2005. – Vol. 3. – P. 20–24.

14. *Силина Л.В.* Изменения содержания адаптивных гормонов и опиоидных пептидов под влиянием даларгина у больных псориазом // Рос. журнал кожных и венерических болезней. – 2003. – № 1. – С. 41–44.

15. Анализ международного опыта изучения коморбидности псориаза и метаболического синдрома / С.Г. Ткаченко, А.Н. Беловол, В.Б. Кондрашова и др. // Укр. журнал дерматол., венерол., косметол. – 2011. – № 2 (41). – С. 29–36.

16. *Wu S.* Alcohol intake and riste of incident psoriatic acthritis in women / S. Wu, E. Cho // J. Rheumatol. – 2015. – Vol. 42 (5). – P. 35–40.

17. *Dommach O.I.* Risk of depression in women with psoriasis a cohort study / E.D. Dommasch, O.I. Okereke // Br. J. Dermatol. – 2015. – 173 (4). – P. 975–980.

Аббуд Аймен

ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ КОМПЛЕКСНИЙ ПІДХІД ДО ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ПСОРІАЗ ЧОЛОВІКІВ ТА ЖІНОК З УРАХУВАННЯМ СТАНУ НЕЙРОЕНДОКРИННОЇ І ІМУННОЇ СИСТЕМ, ВЕГЕТАТИВНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ

З 80 хворих на псоріаз у 40 чоловіків передували захворюванню та рецидивам різні інфекційні фактори, у 40 жінок – психоемоційні фактори. При тестуванні зазначено тривожно-депресивний стан і зниження якості життя, особливо у жінок. У них також відзначено дисбаланс вегетативної нервової системи з переважанням симпатичного впливу, зростання рівня кортизолу та АКТГ, зниження ТТГ. У той же час у чоловіків відмічено зростання рівня ФНП-α, $CD16^+$, $CD19^+$, $CD25^+$, $CD95^+$, зниження $CD3^+$ за рахунок $CD4^+$, а також індексу $CD4^+/CD8^+$. Хворим на псоріаз чоловікам додатково до традиційної терапії рекомендовано антибіотики, імуномодулятори, вітамін С, ітраконазол, жінкам – тіотриазолін, міасер, атаракс, температурно-міографічний тренінг з використанням програмно-апаратного комплексу «Бослаб професійний Плюс». Відзначені сприятливі найближчі та віддалені клініко-лабораторні результати диференційованого лікування хворих чоловіків і жінок за запропонованою нами методикою.

Ключові слова: *псоріаз, гормони, імунітет, лікування, вегетативна нервова система.*

Abbud Aymen

DIFFERENTIATED COMPREHENSIVE APPROACH TO THE TREATMENT OF PATIENTS WITH PSORIASIS OF MEN AND WOMEN, TAKING INTO ACCOUNT THE STATE OF THE NEUROENDOCRINE AND IMMUNE SYSTEMS, AUTONOMIC REGULATION

Of the 80 patients with psoriasis in 40 men preceded the disease relapses and various infectious factors in 40 women – psycho-emotional factors. When testing marked anxiety and depression and decreased quality of life, especially in women. They also noted an imbalance of the autonomic nervous system with a predominance of sympathetic influences the growth of levels of cortisol and ACTH, TSH reduction. At the same time men marked increase in the level of TNF-α, $CD16^+$, $CD19^+$, $CD25^+$, $CD95^+$, $CD3^+$ reduction by $CD4^+$, as well as the index of $CD4^+/CD8^+$. Patients with psoriasis men in addition to conventional therapy recommended antibiotics, immunomodulators, vitamin C, itraconazole, women tiotriozalin, miaser, atarax, temperature-myographic training using hardware and software complex «BOSLAB Professional Plus». Noted the favorable short- and long-term clinical and laboratory findings of differential treatment of men and women of our proposed method.

Key words: *psoriasis, hormones, immunity, treatment, vegetative nervous system.*

Поступила 08.04.16

УДК 616.33-002.2-329:615.281

А.А. Авраменко

Черноморский государственный университет им. Петра Могилы,
Центр прогрессивной медицины и реабилитации «Rea⁺Med», г. Николаев

ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ НА ФОРМИРОВАНИЕ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ НЕАТРОФИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ СТАНДАРТНОЙ АНТИХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ТЕРАПИИ

Проведен сравнительный анализ клинических проявлений у 38 больных хроническим неатрофическим гастритом до и после проведения стандартной антихеликобактерной терапии, которая включала ингибиторы протонной помпы «Нольпаза» и «Омепразол», а также анализ данных, полученных при комплексном обследовании после курса лечения. Было выяснено, что из 38 больных, которые до начала лечения отмечали изжогу только изредка или вообще не знали этого чувства, 22 (57,9 %) больных после лечения стали испытывать это чувство после каждого приема пищи, а 16 (42,1 %) пациентов испытывали настолько сильную изжогу, которая не зависела от приема пищи, что были вынуждены постоянно принимать ингибиторы протонной помпы. При комплексном обследовании у всех пациентов отмечался высокий уровень кислотности желудочного сока после окончания терапии сроком от полутора до трех месяцев, а у 25 (65,8 %) в слизистой средней-верхней трети тела желудка по малой кривизне были зафиксированы внутриклеточные «депо» хеликобактерной инфекции.

Ключевые слова: *хронический неатрофический гастрит, ингибиторы протонной помпы, феномен «отдачи», гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.*

Гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь называют болезнью XXI века. О ней написано немало научных трудов, она стала темой ряда диссертаций, однако многое в понимании этиологии и патогенеза болезни остается неизвестным [1–3]. Особенно скудны данные о событиях, предшествующих развитию данной патологии. Поэтому интерес вызывают выполненные нами исследования, затрагивающие роль широко применяемой во всем мире стандартной антихеликобактерной терапии, которая обязательно включает ингибиторы протонной помпы в развитии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Материал и методы. Был проведен сравнительный анализ клинических проявлений патологии желудка, а именно частоты появления изжоги до и после проведения стандартной антихеликобактерной терапии, включавшей ингибиторы протонной помпы «Нольпаза» и «Омепразол», у 38 больных хроническим неатрофическим гастритом, у которых этот симптом остался после лечения, законченного за 1,5–3 месяца до проведения обследования, а также данных, полученных при комплексном обследовании после курса антихеликобактерной терапии. Возраст больных колебался от 18 до 59 лет, средний возраст – (37,17±1,65) года; мужчин было 21 (55,3 %), женщин – 17 (44,7 %).

Комплексное обследование больных включало pH-метрию по методике В.Н. Чернобрового, эзофагогастродуоденоскопию по общепринятой методике, двойное тестирование на HP (уреазный тест и микроскопирование окрашенных по Гимзе мазков-отпечатков), биопсийный материал для которых брался из четырех топографических зон желудка: из средней трети антрального отдела и тела желудка по большой и малой кривизне по разработанной нами методике, а также гистологические исследования состояния самой слизистой желудка в этих же зонах согласно последней классификации [4–6]. Исследование проводили утром, натощак, через 12–14 часов после последнего приема пищи. За 3–4 дня до проведения комплексного обследования больные прекращали прием

© А.А. Авраменко, 2016

ингибиторов протонной помпы для того, чтобы закончилось постдействие данных препаратов [7]. Также всем пациентам проводилось тестирование на HP-инфекцию по уровню иммуноглобулинов G с использованием иммуноферментного анализа по общепринятой методике [7]. Уровень иммуноглобулинов G определяли до или после проведения комплексного обследования.

Полученные данные статистически обработали с помощью t-критерия Стьюдента. Измерения считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. Данные опроса, отражающие частоту появления чувства изжоги у больных, получавших стандартную антихеликобактерную терапию, приведены в таблице.

Частота появления чувства изжоги у больных, получавших стандартную антихеликобактерную терапию, до и после лечения, абс. ч. (%) (n=38)

Частота появления изжоги	До лечения	После лечения
Отсутствие изжоги	12 (31,6)	–
1–2 раза в месяц	8 (21,1)	–
1–2 раза в неделю	18 (47,3)	–
Постоянно после каждого приема пищи	–	22 (57,9)
Постоянно, независимо от приема пищи	–	16 (42,1)

Изучение уровня кислотности у обследованных больных хроническим неатрофическим гастритом после лечения показало наличие выраженной гиперацидности у 20 (100 %).

При проведении эзофагогастродуоденоскопии у всех пациентов в 100 % случаев отсутствовал активный язвенный процесс как на слизистой двенадцатиперстной кишки, так и на слизистой желудка, однако у 7 (18,4 %) пациентов имелись проявления перенесенной в прошлом язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в виде рубцовой деформации разной степени выраженности.

При анализе данных, полученных при гистологическом исследовании состояния слизистой желудка, у всех пациентов в 100 % случаев был выявлен хронический воспалительный процесс как в активной, так и в неактивной форме при разной степени тяжести – от (+) до (+++); у 13 (34,2 %) была выявлена атрофия эпителия желез (+) – (++), у 3 (7,9 %) – дисплазия эпителия (+) – (++), а у 2 (5,3 %) – толстокишечная метаплазия (++).

При анализе полученных данных было выяснено, что после проведения стандартной антихеликобактерной терапии и двойного тестирования (уреазный тест и микроскопирование окрашенных мазков-отпечатков) обсеменение слизистой желудка HP-инфекцией у больных хроническим неатрофическим гастритом осталось у всех пациентов только на теле желудка по малой кривизне в средней-верхней трети при небольшой концентрации. Степень обсеменения составляла 1,12±0,33. У 25 (65,8 %) пациентов в слизистой данной зоны были зафиксированы внутриклеточные «депо» хеликобактерной инфекции. При анализе результатов исследований на наличие HP-инфекции по уровню иммуноглобулинов G было выяснено, что у всех пациентов он был повышен и колебался от 35 до 148 МЕ/мл и в среднем составил (74,00±1,45) МЕ/мл.

Обсуждение результатов. Полученные результаты объяснимы с точки зрения путей формирования внутриклеточных «депо» HP-инфекции, а также феномена «отдачи», который формируется после окончания применения ингибиторов протонной помпы. Внутриклеточные «депо» формируются как естественным путем при длительном психоэмоциональном стрессе, который длится не менее трех месяцев, так и искусственным путем при применении ингибиторов протонной помпы именно в слизистой тела желудка по малой кривизне в средней-верхней трети [8]. Поскольку жизненный цикл париетальной клетки длится около одного года [7], при наступлении апоптоза бактерии снова попадают на слизистую желудка и при наличии благоприятных для них условий начинают вновь развиваться, что приводит к новому обострению. Высокий уровень иммуноглобулинов G подтверждает наличие и высокую концентрацию HP-инфекции на слизистой желудка у пациентов до начала лечения, однако такой высокий уровень может сохраняться от шести месяцев до двух лет как иммунный «след» и после проведения эрадикации [7].

Но самым интересным является механизм формирования стойкой изжоги у этих пациентов. Как известно, формирование гастроэзо-

фагеальной рефлюксной болезни связывают с ухудшением функции нижнего пищеводного сфинктера и повышением давления со стороны кислотного «кармана», который образуется над пищей в процессе пищеварения и который непосредственно прилегает к нижнему пищевому сфинктеру [1, 2].

При применении ингибиторов протонной помпы происходит почти полная блокировка выработки соляной кислоты в париетальной клетке, что приводит к увеличению уровня гормона гастрина, то есть к возникновению гипергастринемии, что является, с нашей точки зрения, естественной реакцией организма на ухудшение работы париетальной клетки, направленной на стимуляцию плохо функционирующей клетки [7]. При прекращении приема ингибиторов протонной помпы гипергастринемия мгновенно не исчезает, так как является процессом адаптации гормональной регуляции пищеварения в желудке при его ухудшении и может сохраняться до двух месяцев в виде феномена «отдачи» – повышенной кислотности желудочного сока [7]. При проведении наших исследований у пяти (13,2 %) пациентов этот феномен отмечался и через три месяца. При этом обязательно будет повышена функция и других клеток желез желудка – главной и слизистой, так как функции клеток желез находятся в тесной взаимосвязи. Вследствие этого кислотный «карман» становится не только более кислым, но и объемным, что резко повышает давление на нижний пищевой сфинктер и приводит, с нашей точки зрения, к его несостоятельности. Это способствует появлению изжоги не только после каждого приема пищи, но и без приема пищи, превращая жизнь больного в ад, что подтверждается нашими исследованиями.

Если отследить хронологию формирования проблемы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, то и здесь четко прослеживается причастность ингибиторов протонной помпы к развитию этой мировой проблемы:

• 1979 г. – синтез омепразола шведской фирмой «Астра» и широкое его внедрение в медицинскую практику под торговой маркой «Лосек»;

• 1997 г. – появление термина гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в международной классификации (Генваль);

• 2005 г. – Монреальское определение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (глобальный консенсус).

За 25 лет с момента создания омепразола было синтезировано и внедрено в медицинскую практику пять поколений ингибиторов протонной помпы, причем все время расширялись показания к их применению [9]. Кроме того, во многих странах, в том числе и в Украине, эти препараты продавались и продаются без рецепта, поэтому не удивительно, что проблема приобрела глобальный характер.

Не разобравшись с патогенезом данной проблемы, современные мировые консенсусы, а именно Маастрихтский консенсус, призывают лечить гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь путем длительного подавления кислотности при помощи ингибиторов протонной помпы [10]. Однако это приводит к формированию порочного патологического круга: как только пациент прекращает прием ингибиторов протонной помпы, тут же срабатывает феномен «отдачи», который приводит к формированию еще более выраженной изжоги, что заставляет пациента опять принимать ингибиторы протонной помпы. Это приводит к развитию зависимости, которую бывает очень трудно преодолеть, так как эти «кислотно-гормональные качели» останавливаются медленно, а каждый новый прием ингибиторов протонной помпы раскачивает эти «качели» снова и снова.

Кроме того, длительное применение ингибиторов протонной помпы обнажает многие пороки этих препаратов. При снижении уровня кислотности нарушается процесс переваривания белков, снижается процесс денатурации потенциально иммуногенных белков, нарушается процесс абсорбции железа, кальция и витамина B12, ухудшается процесс инактивации потенциально патогенных микроорганизмов, поступающих per os; длительный прием ингибиторов протонной помпы приводит к увеличению переломов бедра более чем на 30 %; повышает риск развития в кишечнике *Clostridium difficile*-инфекции в два раза, а также повышает риск рецидива *Clostridium difficile*-инфекции на 42 % (у пожилых людей на 86 %); у детей использование препаратов данной группы увеличивает риск развития острого инфекционного гастроэнтерита более чем в два раза; нарушение защитного кислотного барьера при применении ингибиторов протонной помпы сопровождается синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке; на фоне приема ингибиторов протонной помпы

отмечается частое развитие пневмонии как у взрослых, так и у детей, а также угнетение функции нейтрофилов [3, 11, 12].

В последнее время все больше говорят о ретроградной транслокации HP-инфекции при приеме ингибиторов протонной помпы из антрального отдела в тело желудка, а именно на слизистую средней - верхней трети тела по малой кривизне, где, по данным наших исследований, HP формирует внутриклеточные «депо», что усиливает его негативное воздействие на генетический код клетки, формирует предраковые изменения слизистой, что видно и по полученным нами данным, а также резко повышает вероятность формирования онкопроцесса [8, 13, 14]. С нашей точки зрения, это и стало причиной изменения топографии развития рака желудка: сейчас резко уменьшилось количество дистальных раков и увеличилось количество проксимальных. Наш взгляд на эту проблему поддерживают и ведущие зарубежные онкологические центры, в частности Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН [13, 15].

Таким образом, широкое внедрение ингибиторов протонной помпы в схемы лечения кислотозависимых заболеваний способствовало формированию гастроэзофагеальной рефлюксной болезни как мировой медицинской проблемы.

Перспективы дальнейших исследований: дальнейшее изучение этиологии и патогенеза гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, а также создание схем лечения данной патологии без применения ингибиторов протонной помпы.

Литература

1. *Мастыкова Е.К.* Прогноз развития эрозий при наличии желудочной метаплазии слизистой оболочки пищевода у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Е.К. Мастыкова, М.Р. Конорев, М.Е. Матвеенко // РЖГГК. – 2012. – № 6. – С. 9–13.

2. Гастроэнтерология. Национальное руководство: краткое издание / под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 480 с.

3. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: патогенетические основы дифференцированной тактики лечения / Е.И. Ткаченко, Ю.П. Успенский, А.Е. Каратеев и др. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – № 2. – С. 104–114.

4. *Авраменко А.А.* Достоверность стул-теста при тестировании больных хроническим хеликобактериозом при наличии активных и неактивных форм хеликобактерной инфекции на слизистой оболочке желудка / А.А. Авраменко// Сучасна гастроентерологія. – 2014. – № 3 (77). – С. 22–26.

5. Пат. 17723 на корисну модель Україна, UA МПК A61B1/00. Спосіб діагностики хронічного гастриту типу В, а також виразкової хвороби та раку шлунка, асоційованих з гелікобактерною інфекцією / Авраменко А.О. – № u 200603422; заявл. 29.03.06; опубл. 16.10.06. Бюл. № 10. – 4 с.

6. Ендоскопія травного каналу. Норма, патологія, сучасні класифікації / за ред. В.Й. Кімаковича і В.І. Нікішаєва. – Львів: Медицина Світу, 2008. – 208 с.

7. *Авраменко А.А.* Язвенная болезнь (очерки клинической патофизиологии) / А.А. Авраменко, А.И. Гоженко, В.С. Гойдык. – Одесса: ООО «РА «АРТ-В», 2008. – 304 с.

8. *Авраменко А.А.* Частота выявления внутриклеточных депо хеликобактерной инфекции у больных хроническим хеликобактериозом при их плановом тестировании (результаты 529 исследований) / А.А. Авраменко, И.Н. Шухтина // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2012. – Т. 7, № 3. – С. 124–127.

9. *Бельмер С.В.* Пять поколений ингибиторов протонного насоса: проблема выбора / С.В. Бельмер // Лечащий врач. – 2009. – № 7. – С. 14–17.

10. *Лапина Т.Л.* Эзомепразол – первый блокатор протонной помпы – моноизомер: новые перспективы в лечении кислотозависимых заболеваний / Т.Л. Лапина // Внутренняя медицина. – 2008. – № 5–6. – С. 11–12.

11. *Ткач С.М.* Современные взгляды на безопасность и побочные эффекты ингибиторов протонной помпы / С.М. Ткач, В.Б. Доготарь, В.И. Кутовой // Сучасна гастроентерологія. – 2012. – № 1 (63). – С. 79–87.

12. *Томаш О.В.* Антисекреторная терапия в реальной клинической практике: от привычных стереотипов к доказательным стандартам / О.В. Томаш, Н.Н. Руденко, Е.А. Юренко // Сучасна гастроентерологія. – 2011. – № 2 (58). – С. 123–135.

13. *Авраменко А.А.* Случай образования недифференцированной формы рака верхней трети тела – кардиального отдела желудка после проведения стандартной последовательной антихеликобактерной терапии / А.А. Авраменко // Клінічна та експериментальна патологія. – 2014. – № 3 (49). – С. 242–244.

14. *Авраменко А.А.* Частота выявления предраковых изменений слизистой желудка у больных хроническим хеликобактериозом с внутриклеточным «депо» хеликобактерной инфекции / А.А. Авраменко, И.Н. Шухтина // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2012. – Т. 7, № 2. – С. 109–113.

15. *Баткин И.З.* Виртуальная клиника болезней органов пищеварения: интерактивное мультимедийное пособие для студентов и врачей. Часть 2. Практикум / И.З. Баткин, В.А. Добрых. – Электронный ресурс: http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:oBIjVY6BBs8J:www.fesmu.ru/www2/PolTxt/U0011/gastro1/sl16/resum16.htm+&cd=5&hl=ru&ct=clnk&gl=ua

А.О. Авраменко

ВПЛИВ ІНГІБІТОРІВ ПРОТОННОЇ ПОМПИ НА ФОРМУВАННЯ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ НЕАТРОФІЧНИЙ ГАСТРИТ ПРИ ПРОВЕДЕННІ СТАНДАРТНОЇ АНТИГЕЛІКОБАКТЕРНОЇ ТЕРАПІЇ

Проведено порівняльний аналіз клінічних проявів у 38 хворих на хронічний неатрофічний гастрит до і після проведення стандартної антигелікобактерної терапії, яка включала інгібітори протонної помпи «Нольпаза» і «Омепразол», а також аналіз даних, отриманих при комплексному обстеженні після курсу лікування. Було з'ясовано, що з 38 хворих, які до початку лікування відзначали печію тільки зрідка або взагалі не знали цього почуття, 22 (57,9 %) хворих після лікування стали відчувати це почуття після кожного прийому їжі, а 16 (42,1 %) пацієнтів відчували настільки сильну печію, яка не залежала від прийому їжі, що були змушені постійно приймати інгібітори протонної помпи. При комплексному обстеженні у всіх пацієнтів відзначався високий рівень кислотності шлункового соку після закінчення терапії строком 1,5–3 місяці, а у 25 (65,8 %) у слизовій середньої-верхньої третини тіла шлунка по малій кривині були зафіксовані внутрішньоклітинні «депо» хелікобактерної інфекції.

Ключові слова: *хронічний неатрофічний гастрит, інгібітори протонної помпи, феномен «віддачі», гастроезофагеальна рефлюксна хвороба.*

A.A. Avramenko

INFLUENCE PROTON PUMP INHIBITORS ON THE FORMATION OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE IN PATIENTS WITH CHRONIC NON-ATROPHIC GASTRITIS AFTER STANDARD THERAPY OF HELICOBACTER PYLORI

Comparative analysis of the clinical manifestations were held at the of 38 patients with chronic non-atrophic gastritis before and after standard therapy antihelikobakter that included proton pump inhibitors «Nolpaza» and «Omeprazole» as well as the analysis of data obtained by complex examination after treatment. It was found that of 38 patients who had prior to treatment noted heartburn only occasionally or not at all aware of this feeling, 22 (57.9%) patients after treatment began to experience this feeling after every meal, and 16 (42.1%) patients experienced heartburn so severe, that does not depend on the meals that were forced to take proton pump inhibitors. With comprehensive examination of all patients had a high level of acidity of gastric juice after treatment ranging from 1.5 to 3 months, and in 25 (65.8%) in the lining of the middle – upper third of the gastric body on the lesser curvature were recorded intracellular «depot» of *H. pylori* infection.

Key words: *chronic non-atrophic gastritis, proton pump inhibitors, phenomenon of «return», gastroesophageal reflux disease.*

Поступила 28.04.16

УДК 616.314-002-008.9-091.1-078-092.9-02:613.65-055.26

М.С. Баранова, Т.В. Горбач, Г.И. Губина-Вакулик

Харьковский национальный медицинский университет

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ УМЕНЬШЕНИЯ КАРИЕС-РЕЗИСТЕНТНОСТИ ЗУБОВ У ПОТОМКОВ ГИПОКИНЕТИЧНЫХ МАТЕРЕЙ

Изучены содержание общего белка, Ca, Mg в крови потомков самок, находившихся в период вынашивания потомства в условиях гипокинезии, а также содержание Ca, Mg в твердых тканях зубов. При макроскопическом исследовании определена частота поражения зубов кариесом. С использованием компьютерного изображения микропрепаратов определено содержание РНК в цитоплазме отростков одонтобластов (окраска галлоцианин-хромовыми квасцами по Эйнарсону) и интенсивность свечения коллагена I типа (иммуногистохимическая реакция с антителами к коллагену I типа и люминесцентной визуализацией) в дентине жевательных зубов крыс-потомков. Установлено, что материнская гипокинезия приводит к снижению содержания Ca, Mg, общего белка в сыворотке крови, а также неорганических компонентов (Ca, Mg) в зубах потомков. Отмечено уменьшение количества дентинных канальцев и формирование более широкого просвета канальцев. У молодых потомков на фоне гипоплазии дентинных канальцев и одонтобластов наблюдается компенсаторное увеличение содержания РНК в цитоплазме отростков одонтобластов и коллагена в стенках дентинных канальцев. Гипопластичность дентина, уменьшение насыщенности твердых тканей Mg и Ca объясняют выявленную у экспериментальных животных предрасположенность к кариесу.

Ключевые слова: *гипокинезия матери, общий белок, неорганические компоненты зубов потомков, макроскопия, микроскопия зубов потомков.*

Гипокинезия – это особое состояние организма, обусловленное недостаточностью двигательной активности. Она возникает в результате малоподвижного образа жизни, снижения доли физической активности в трудовой деятельности из-за роста автоматизации и механизации производственных процессов, повседневного использования транспорта для передвижения даже на небольшие расстояния, нерациональной организации отдыха (например, увеличения времени пребывания у телевизора).

Недостаточность движений нарушает нормальную работу всех систем, снижает адаптационные возможности организма [1, 2]. Малоподвижный образ жизни часто свойствен женщинам в период беременности. Есть работы различных авторов по изучению влияния разнообразных пренатально действующих факторов на формирование адаптационных возможностей органов и систем, в том числе и гипокинезии.

Как свидетельствуют клинические и экспериментальные наблюдения, гипокинезия во время беременности является причиной нарушений метаболических процессов в организме новорожденного, приводит к гипоплазии и гипотрофии у него миокарда, легких, надпочечников [3, 4].

Кариес – распространенное заболевание зубов. В детском возрасте оно занимает первое место среди хронических заболеваний. За последние 10 лет частота кариеса зубов у детей возросла в 10 раз и составляет в среднем 3,4–6,5 кариозных зубов на одного ребенка [5]. Несмотря на многочисленные научные разработки по проблеме кариеса, достичь значительного успеха в профилактике кариеса у детей пока не удалось. В связи с этим целесообразно выяснить, насколько гипокинезия матери во время беременности может стать риск-фактором развития кариеса у их взрослых потомков, что позволит обосновать новый путь профилактики детского кариеса.

© М.С. Баранова, Т.В. Горбач, Г.И. Губина-Вакулик, 2016

Целью данной работы было изучение в экспериментальных условиях метаболических и морфологических признаков кариес-неустойчивости у потомков самок, находившихся в период вынашивания потомства в условиях гипокинезии.

Материал и методы. Эксперимент проводился на 12 самках крыс линии Вистар и их взрослом потомстве, содержавшихся в стандартных условиях вивария. Экспериментальные животные были разделены на две группы по 6 самок в каждой: контрольную (К) и группу, пребывавшую в условиях гипокинезии (ГК).

Самки группы К были помещены в клетку размером 40х60 см. У них получено 25 потомков (13 самцов и 12 самок). У самок группы ГК площадь для передвижения в клетке была уменьшена в 3 раза. У них было получено 27 потомков (12 самцов, 15 самок). Условия гипокинезии для животных группы ГК продолжались 1 месяц до спаривания и на протяжении беременности. После родов все крысы с потомками были посажены в одинакового размера клетки (40х60 см). Потомки в трехмесячном возрасте (молодые взрослые особи) были выведены из эксперимента путем декапитации согласно условиям эвтаназии, указанным в методических рекомендациях Минздрава Украины, и общим этическим принципам проведения экспериментов на животных согласно положениям «Европейской конвенции о защите позвоночных, которых использовали для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986).

В сыворотке крови определяли содержание общего белка, Ca, Mg с помощью наборов реактивов фирмы «Філісіт – Діагностика» (Днепропетровск). Зубы озоляли в муфельной печи при 800 °С. Золу (неорганический компонент зубов) растворяли в дистиллированной воде, в растворе определяли содержание Ca, Mg с помощью таких же наборов реактивов.

Верхнюю и нижнюю челюсти с зубными рядами фиксировали в 10%-ном растворе формалина. Затем челюсти крыс-потомков были отсепарированы и изучены макроскопически с помощью стереолупы МБС-9 с определением частоты поражения зубов кариесом. Затем фрагменты челюстей с зубными рядами помещали в 10%-ный раствор трихлоруксусной кислоты для декальцинации и заливали парафином. Срезы толщиной 5–6 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону, по Эйнарсону на нуклеиновые кислоты. Была поставлена ШИК-реакция. Затем препараты изучали под микроскопом Axiostar-plus (Zeiss, Германия) с фотографированием. С использованием компьютерного изображения микропрепаратов определяли оптическую плотность отростков одонтобластов в дентинных канальцах при окраске галлоцианином по Эйнарсону для оценки количества РНК в цитоплазме. Кроме того, на парафиновых срезах верхней и нижней челюсти потомков поставили иммуногистохимическую реакцию на коллаген I типа с ФИТЦ-визуализацией («Имтек», Москва) и определяли интенсивность свечения коллагена I типа в дентине жевательных зубов крыс-потомков [6].

Полученные данные обработали методом вариационной статистики [7].

Результаты и их обсуждение. В крови молодых крыс-потомков определено содержание общего белка, Ca, Mg, так как эти показатели метаболизма отражают уровень белкового обмена и обмена данных минералов в целом в организме и, в частности, в тканях зубов.

При ограничении двигательной активности самок во время вынашивания в сыворотке крови взрослых молодых потомков содержание общего белка снижено по сравнению с его содержанием в группе К. Если у контрольных животных женского пола содержание общего белка в сыворотке крови составляет (69,45±2,88) г/л, то у потомков группы ГК женского пола – (64,42±2,03) г/л, $p<0,05$. У контрольных животных мужского пола концентрация общего белка в сыворотке крови составляет (78,45±3,12) г/л, а у потомков группы ГК мужского пола – (72,61± 1,88) г/л, $p<0,05$.

Если предположить, что снижение содержания белка в сыворотке крови сопровождается снижением содержания белка в составе дентина, то можно ожидать и снижения минерализации твердых тканей зубов у крыс-потомков группы ГК. При определении концентрации Ca и Mg в сыворотке крови и в твердых тканях зубов оказалось, что значения этих показателей минерального обмена в группе ГК достоверно ниже, чем в контрольной группе (таблица).

Если, исходя из средних величин содержания этих минералов в крови и в твердых тканях зубов, вычислить, насколько значи-

Содержание Ca и Mg в сыворотке крови и твердых тканях зубов взрослых крыс-потомков

Группа животных	Сыворотка крови		Твердые ткани зубов	
	Ca, мМ/л	Mg, мМ/л	Ca, мМ/л	Mg, мМ/л
Группа К				
Самцы (n=10)	2,48±0,19	1,08±0,07	373,12±21,50	51,16±3,22
Самки (n=10)	2,54±0,16	1,16±0,09	381,24±16,41	55,24±2,17
Группа ГК				
Самцы (n=10)	1,85±0,12 $p_1<0,05$	0,98±0,04 $p_1<0,02$	305,24±16,45 $p_1<0,02$	46,22±3,08 $p_1<0,05$
Самки (n=10)	1,73±0,14 $p_1<0,02$	0,85±0,03 $p_1<0,01$	300,66±15,68 $p_1<0,01$	44,11±2,36 $p_1<0,02$

Примечание. p – достоверность различия с группой К.

тельным является снижение показателей в группе ГК, то, оказывается, максимально выраженное снижение содержания Ca и Mg произошло у потомков-самок по сравнению с потомками-самцами, а уменьшение содержания Ca произошло в большей степени, чем уменьшение содержания Mg. В частности, содержание Ca в крови потомков-самок группы ГК меньше, чем в группе К на 32 %, а содержание Mg – на 10 %.

Таким образом, дефицит Ca и Mg в крови коррелирует со снижением минерализации твердых тканей зубов у взрослых потомков обоего пола группы ГК по сравнению с контрольной группой.

Снижение содержания Ca и Mg в крови, по-видимому, связано с уменьшенным количеством белков-транспортеров, осуществляющих опосредованную диффузию этих биогенных элементов из кишечника в кровь. Недостаточный уровень названных элементов в крови определяет низкую степень минерализации эмали, а низкий уровень обмена белка – недостаточный и непрочный органический компонент твердых тканей.

Морфологическое исследование, касающееся тех же процессов, позволило полностью подтвердить выводы, сделанные при изучении особенностей белкового и минерального обмена у взрослых потомков гипокинетичных самок.

При микроскопическом исследовании ткани зубов крыс-потомков группы К отмечено, что на превалирующей площади поверхности эмаль зубов плотная, имеет вид тонкой, четкой полоски, местами с утолщениями, кутикула эмали слабо нарушена. У крыс-потомков группы ГК эмаль заметно тоньше, чем у крыс группы К, неравномерной толщины, местами совсем не просматривается. Сохранившаяся кутикула эмали имеет неровную поверхность, местами с углублениями.

Предентин четко очерчен и хорошо отличаем от зрелого дентина в группе К, а дентинные канальцы ровные, с четкими краями. У животных группы ГК дентинные канальцы зубов – с неровными, нечеткими границами, размещены реже, чем в группе К. Более редкое размещение дентинных канальцев в зубах животных группы ГК – это, очевидно, принципиальное отличие от канальцев группы К, обусловленное внутриутробными воздействиями, а именно гипокинетическим «образом жизни» беременной самки при вынашивании этого потомства. То есть можно говорить о гипоплазии дентинных канальцев в зубах животных-потомков группы ГК.

Расположенные в дентинных канальцах отростки одонтобластов хорошо видны при окраске галлоцианином по Эйнарсону. Отростки одонтобластов в просвете дентинных канальцев у животных группы ГК выглядят толще, чем в группе К. Оптическая плотность цитоплазмы отростков одонтобластов при окраске микропрепаратов галлоцианином по Эйнарсону (на суммарные нуклеиновые кислоты) в группе ГК также выше, чем в группе К, то есть плотность размещения РНК в них выше, что, очевидно, имеет компенсаторное значение в связи с гипоплазией дентинных канальцев (и одонтобластов). В частности, в группе К этот показатель равен (0,183±0,006) усл. ед. опт. пл., в группе ГК – (0,237±0,005) усл. ед. опт. пл, $p<0,02$.

При микроскопическом исследовании препаратов с постановкой иммуногистохимической реакции на коллаген 1 типа установлено, что у крыс-потомков контрольной группы коллаген I типа имеет вид тонких полосок, локализованных в дентине радиально, интенсивность свечения неодинакова. В группе ГК коллагеновые полоски люминесцируют с разнообразной степенью яркости, есть участки яркого свечения и такие,

где коллаген отсутствует. Яркость свечения коллагена I типа в дентине зубов группы К – (0,062±0,003) усл. ед. ярк. свеч., а в группе ГК – (0,162±0,008) усл. ед. ярк. свеч. ($p<0,01$). Коллаген, как известно, является одним из основных компонентов минерализующегося матрикса зубов [8]. В связи с наличием гипоплазии дентинных канальцев у потомков группы ГК можно предположить компенсаторное увеличение накопления коллагена в их стенках.

Таким образом, показано, что гипокинетические условия содержания самок крыс линии Вистар при вынашивании потомства приводят к тому, что у молодых взрослых потомков этих крыс зубы имеют более тонкую, чем в группе К, эмаль, местами с поврежденной кутикулой. Дентин можно оценить как более рыхлый, так как он содержит меньшее количество дентинных канальцев. Уменьшенное содержание белка в сыворотке крови предполагает меньшее включение белков в состав минерализующегося матрикса твердых тканей зубов, что может быть обусловлено именно рыхлостью расположения дентинных канальцев, тогда как содержание коллагена 1 типа в стенке дентинного канальца компенсаторно увеличено. Именно гипоплазия дентинных канальцев коррелирует с выявленным биохимически уменьшением содержания Ca и Mg в дентине. Отростки одонтобластов, расположенные в дентинных канальцах, компенсаторно содержат большее количество РНК, поскольку гипоплазия дентинных канальцев прямо указывает на гипоплазию одонтобластов.

Выявленные компенсаторные механизмы лимитированы. И с возрастом потомка может происходить более быстрая гибель (физиологический апоптоз) отдельных одонтобластов, прекращение питания ткани дентинного канальца, что приведет к быстрому прогрессированию кариеса при повреждении эмали.

Как подтверждение неустойчивости к кариесу у потомков группы ГК можно привести данные, полученные в этом же эксперименте. У потомков группы ГК отмечается тенденция учащения поражения зубов кариесом по сравнению с потомками группы К: (2,3±0,3) пораженных кариесом зуба на 1 животное, $p>0,05$, против (1,6±0,5) пораженных зуба.

Выводы

1. Гипокинезия самок приводит к снижению концентрации Ca, Mg, общего белка в сыворотке крови трехмесячных потомков.

2. Низкий уровень двигательной активности самок крыс в период вынашивания потомства, вероятно, приводит к снижению содержания неорганических компонентов (Ca, Mg) в зубах потомков.

3. Гипокинезия матери в период вынашивания потомства приводит к появлению признаков гипопластичности дентинных канальцев у взрослых потомков (повышенная «рыхлость» дентина). Метаболические и морфологические особенности потомков гипокинетичных самок расценены как формирование предрасположенности к более раннему и более быстро текущему кариесу зубов.

Литература

1. *Качелаева Ю.В.* Гиподинамия и здоровье человека / Ю.В. Качелаева, Р.Р. Тахаутдинов // В мире научных открытий. – 2010. – № 4 (14). – С. 26–27.

2. *Курбонова Р.* Клинические проявления различных видов гипотонических состояний (современные аспекты) / Р. Курбонова, Н.С. Мамасалиев, О.С. Салахиддинов // Врач-аспирант. – 2010. – Т. 42, № 5. – С. 13–19.

3. Влияние гипокинезии на систему мать-плод / Л.В. Серова, Е.И. Шахматова, С.В. Савельев и др. // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 1999. – № 33 (2). – С. 5–9.

4. *Яковцова А.Ф.* Эндокринная система доношенного плода при материнской гиподинамии / А.Ф. Яковцова, Г.И. Губина-Вакулик, В.Д. Марковский // Сб.тезисов I съезда Междунар. союза ассоциаций патологоанатомов. 3–6 октября 1995 г. Москва. – М., 1995. – С. 43.

5. Герметизация фиссур постоянных зубов у детей с использованием отечественного герметика «Фиссурит –LC» / Л.А. Хоменко, Е.И. Остапко, А.И. Подчерняев, Ю.М. Трачук // Современная стоматология. –2002. – № 3. – С. 78–80.

6. Пат. 46489 Україна, МПК 2009G01N. Спосіб кількісного визначення вмісту антигену в біологічних тканинах / Губіна-Вакулік Г.І., Сорокіна І.В., Марковський В.Д. та ін.; Харк. нац. мед. ун-т; заявл. 26.06.09; опубл. 25.12.09. Бюл. № 24. – 4 с.

7. *Гланц С.* Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М.: Практика, 1999. – 459 с.

8. *Островский О.В.* Биохимия полости рта: Учеб. пособие / О.В. Островский, В.А. Храмов, Т.А. Попова; под ред. проф. О.В. Островского. – Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2010. – С. 61.

М.С. Баранова, Т.В. Горбач, Г.І. Губіна-Вакулік

МЕТАБОЛІЧНІ І МОРФОЛОГІЧНІ ОЗНАКИ ЗМЕНШЕННЯ КАРІЄС-РЕЗИСТЕНТНОСТІ ЗУБІВ У НАЩАДКІВ ГІПОКІНЕТИЧНИХ МАТЕРІВ

Вивчено вміст загального білка, Ca, Mg в крові нащадків самок, які перебували в період виношування потомства в умовах гіпокінезії, а також вміст Ca, Mg в твердих тканинах зубів. При макроскопічному дослідженні визначено частоту ураження зубів карієсом. З використанням комп'ютерного зображення мікропрепаратів визначено вміст РНК в цитоплазмі відростків одонтобластів (забарвлення галоціанін-хромовим галуном за Ейнарсоном) і інтенсивність світіння колагену I типу (імуногістохімічна реакція з антитілами до колагену 1 типу і люмінесцентна візуалізація) в дентині жувальних зубів щурів-нащадків. Встановлено, що материнська гіпокінезія призводить до зниження вмісту Ca, Mg, загального білка в сироватці крові, а також неорганічних компонентів (Ca, Mg) в зубах нащадків. Відзначено зменшення кількості дентинних канальців і формування більш широкого просвіту канальців. У молодих нащадків на тлі гіпоплазії дентинних канальців і одонтобластів спостерігається компенсаторне збільшення вмісту РНК в цитоплазмі відростків одонтобластів і колагену в стінках дентинних канальців. Гіпопластичність дентину, зменшення насиченості твердих тканин Ca і Mg пояснює виявлену у експериментальних тварин схильність до карієсу.

Ключові слова: *гіпокінезія матері, загальний білок, неорганічні компоненти зубів нащадків, макроскопія, мікроскопія зубів нащадків.*

M.S. Baranova, T.V. Gorbach, G.I. Gubina-Vakulyk

METABOLIC AND MORPHOLOGICAL SIGNS OF REDUCED CARIES-RESISTANCE IN OFFSPRING OF HYPOKINETIC MOTHERS

In order to identify experimentally metabolic and morphological signs of decay instability in offspring. It were studied the content of total protein, Ca, Mg in the blood of descendants of females who were one month before mating and during pregnancy in hypokinesia conditions, as well as the content of Ca, Mg in the dental hard tissues. On gross examination the frequency of carious affection was determined. Using computer images of microspeciements, determine the amount of RNA in the cytoplasm and the intensity of the luminescence of type I collagen in dentin of teeth in rats-offspring were made. It is found that the hypokinesia of females led to reduced concentrations of calcium, magnesium, total proteins in the serum of offspring in comparison with the levels of the control group. Deficiency of calcium and magnesium in the blood leads to the reduction of enamel mineralization in young rats in comparison to control group. It was noted the number of dentinal tubules is decreased and a wider lumen of the tubules are formed. In the young descendants on the background of dentinal tubules and odontoblasts hypoplasia a compensatory increase in RNA content in the cytoplasm of the odontoblast processes and in the average content of collagen in the walls of the dentinal tubules are observed. Hypoplastic dentin, hard tissue desaturation of Ca and Mg explains susceptibility to caries in experimental animals.

Key words: *mother's hypokinesia, total protein, inorganic components descendants of teeth, macroscopic, microscopy descendants teeth.*

Поступила 15.03.16

УДК 378(61):614.2

Р.С. Вастьянов, И.П. Гуркалова, В.П. Бабий, И.А. Кузьменко

Одесский национальный медицинский университет

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ И СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ПРЕПОДАВАНИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ФИЗИОЛОГИИ В МЕДИЦИНСКИХ УНИВЕРСИТЕТАХ

На основании собственного опыта, традиций кафедры общей и клинической патологической физиологии представлен критический анализ текущего состояния дел в преподавании дисциплины и намечены основные направления его улучшения. Авторы акцентируют внимание на необходимости лучшего усвоения фундаментальных знаний студентами, в том числе и при самостоятельной подготовке, для воспитания высококвалифицированных клиницистов. В то же время с учетом все более частых случаев формирования системной патологии и коморбидности внимание студентов следует обращать на общие механизмы развития болезни.

Ключевые слова: *патологическая физиология, преподавание, повышение качества, патогенез, коморбидность.*

На всех этапах развития медицинской науки особая роль принадлежит патологической физиологии как науке, обеспечивающей целостный подход к организму больного, болезни в целом, углубленному изучению механизма ее возникновения, развития и исхода. Изучение общих механизмов развития патологических процессов позволяет формировать будущего широко мыслящего врача, которому под силу решать самые сложные задачи в практической медицине.

В медицинском образовании XXI века еще более возросла интегрирующая роль патофизиологии. Это обусловлено, как нам кажется, углублением представлений о природе человека и его болезнях, многие из которых вызваны как увеличивающимися дефектами наследственности, конституции, реактивности организма человека, связанными с ухудшающимися условиями окружающей среды, так и мутацией и высокой агрессивностью ряда вирусов (ВИЧ, Эбола, Зика и др.) [1].

Если в XIX в. преобладали инфекционные заболевания, в XX в. получила широкое распространение онкологическая патология, то сегодня характер заболеваний претерпевает определенные изменения, и, следовательно, необходимо корректировать программы обучения в соответствии с новыми требованиями времени. Так, наряду с «болезнями цивилизации», такими как эссенциальная гипертензия, атеросклероз, сахарный диабет, инфаркт миокарда, появились болезни «накопления», «конформации», причиной которых могут быть высокие либо низкие температуры, УФ-лучи, изменения щелочно-кислотного равновесия, стресс-белки, белки ожогового тока, которые приводят к нарушению посттрансляционного скручивания новосинтезированного пептидного соединения, накопления его в клетке и ее «удушению» [2]. К «болезням конформации» относят болезни Альцгеймера, Паркинсона, хорею, спинально-мозжечковую атаксию, прионные энцефалопатии, системный амилоидоз, катаракту и др. По-прежнему широко распространены аллергические и аутоаллергические заболевания, травматическая патология. Неожиданно большое распространение получили сердечно-сосудистые заболевания, инфаркт миокарда, диабет на отдаленных островах Тихого океана.

© Р.С. Вастьянов, И.П. Гуркалова, В.П. Бабий, И.А. Кузьменко, 2016

Научно-технический прогресс изменил жизнь не только населения развитых стран, но и жителей далеких островов Мирового океана, которые утратили свои типичные традиции, обычаи, мифологию, религию и прочие социальные атрибуты. Они начали употреблять в пищу не свойственные им продукты, напитки и разные пищевые ингредиенты, ранее не употреблявшиеся ими. Все это, как отмечает Центр диабета при ВОЗ, может привести к широкому распространению диабета и впервые за 200 лет снизить продолжительность жизни в глобальном масштабе [3].

Проблема сочетанных заболеваний (коморбидность), обусловленная возрастающей агрессивностью внешней среды в современном мире, приобретает большую медико-социальную значимость и связана как со стрессорными перегрузками, ядерными катастрофами XX в. (Хиросима, Чернобыль, Фукусима), так и морфогенетическими и регуляторными нарушениями иммунной системы, в частности физиологической системы соединительной ткани, обеспечивающей специфическую и неспецифическую реактивность [4, 5].

Имеющие широкое распространение сегодня даже среди молодого контингента населения хроническая и острая болезнь сердца, ревматоидный артрит, спондилоартропатии, подагрические, аутоаллергические, серонегативные анкилозирующие спондилоартриты (болезнь Бехтерова) могут быть связаны с диффузными поражениями соединительной ткани, в частности, с нарушением ее иммуногенности. Необходимо учитывать, что структурные гликопротеиды соединительной ткани широко распространены в природе и содержатся в мембранах микроорганизмов, поэтому микробная инфекция может стимулировать появление антител и приводить к диффузной патологии соединительной ткани и аутоиммунным заболеваниям [6].

Дефицит знаний в области сочетанных заболеваний мешает эффективному лечению, реабилитации и профилактике. Невозможность применения наиболее эффективного средства из-за его противопоказания при одном из сочетанных заболеваний вынуждает врача прибегнуть к помощи менее эффективных средств.

Решение этой проблемы зависит от обстоятельного патофизиологического анализа патогенеза коморбидной патологии. Имеется много данных о том, что при столь разных заболеваниях, как шизофрения, болезни щитовидной железы, сахарный диабет, ревматоидный артрит, пиелонефрит, ревматизм, атеросклероз, болезни пищеварительной системы и др., имеются идентичные иммунные расстройства. Предшествующая инфекция (грипп, ОРЗ, ангина, ринит) ослабляют супрессорное звено иммунитета, что сопровождается активацией цитотоксических антител и лимфоцитов и уничтожением клеток-мишеней (суставы, нервные клетки, щитовидная железа, поджелудочная железа, почки и др.).

Исходя из изложенного, следует и в дальнейшем углублять в учебном процессе знания студентов по разделу общая патология, давать четкие представления об этиологии, патогенезе, реактивности и резистентности организма, роли наследственности, конституции, регуляторных систем (нервной, эндокринной, иммунной). Тем более, что сегодня в наших университетах учатся студенты из разных стран мира (Индия, Израиль, Ливан, США, Марокко, Иордания, Вьетнам, Тунис, Турция, Узбекистан, Туркменистан, Молдова, Беларусь, Индонезия, Сейшельские острова) с разными традициями, социальными, религиозными атрибутами. В учебниках на английском и других языках, которыми они пользуются (Textbook of Pathology, New Delhi, 2005; Pathophysiology of Disease, Lange, 1997; Robbins Pathologic Basis of Disease – 4th end), нет раздела «Общая нозология», поэтому одесская кафедра самостоятельно и совместно с Крымским медицинским университетом создала Учебник по общей и клинической патофизиологии на английском языке, который используется студентами, обучающимися в нашем и других университетах Украины и пользуется большой популярностью [7].

Знания по патофизиологии раскрывают впервые многим студентам научное, диалектически обоснованное представление о роли факторов внешней среды, нарушающейся экологии, климатических изменений, социально-бытовых условий в развитии патологии. Вместе с тем, мы формируем понимание об адаптивных и компенсаторных ресурсах организма, которые могут задержать тяжелые последствия развития болезни, но эти ресурсы не бесконечны: они могут истощаться, и тогда болезни заканчиваются летальностью. Именно поэтому следует развивать профилактическое направление в медицине.

Еще А.А. Богомолец и его ученики показали, что низкая реактивность соединительной ткани, как правило, сочетается с более тяжелым течением болезни, медленным заживлением ран и задержкой формирования вокруг поврежденных тканей «грануляционного» вала, замедленным срастанием костей после переломов и, наконец, снижением иммунитета, повышенной чувствительностью к инфекции вследствие ослабления функции лимфоцитов-генераторов антител [8, 9].

Следует также учитывать, что на современном этапе развития общества террористическая активность, военные конфликты получают широкое распространение во всем мире, и патогенез раневого процесса, в котором находят отражение проблемы воспаления, регенерации, антителообразования, иммунитета, образования биологически активных веществ и др., становятся особо актуальными в учебном процессе и в практической медицине. «Аварийный» гормон адреналин стимулирует переход клеток на изменение метаболизма, появляются микроциркуляторные нарушения с высвобождением химических медиаторов, изменением обмена веществ и клеточного состава раны. Повреждение, восстановление и регенерация микрососудов являются важнейшей составной частью всех фаз раневого процесса, и только патофизиологически обоснованная коррекция может обеспечить успех в лечении [10].

Безусловно, остается неизменным глубокое изучение этиологии и механизма развития классических, патологических процессов – воспаления, аллергии, гипоксии, шока, лихорадки, образование опухолей, а также патофизиологии отдельных органов и систем.

В этом году произошла ротация учебной нагрузки по патофизиологии. Сократилось количество часов для практических занятий, и кафедрам университета дали право решать, какие темы следует вынести на семинарские занятия. По своей организации эти виды работ различаются, но у них есть одна конечная цель – сформировать интерес к изучению патофизиологии и развить творческую инициативу студента. Если практические занятия традиционно проводятся с преподавателем по определенной схеме: опрос, обсуждение или коррекция ответов, подведение итогов занятия с использованием тестов и клинико-ситуационных задач, то семинарские занятия преподаватель организует таким образом, чтобы студенты могли максимально принять участие в обсуждении данной темы. В этой связи необходимо строить семинарское занятие так, чтобы способствовать развитию творческой самостоятельности студента, раскрепостить его в ходе обсуждения. Ведь многие студенты стесняются высказывать свою точку зрения на тот или иной вопрос, принимать участие в обсуждении. От того, как преподаватель организует данное занятие, в виде какой формы проводит семинарское занятие – беседы, обсуждения докладов и развитие дискуссий, зависит творческая инициатива студентов, стимулируется их интерес к науке и полученным достижениям, познанию тонких механизмов в развитии болезни. Кроме того, у студентов развиваются языковая культура, умение и навыки публичного выступления, участия в дискуссии. На наш взгляд, семинарские занятия способствуют углублению и закреплению новой информации в области патофизиологии и медицинской науки, а также умению использовать теоретические знания на практике.

Таким образом, семинарские занятия, самостоятельная работа студента, участие в научных кружках и конференциях позволяют создать условия конкурентоспособности студента в университете, составить дальнейший прогноз его конкурентности в избранной профессии после окончания университета и формировании его как специалиста.

Заметим, что кафедра общей и клинической патофизиологии Одесского национального медицинского университета, сохраняя славные традиции, заложенные профессорами В.В. Подвысоцким, В.В. Ворониным, А.А. Богомольцем, Н.Н. Зайко и др., полагает, что сегодня в учебном процессе необходимо делать больший акцент на общих механизмах развития болезни, возникновение которых приводит к нарушению резистентности, иммуногенности организма и развитию полиорганной патологии [1, 10].

Именно на Одесской кафедре профессор В.В. Воронин указал на роль соединительной ткани в развитии венозной гиперемии при воспалении, которая затем сопровождается высокой проницаемостью сосудов и экссудацией. Здесь же зародился тогда интерес у молодого начинающего ученого А.А. Богомольца к соединительной ткани, как «активной мезенхиме», обеспечивающей ответную реакцию организма на различные факторы внешней среды (специфический и неспецифический иммунитет).

В последующие годы профессор Н.Н. Зайко написал главу в учебнике «Патофизиология», которым пользуются студенты сегодня, посвященную роли соединительной ткани в патологии [6], а коллектив кафедры патофизиологии совместно с кафедрой пропедевтики внутренних болезней и терапии нашего университета подготовил научную работу по патофизиологическим и клиническим аспектам патологии соединительной ткани [11]. В ней отражены как полисиндромная патология соединительной ткани наследственного характера, так и приобретенная, которая свидетельствует о высокой медико-социальной значимости диффузных поражений соединительной ткани у лиц как молодого, так и зрелого возраста (ревматизм, ревматоидный артрит, системные васкулиты, спондилоартриты, деформирующий остеоартроз, остеохондроз, миозиты, тендовагиниты и др.), которая требует пожизненной диспансеризации больных, совершенствование кардиоревматологической службы, в том числе семейной медицины, необходимость комплексного этиопатогенетичского лечения, а на определенном этапе – современной хирургической коррекции.

Мы убеждены в том, что оптимизация и совершенствование учебного процесса в медицинских университетах состоит в том, чтобы привлечь внимание обучающихся к тем проблемам, с которыми медицинская общественность повседневно имеет дело.

Принятые сегодня нормы стандартизации диагностики, лечения, профилактики различной патологии не могут и не должны исключать индивидуальный подход к лечению больного с учетом его возраста, пола, наследственности, конституции, реактивности, стадии развития болезни. Эти знания дает курс общей и клинической патофизиологии, который на всех этапах развития медицинской науки совершенствуется и углубляется.

Литература

1. *Гоженко А.И.* Основы построения теории болезни / А.И. Гоженко. – Одесса: Феникс, 2015. – 84 с.

2. *Сукманский О.И.* Шапероны, фолдинг и концепция болезней конформации / О.И. Сукманский // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2010. – Т. 5, № 1. – С. 233–234.

3. *Ojo O.* Evaluating the association between diabetes, cognitive decline and dementia / O. Ojo, J. Brooke // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2015. – Vol. 12, № 7. – P. 8281–8294.

4. *Cottin V.* Combined pulmonary fibrosis and emphysema in connective tissue disease / V. Cottin, J.F. Cordier // Curr. Opin. Pulm. Med. – 2012. – Vol. 18, № 5. – P. 418–427.

5. Update PAVK: Epidemiology, comorbidity and prognosis of peripheral arterial obstructive disease / H. Lawall, C. Diehm, U. Hoffmann, H. Reinecke // Dtsch. Med. Wochenschr. – 2015. – Vol. 140, № 24. – P. 1798–1802.

6. *Зайко Н.Н.* Патологическая физиология в соединительной ткани / Н.Н. Зайко // Патологическая физиология (учебник для студентов мед. вузов) / Под ред. Н.Н. Зайко, Ю.В. Быць, А.В. Атаман и др. – К. : Логос, 1996. – С. 613–630.

7. *Gozhenko A.I.* Pathophysiology / A.I. Gozhenko, I.P. Gurkalova. – Odessa, 2005. – 382 p.

8. *Богомолець О.О.* Вибрані твори / О.О. Богомолець. – К. : Наук. думка, 1969. – 422 с.

9. *Богомолец А.А.* Значение реактивности организма в вопросах восстановительной терапии / А.А. Богомолец. // Мед. журн. – 1947. – Т. 16. – С. 21–43.

10. *Зайчик А.Ш.* Механизмы развития болезней и синдромов / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов. – С.-Пб. : ЭЛБИ, 2005. – 507 с.

11. Патофизиологические и клинические аспекты патологии соединительной ткани. Стандарты диагностики, лечения, профилактики // А.И. Гоженко, Е.А. Якименко, И.В. Савицкий и др. – Одесса : ТОВ «Лерадрук», 2015. – 147 с.

Р.С. Вастьянов, І.П. Гуркалова, В.П. Бабій, І.А. Кузьменко

ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ І ВДОСКОНАЛЕННЯ ВИКЛАДАННЯ ПАТОЛОГІЧНОЇ ФІЗІОЛОГІЇ В МЕДИЧНИХ УНІВЕРСИТЕТАХ

На підставі власного досвіду, традицій кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології поданий критичний аналіз поточного стану справ у викладанні дисципліни і намічені основні напрямки його покращення. Автори акцентують увагу на необхідності кращого засвоєння фундаментальних знань студентами, у тому числі й при самостійній підготовці, для виховання

висококваліфікованих клініцистів. У той же час, з урахуванням все більш частих випадків формування системної патології і коморбідності, увагу студентів слід звертати на загальні механізми розвитку хвороби.

Ключові слова: *патологічна фізіологія, підвищення якості викладання, патогенез, коморбідність.*

R.S. Vastyanov, I.P. Gurkalova, V.P. Babiy, I.A. Kuzmenko

PERSPECTIVE OF DEVELOPMENT AND IMPROVEMENT OF PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY TEACHING IN MEDICAL UNIVERSITIES

On the basis of own experience, traditions of department of general and clinical physiopathology the walkthrough of current status of businesses is presented in teaching of discipline and basic directions of his improvement are set. The authors attracted attention on the students' better estimation of knowledge, including those during their self-education, for the highly qualified clinicians preparation. At the same time, taking into consideration the increasingly frequent cases of systemic disease development and comorbidity, the students' attention should be attracted to the general mechanisms of disease development.

Key words: *pathological physiology, teaching, quality improvement, pathogenesis, comorbidity.*

Поступила 13.05.16

УДК 612.017.1:612.8.062;612.821.7+616.853

Р.С. Вастьянов, Ю.С. Стрельнікова

Одеський національний медичний університет

ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ СИСТЕМИ ЦИТОКІНІВ ПРИ ХРОНІЧНОМУ СУДОМНОМУ СИНДРОМІ

Наведені дані експериментальних досліджень, що висвітлюють вплив фактора некроза пухлини-α (ФНП) та інтерлейкіну-1β (ІЛ-1) на вираженість кіндлінг-індукованого хронічного судомного синдрому. Обговорюється модулюючий вплив вказаних цитокінів на розвиток і пригнічення судом, зміни концентрації ФНП та ІЛ-1 в крові та тканині мозку при кіндлінговій моделі епілепсії. Показано розвиток протисудомного ефекту при пікротоксиновому кіндлінгу за умов блокади активності інтерлейкінових рецепторів. Зроблено висновок про патогенетичне значення системи цитокінів в епілептогенезі, а також про патофізіологічні механізми хронічного судомного синдрому з точки зору розвитку патологічної дизрегуляційної інтеграції нервової та імунної систем.

Ключові слова: *кіндлінг, цитокіни, фактор некроза пухлини, інтерлейкін-1, рекомбінантний антагоніст інтерлейкін-1 рецепторів, дизрегуляційна патологія.*

Відомі дані стосовно взаємозв'язку дисфункції імунної системи та розвитку епілепсії. Результати клінічних спостережень свідчать про дисфункцію імунної системи у хворих з енцефалітом Расмусена [1] і з синдромом Леннокса–Гасто [2]. У пацієнтів з епілепсією після клоніко-тонічних нападів у ліквoрі були виявлені підвищені концентрації інтерлейкіну-6 (Indicators of inflammation after recent tonic-clonic epileptic seizures correlate), також зросла концентрація антагоністів щодо рецепторів до інтерлейкіну-1 (ІЛ-1) [3].

Експериментально відтворений каїнат-індукований епілептичний статус спричиняв зростання внутрішньогіпокампальної експресії мРНК ІЛ-1, фактора некрозу пухлини-α (ФНП) та інших цитокінів [4]. Показано також, що введення ІЛ-1 подовжувало термін маніфестації каїнат-індукованих судом [5]. Обидва цитокіни – ФНП та ІЛ-1 підсилювали вираженість пентиленентетразолових судом в мишей [4].

Ймовірно, що цитокіни здатні модулювати процеси збудливості головного мозку, а також регулювати розвиток судом, розвиток та гибель нейронів, реактивний гліоз та процеси «спрутингу» нервових волокон [6].

Показано, що блокування активності системи (рецепторів) цитокінів справляє позитивні терапевтичні ефекти при енцефаліті Расмусена [7] та нейродегенеративних захворюваннях з аутоімунними механізмами розвитку [8]. Блокада активості ІЛ-1 рецепторів вважається потенціальним терапевтичним заходом при лікуванні епілепсії [9]. Нами проведено низку дослідів, присвячених визначенню патогенетичної ролі цитокінів при хронічному судомному синдромі.

Мета роботи – дослідження патогенетичної ролі системи цитокінів при кіндлінгу. Сформульована мета реалізовувалася шляхом визначення впливу екзогенного введення ФНП на вміст досліджуваних цитокінів в крові та тканині мозку щурів з моделлю хронічного судомного синдрому, а також інтенсивності кіндлінг-спричиненого судомного синдрому при блокаді ІЛ-1 рецепторів.

Матеріал і методи. Дослідження проводилися за умов хронічного експерименту на щурах-самцях лінії Вістар масою від 180 до 250 г відповідно до вимог вітчизняних і міжнародних рекомендацій (Конвенція Ради Європи, 1986; Закон України «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 21.02.06, №3447-IV), а також комісії з біоетики ОНМедУ (протокол № 28 Д від 09.11.12).

Для відтворення хронічного судомного синдрому використовували модель електро-

© Р.С. Вастьянов, Ю.С. Стрельнікова, 2016

стимуляційного та хімічного кіндлінгу шляхом електричних подразнень мигдалика та 24-добового введення підпорогових доз пікротоксину [10]. В окремих серіях кіндлінговим щурам здійснювали екзогенне введення ФНП в дозі 5,0 мкг/кг. Дослідження вмісту ФНП та ІЛ-1 проводили в крові та тканині мозку щурів, використовуючи метод імуноферментного аналізу із застосуванням селективних антитіл системи Biotrak (Amersham Pharmacia Biotech, США). Кожне визначення проводили двічі. Абсорбцію антитіл проводили при довжині хвили 405 нм. Мінімально визначений рівень дорівнював 4,0 пг/мл. При кожному дослідженні вмісту ІЛ-1 застосовували 0,416 мг тканини в 50 мкл досліджуваного розчину. При дослідженні вмісту ФНП об'єм застосованої тканини був у 10 разів менше.

Рекомбінантний антагоніст ІЛ-1 (РАІЛ; НДІ особливо чистих препаратів, С.-Пб, РФ) при відтворенні кіндлінгу вводили щурам внутрішньоочеревинно дозами 2,5; 5,0; 7,5 та 10,0 мг/кг за 30 хв до введення епілептогену.

Отримані результати обчислювали статистично. Мінімальну статистичну вірогідність визначали при $p<0,05$.

Результати. Судомні реакції у щурів, індуковані тестуючою електричною стимуляцією мигдалика через 24 год після екзогенного введення ФНП, мали характер генералізованих клоніко-тонічних нападів з розвитком післянападової депресії та з вегетативними розладами (табл. 1). Інтенсивність кіндлінгових судом, а також кількість щурів з клоніко-тонічними судомними нападами за таких умов суттєво перевищували такі в групі кіндлінгових щурів без введення ФНП (в обох випадках $p<0,05$). Тривалість кіндлінг-індукованої епілептиформної активності була вдвічі більше, ніж в групі кіндлінгових щурів без введення ФНП ($p<0,001$).

При вивченні концентрації ФНП в крові та тканині мозку кіндлінгових щурів до та після екзогенного введення досліджуваного цитокіну виявилося його суттєве зростання в крові (в 6,3 раза, $p<0,01$), рис. 1. Введення

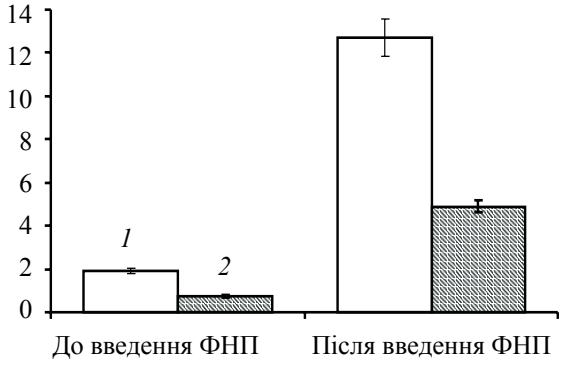


Рис. 1. Вплив внутрішньоочеревинного уведення ФНП (5,0 мкг/кг) на вміст ФНП (*1*) та ІЛ-1 (*2*) в крові кіндлінгових щурів. * $p<0,05$; ** $p<0,01$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими у кіндлінгових щурів до введення ФНП

ФНП супроводжується значним (в 1,9 раза, $p<0,01$) зростанням його вмісту в тканині мозку (рис. 2). За цих умов було виявлено

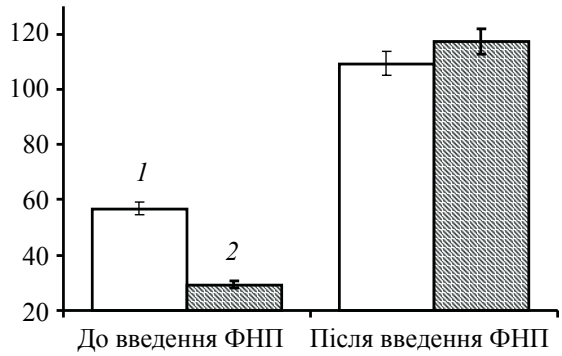


Рис. 2. Вплив внутрішньоочеревинного уведення ФНП (5,0 мкг/кг) на вміст ФНП (*1*) та ІЛ-1 (*2*) в тканині мозку кіндлінгових щурів. ** $p<0,01$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими у кіндлінгових щурів до введення ФНП

аналогічне зростання концентрації ІЛ-1 в крові та мозку кіндлінгових щурів ($p<0,05$).

Таблиця 1. Вплив внутрішньоочеревинного введення ФНП (5,0 мкг/кг) на судомні реакції щурів з електричним кіндлінгом мигдалика

Група щурів (n)	Число щурів з судомами інтенсивністю						Тривалість кіндлінг-індукованої епілептиформної активності, (M±m) с
	0	1	2	3	4	5	
Кіндлінг (11)	0	0	0	0	7	4	47,3±5,3
Кіндлінг + ФНП (9)	0	0	0	0	2#	7#	92,5±10,5***

Примітка. # $p<0,05$; *** $p<0,001$ – вірогідні розбіжності показника порівняно з таким у кіндлінгових щурів без уведення ФНП.

За умов блокади ІЛ-1 рецепторів введенням РАІЛ суттєве зменшення інтенсивности кіндлінг-спричинених судом реєструвалося лише при введенні сполуки максимальною дозою. Генералізовані судомні напади при цьому відзначали у 50 % щурів, повторних нападів не було (p<0,05), табл. 2. Введення РАІЛ в дозі 10 мг/кг спричиняло суттєве (на 34,7 %) подовження латентного періоду перших судомних реакцій відповідно такого показника в контролі (p<0,05).

Таблиця 2. Вплив внутрішньоочеревинного введення РАІЛ на вираженість пікротоксин-індукованих судом кіндлінгових щурів

Група щурів (n=6)	Число щурів з судомами інтенсивністю						Латентний період судомних реакцій, (M±m) с
	0	1	2	3	4	5	
Кіндлінг (11)	0	0	0	0	4	2	9,8±0,9
Кіндлінг + РАІЛ (2,5 мг/кг)	0	0	0	0	4	2	10,3±1,1
Кіндлінг + РАІЛ (5,0 мг/кг)	0	0	0	0	3	3	9,6±0,9
Кіндлінг + РАІЛ (7,5 мг/кг)	0	0	0	0	5	1	9,9±0,9
Кіндлінг + РАІЛ (10 мг/кг)	0	0	0	3	3	0	13,2±0,9*

Примітка. * p<0,05 – порівняно з контролем і з даними кіндлінгових щурів без введення РАІЛ.

Обговорення результатів. Отримані результати свідчать про істотне збільшення концентрації досліджуваних цитокінів в мозку і плазмі крові у щурів з кіндлінгом мигдалика. До цього слід додати результати щодо зміни рівней ФНП у щурів лінії WAG/Rij, генетично схильних до абсансних судом, у віці 2–6 місяців [11]. Виявлено, що в мозку щурів WAG/Rij віком 2 місяці вміст досліджуваного цитокіну не відрізнявся від аналогічних даних у контрольних щурів лінії ACI. Проте в мозку тих же самих щурів віком 4 місяці рівень ФНП збільшився на 24 %, при цьому аналогічні показники в мозку щурів контрольної групи зменшилися на 12 %. На 6-му місяці життя рівень ФНП не змінювався. Враховуючи, що у щурів лінії WAG/Rij максимальна виразність абсансних судом відбувається саме у віці 2–4 місяці, ймовірно, що за умов генетичної моделі генералізованих абсансних судом показано співпадання зростання вмісту ФНП із інтенсивністю судомного синдрому, що свідчить про просудомну роль зазначеного цитокіну.

Ці дані узгоджуються з результатами серій дослідів щодо вивчення впливу екзогенно введеного ІЛ-1 на тривалість генерації спайк-хвильових потенціалів в умовах експериментальної генетично детермінованої моделі абсансної епілепсії. Введений інтактним щурам лінії WAG/Rij цитокін збільшував тривалість генерації спайк-хвильових потенціалів впродовж перших 5 год з моменту введення. Активність мозку тварин реєструвалася протягом 72 год, і тривалість генерації спайк-хвильових потенціалів впродовж 7-ї – 18-ї годин з моменту введення зростала також під впливом іншого цитокіну – ФНП [11].

Проведені дослідження виявили істотне збільшення концентрації ФНП в мозку і плазмі крові у щурів з кіндлінгом мигдалика. Отримані дані свідчать про суттєві порушення регуляторних процесів в нервовій і імунній системах при хронічній епілептичній активності (ЕпА), що є додатковим доказом формування дезінтеграційної патології за досліджених умов. Вважаємо, що за умов індукованої хронічним судомним синдромом дезінтеграції ЦНС відбувається суттєва компенсаторна активація імунної системи, проявом якої є власне вивільнення цитокінів.

Просудомні ефекти досліджених цитокінів, скоріше за все, пов'язані з полегшенням процесу розповсюдження ЕпА, але не зі зниженням порогу виникнення судомного синдрому. Показано схожі концентрації ФНП за умов амігдалярного кіндлінгу в корі мозку і ділянках лімбічної системи, які відомі зниженим порогом ініціації судомних реакцій, а також в тканині мозочка [12], і свідчать, можливо, про залучення вказаних утворень мозку до процесу формування кіндлінгових судом.

В цьому аспекті інтересними є дані стосовно протисудомних ефектів, які були відзначені при блокаді інтерлейкінових рецепторів. Зазначимо, що в цьому разі протисудомний ефект, виражений зменшенням інтенсивності судом і подовженням їх латентного періоду, був досягнутий при введенні сполуки максимальною дозою. Вважаємо принциповим отриманий результат пригнічення хронічного судомного синдрому за умов блокади активності інтерлейкінових

рецепторів. Схожі дані розвитку протисудомної дії при введенні РАІЛ в дозі 10 мг/кг були отримані за умов гострих генералізованих судом, індукованих конвульсантами з різним механізмом реалізації конвульсивної дії [13]. Інакше кажучи, модуляція активності системи прозапальних цитокінів висвітлює патогенетичну їх важливість при судомному синдромі.

Висновки

1. Розвиток хронічного судомного синдрому відбувається за участю імунної системи, а саме представників сімейства прозапальних цитокінів фактора некрозу пухлини-α та інтерлейкіну-1β.

2. Екзогенне введення фактора некрозу пухлини-α кіндлінговим щурам спричиняє просудомний ефект із розвитком генералізованих клоніко-тонічних повторних нападів, збільшенням його концентрації в крові та тканині мозку, а також збільшенням вмісту IL-1β в крові та тканині мозку.

3. При блокаді рецепторів ІЛ-1β введенням РАІЛ відбувається протисудомний ефект в умовах кіндлінг-індукованої хронічної епілептичної активності.

4. Одним із провідних патофізіологічних механізмів хронічного судомного синдрому є формування патологічної дизрегуляційної інтеграції нервової та імунної систем.

Перспективність дослідження. Отримані дані мають важливе значення для визначення фундаментальних механізмів епілептогенезу з точки зору залучення до патогенетичних механізмів системи цитокінів. У цьому аспекті отримані лише перші результати, які потребують аналізу, подальшої перевірки, у тому числі й на інших моделях судомного синдрому.

Доведене посилення вираженості кіндлінгових судом під впливом ФНП свідчить на користь того, що ця сполука порушує перш за все центральні механізми генерування судом. Проте остаточно питання щодо первинності епілептогеннної дії ФНП в мозку або крові ще не вирішене. Більш того, показані центральні ефекти досліджуваного цитокіну після його внутрішньоочеревинного введення свідчать про факт його проникності крізь гематоенцефалічний бар'єр при кіндлінгових судомах, що підтверджує припущення стосовно взаємозв'язку запалення і судом, з одного боку, і порушення проникненості гематоенцефалічного бар'єра і судом – з іншого.

Механізми розвитку протисудомної дії за умов блокади інтерлейкінових рецепторів також потребують ретельної перевірки та уточнення, проте йдеться про перспективи експериментального обгрунтування доцільності клінічного тестування сполук у хворих на епілепсію, механізмом реалізації ефекту яких є блокада активності імунної системи та/або системи цитокінів.

Література

1. *Tumani H.* Biochemical markers of autoimmune diseases of the nervous system / H. Tumani, J. Brettschneider // Curr. Pharm. Des. – 2012. – Vol. 18, № 29. – P. 4556–4563.

2. Expressions of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in cerebrospinal fluid and plasma of children with meningitis and encephalitis/encephalopathy / S. Morichi, Y. Kashiwagi, K. Takekuma et al. // Int. J. Neurosci. – 2013. – Vol. 123, № 1. – P. 17–23.

3. Interleukin-6 and Interleukin-1 receptor antagonist in cerebrospinal fluid from patients with recent tonic-clonic seizures / J. Peltola, J. Palmio, L. Korhonen et al. // Epilepsy Res. – 2000. – Vol. 41. – P. 205–211.

4. Inflammatory cytokines and related genes are induced in the rat hippocampus by limbic status epilepticus / M.G. De Simoni, C. Perego, T. Ravizza et al. // Eur. J. Neurosci. – 2000. – Vol. 12. – P. 2623–2633.

5. *Ravizza T.* Status epilepticus induces time-dependent neuronal and estrocytic expression of IL-1 receptor type-I in the rat limbic system / T. Ravizza, A. Vezzani // Neurosci. – 2006. – Vol. 137, № 1. – P. 301–308.

6. *Jankowsky J.L.* Cytokine responses to LTP induction in the rat hippocampus: a comparison of in vitro and in vivo techniques / J.L. Jankowsky, B.E. Derrick, P.H. Patterson // Learn. Mem. – 2000. – Vol. 7, № 6. – P. 400–412.

7. Rasmussen's encephalitis: clinical features, pathobiology, and treatment advances / S. Varadkar, C.G. Bien, C.A. Kruse, et al. // Lancet Neurol. – 2014. – Vol. 13, № 2. – P. 195–205.

8. *Matikainen S.* Role of cytokines and their blocking in immune-mediated inflammatory diseases / S. Matikainen, S. Jokiranta, K.K. Eklund // Duodecim. – 2016. – Vol. 132, № 4. – P. 349–354.

9. ICE/caspase 1 inhibitors and IL-1beta receptor antagonists as potential therapeutics in epilepsy / A. Vezzani, S. Balosso, M. Maroso, et al. // Curr. Opin. Investig. Drugs. – 2010. – Vol. 11, № 1. – P. 43–50.

10. *Шандра А.А.* Киндлинг и эпилептическая активность / А.А. Шандра, Л. С. Годлевский, А. И. Брусенцов. – Одесса: Астропринт, 1999. – 191 с.

11. Cytokines and absence seizures in a genetic rat model / G. van Luijtelaar, S. Lyashenko, R. Vastyanov, et al. // Neurophysiology. – 2012. – Vol. 43, № 6. – P. 478–486.

12. TNF-alpha in cerebral cortex and cerebellum is affected by amygdalar kindling but not by stimulation of cerebellum / L.S. Godlevsky, A.A. Shandra, A.A. Oleinik, et al. // Pol. J. Pharmacol. – 2002. – Vol. 54, № 6. – P. 655–660.

13. *Вастьянов Р.С.* Вираженість гострих генералізованих судом за умов блокади інтерлейкін-1-бета рецепторів / Р.С. Вастьянов, Ю.С. Стрельнікова // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2015. – № 25. – С. 76–81.

Р.С. Вастьянов, Ю.С. Стрельникова

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ СИСТЕМЫ ЦИТОКИНОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ СУДОРОЖНОМ СИНДРОМЕ

Представлены данные экспериментальных исследований, показывающие влияние фактора некроза опухоли-α (ФНО) и интерлейкина-1β (ИЛ-1) на выраженность киндлинг-вызванного хронического судорожного синдрома. Обсуждается модулирующее влияние указанных цитокинов на развитие и прекращение судорог, а также на изменения концентрации ФНО и ИЛ-1 в крови и ткани мозга крыс в условиях киндлинговой модели эпилепсии. Показано развитие противосудорожного эффекта при пикротоксиновом киндлинге в условиях блокады активности интерлейкиновых рецепторов. Сделан вывод о патогенетическом значении системы цитокинов в эпилептогенезе, а также о патофизиологических механизмах хронического судорожного синдрома с точки зрения развития патологической дизрегуляционной интеграции нервной и иммунной систем.

Ключевые слова: *киндлинг, цитокины, фактор некроза опухоли, интерлейкин-1, рекомбинантный антагонист интерлейкин-1 рецепторов, дизрегуляционная патология.*

R.S. Vastyanov, Yu. S. Strelnikova

CYTOKINES PATHOGENETIC ROLE IN CONDITIONS OF CHRONIC CONVULSIVE SYNDROME

The data are given reflecting experimental trial results that revealed both tumor necrosis factor-α (TNF) and interleukin-1β (IL-1) influences on different forms of kindling-induced chronic seizure syndrome. Cytokines modulating influence on seizures development and termination is discussed together with cytokines-induced changes of TNF and IL-1 levels in blood plasma and brain of kindled rats. Anticonvulsive effects were shown in conditions of picrotoxin kindling as the result of IL-1 receptors block. Authors concluded about the cytokines pathogenetic importance in epileptogenesis as well as about the chronic convulsive syndrome pathophysiologic mechanisms accenting on neural and immune systems pathological dysregulative integration development.

Key words: *kindling, cytokines, tumor necrosis factor, interleukin-1, interleukin-1 receptor recombinant antagonist, dysregulative pathology.*

Поступила 13.05.16

УДК 616.831-005:616-073.75

О.Ю. Гарматіна

ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», м. Київ

НЕТРАВМАТИЧНИЙ ІНТРАКРАНІАЛЬНИЙ КРОВОВИЛИВ: МОЖЛИВОСТІ МУЛЬТИСПІРАЛЬНОЇ КОМП'ЮТЕРНОЇ ТОМОГРАФІЧНОЇ АНГІОГРАФІЇ У ВИЗНАЧЕННІ ЙОГО ПРИЧИН

Визначали можливості МСКТ-ангіографії (МСКТАГ) у виявленні причин нетравматичного інтракраніального крововиливу. Проаналізовано результати МСКТАГ у 68 пацієнтів. Показана висока інформативність МСКТАГ при їх виявленні. Отримані дані впливають на тактику подальшого ведення пацієнта та вибір хірургічного втручання.

Ключові слова: *МСКТ-ангіографія, інтракраніальний крововилив, судинні мальформації.*

Інтракраніальний крововилив є тяжким станом, який потребує невідкладних заходів. Уроджені аномалії судин головного мозку, серед яких найчастіше зустрічаються артеріальні аневризми та артеріовенозні мальформації, ускладнюючись раптовим інтракраніальним крововиливом, представляють небезпеку для життя хворих, супроводжуються високою летальністю та інвалідизацією [1]. Вроджені аномалії судин головного мозку можуть бути причиною внутрішньомозкового, внутрішньошлуночкового і субарахноїдального крововиливів. Нейровізуалізація є важливим етапом, що спрямований на вивчення патології головного мозку. Комп'ютерна томографія є високочутливим методом виявлення крововиливу. Для встановлення церебральної патології виконують дослідження, серед яких мультиспіральна комп'ютерна томографічна ангіографія (МСКТАГ) є важливим діагностичним методом [2].

Метою роботи було вивчити можливості МСКТАГ у встановленні причин нетравматичного інтракраніального крововиливу.

Матеріал і методи. Мультиспіральна комп'ютерна томографія (МСКТ) та МСКТАГ судин головного мозку була виконана 68 пацієнтам у віці від 20 до 76 років, які знаходились на лікуванні в Інституті нейрохірургії з приводу інтракраніального крововиливу. МСКТ-дослідження виконувались на мультиспіральному комп'ютерному томографі Toshiba Aquilion Prime-160 (Японія) за стандартними методиками. Отримані дані передавали і обробляли на робочій станції Vitrea-2.

Результати та їх обговорення. Методом вибору в діагностиці внутрішньочерепного крововиливу є МСКТ. Неінвазивні методи на даний час стали стандартом в оцінці стану церебральних судин. МСКТАГ є одним із таких діагностичних методів променевої діагностики, який широко доступний і використовується в оцінці стану судин головного мозку, виявленні варіантів їх розвитку та судинних мальформацій.

Всім хворим перед проведенням МСКТАГ виконували нативне МСКТ-дослідження для встановлення стану мозкової речовини, наявності і локалізації крововиливу. Спостерігали рентгенологічні ознаки гострого порушення мозкового кровообігу за геморагічним (n=58) і змішаним (n=10) типами. При виявленні гематоми визначали її об'єм.

При виконанні МСКТАГ візуалізували стан судин (діаметр, прохідність), наявність та локалізацію судинних мальформацій. У нашому дослідженні у пацієнтів з субарахноїдальним крововиливом (n=68) найбільш ймовірним джерелом кровотечі були аневризми. При проведенні МСКТАГ були виявлені артеріальні аневризми (n=56; 82 %), локалізовані в передній (n=53) та середній (n=3) мозкових артеріях. При обстеженні цих паці-

© О.Ю. Гарматіна, 2016

єнтів в деяких випадках реєстрували наявність інтрамозкової гематоми (n=15; 22 %) та внутрішньошлуночковий крововилив (n=5; 7 %). У пацієнтів з гострим порушенням мозкового кровообігу за геморагічним типом при МСКТАГ у дев'яти випадках (14 %) були виявлені артеріовенозні мальформації. У пацієнтів з артеріовенозними мальформаціями при поєднанні субарахноїдального крововиливу з інтрамозковою гематомою наймовірнішою причиною субарахноїдального крововиливу також були аневризми. Ці пацієнти були ретельно обстежені з метою виявлення аневризм як джерела кровотечі. В двох випадках нами були встановлені аневризми в осередках артеріовенозних мальформацій, які локалізувалися в тім'яній ділянці. Джерело кровотечі в трьох випадках (4 %) остаточно визначити не вдалося. 3D-реконструкція дозволяла встановити відношення судинних мальформацій до кісткових структур, що важливо для планування типу хірургічного втручання та уточнення доступу до судинних аномалій.

Також відмічали розвиток ішемії головного мозку в басейні артерії, в якій була виявлена артеріальна аневризма (n=10). При МСКТАГ відмічали церебральний ангіоспазм поблизу артеріальної аневризми, яка розірвалася. При цьому реєстрували збіднення мережі судин вище ділянки спазму артерії.

У наших дослідженнях встановлені інформативність МСКТАГ у виявленні судинних мальформацій приблизно 99 %, чутливість 97 %, специфічність близько 100 %. Отримані нами дані співпадають з результатами інших авторів, які показали високу інформативність, чутливість та специфічність МСКТАГ у виявленні судинних мальформацій при інтракраніальному крововиливі [3]. Дослідження, які порівнюють МСКТАГ з магніторезонансною ангіографією та дигітальною субтракційною ангіографією, свідчать про високу точність МСКТАГ в діагностиці основних судинних аномалій з чутливістю ≥95 % і специфічністю до 100 %. Позитивні і негативні прогностичні значення перевищують 97 % [1, 4, 5]. Чутливість і специфічність МСКТАГ до церебрального вазоспазму становить 80 і 93 % відповідно [6]. Однак МСКТАГ-зображення, незважаючи на новітні технології в галузі променевої діагностики, поступаються дигітальній субтракційній ангіографії в тимчасовій візуалізації судин; це обмежує здатність МСКТАГ у виявленні годуючих і дренажних шляхів артеріовенозних мальформацій, але ця методика може бути гарною альтернативою дигітальній субтракційній ангіографії у випадках виявлення причини інтракраніального крововиливу [7, 8].

Висновки та перспективність. Наші результати вказують на те, що МСКТАГ є швидкою, малоінвазивною та доступною методикою променевої діагностики у встановленні причин нетравматичного інтракраніального крововиливу, особливо у пацієнтів у важкому стані. Метод відноситься до основних етапів діагностики захворювань церебральних судин. Оптимальним варіантом є проведення первинного МСКТ та МСКТАГ- досліджень в максимально ранні терміни після крововиливу для встановлення наявності крові, локалізації та розрахунку її об'єму. Використання програм післяпроцесорної обробки суттєво розширює можливості МСКТАГ на етапі до оперативного втручання на судинах головного мозку, що сприяє отриманню більш точної інформації про причини інтракраніального крововиливу та оточуючі структури, наявність супутніх захворювань, дозволяє визначити і уточнити подальшу тактику ведення хворого.

Література

1. Computed tomography angiography or magnetic resonance angiography for detection of intracranial vascular malformations in patients with intracerebral haemorrhage / C.B. Josephson, P.M. White, A. Krishan, et al. // Cochrane Database Syst Rev. – 2014. – № 9. – CD009372.

2. Computed tomography angiography of the carotid and cerebral circulation / J.E. Delgado Almandoz, J.M. Romero, S.R. Pomerantz, M.H. Lev // Radiol. Clin. North Am. – 2010. – Vol. 48 (2). – P. 265–281.

3. Diagnostic yield and accuracy of CT angiography, MR angiography, and digital subtraction angiography for detection of macrovascular causes of intracerebral haemorrhage: prospective, multicentre cohort study / C.J. van Asch, B.K. Velthuis, G.J. Rinkel, A. Algra, et al. – BMJ. – 2015. – Vol. 351. – h5762.

4. Multidetector row CT angiography in spontaneous lobar intracerebral hemorrhage: a prospective comparison with conventional angiography / D.Y. Yoon, S.K. Chang, C.S. Choi et al. // Am. J. Neuroradiol. – 2009. – Vol. 30. – P. 962–967.

5. CT angiography in non-traumatic subarachnoid hemorrhage: the importance of arterial attenuation for the detection of intracranial aneurysms / B. Ramgren, R. Siemund, O.G. Nilsson et al. // Acta Radiol. – 2015. – Vol. 56 (10). – P. 1248–1255.

6. Diagnostic accuracy of CT angiography and CT perfusion for cerebral vasospasm: a meta-analysis / E.D. Greenberg, R. Gold, M. Reichman, et al. // Am. J. Neuroradiol. – 2010. – Vol. 31 (10). – P. 1853–1860.

7. Cerebral vascular malformations: Time-resolved CT angiography compared to DSA / J.J. Shankar, C. Lum, S. Chakraborty, M. Dos Santos // Neuroradiol. J. – 2015. – Vol. 28 (3). – P. 310–315.

8. Three dimensional CT angiography versus digital subtraction angiography in the detection of intracranial aneurysms in subarachnoid hemorrhage / C.J. Prestigiacomo, A. Sabit, W. He, et al. / J. Neurointerv Surg. – 2010. – Vol. 2 (4). – P. 385–389.

О.Ю. Гарматина

НЕТРАВМАТИЧЕСКОЕ ВНУТРИЧЕРЕПНОЕ КРОВОИЗЛИЯНИЕ: ВОЗМОЖНОСТИ МСКТ-АНГИОГРАФИИ В ОПРЕДЕЛЕНИИ ЕГО ПРИЧИН

Определяли возможности МСКТ-ангиографии (МСКТАГ) в выявлении причин нетравматического внутричерепного кровоизлияния. Проанализированы результаты МСКТАГ у 68 пациентов. Показана высокая информативность при их обнаружении. Полученные данные МСКТАГ влияют на тактику дальнейшего ведения пациента и выбор хирургического вмешательства.

Ключевые слова: *МСКТ-ангиография, интракраниальное кровоизлияние, сосудистые мальформации.*

O.Yu. Harmatina

NONTRAUMATIC INTRACRANIAL HEMORRHAGE: OPPORTUNITIES OF MSCT-ANGIOGRAPHY FOR THE DETECTION OF ITS CAUSES

The aim of this article is to identify opportunities MSCT-angiography (MSCTA) for detection of causes in nontraumatic intracranial hemorrhage. Results MSCTA in 68 patients are presented. The high information content MSCTA in their detection was shown. The data of MSCTA affect to the tactic of patient further conduct and the type of surgery.

Key words: *MSCT-angiography, intracranial hemorrhage, vascular malformations.*

Поступила 12.05.16

УДК 616.381-002+616.379-008.64+616.24+616.61-008.6+616.37-002

М.Р. Герасимчук, Л.М. Заяць, В.В. Черкасова, І.П. Кліщ

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

ВПЛИВ ПОЛІЕТІОЛОГІЧНИХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ СТАНІВ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЛЕГЕНЬ

Дослідження проведено на 164 білих щурах-самцях масою 180–230 г, яким були змодельовані критичні стани: гострий розлитий перитоніт (ГРП), гострий панкреатит (ГП), гостра ниркова недостатність (ГНН) і цукровий діабет (ЦД). Визначали коефіцієнт легеневої регуляції за лейкоцитами, у венозній та артеріальній крові, яку забирали з лівого та правого шлуночків серця. Для оцінки розвитку легеневого набряку використано Wet/Dry індекси, які підвищуються при накопиченні позасудинної рідини в легенях, об'єму циркулюючої крові або обох одночасно. Встановлено, що в умовах розвитку експериментальних критичних станів, таких як ГРП, ГП, ГНН та ЦД, спостерігається підвищена активність лейкоцитів і їх використання, зокрема в органах дихання. Коефіцієнт легеневої регуляції за лейкоцитами невпинно зростав у дослідних групах протягом усього періоду дослідження, незважаючи на значні коливання кількості лейкоцитів, що вказує на підвищений рівень лейкоцитарної секвестрації в легенях. Доведено паралельний прогресуючий розвиток респіраторного ушкодження, яке проявлялось наростанням набряково-ексудативних явищ, що знайшло підтвердження у достовірних змінах Wet/Dry індексів.

Ключові слова: *критичні стани, експеримент, перитоніт, гострий панкреатит, гостра ниркова недостатність, цукровий діабет.*

Одним із провідних життєвоважливих багатофункціональних органів-мішеней є легені. Вони виконують також і дезінтоксикаційну функцію, внаслідок чого досить часто першими реагують на різні поліетіологічні стани. Так, у лікувальній практиці досить часто лікарям доводиться зустрічатися з такими критичними станами, як гострий розлитий перитоніт (ГРП), гострий панкреатит (ГП), гостра ниркова недостатність (ГНН), цукровий діабет (ЦД), які залишаються актуальною проблемою не тільки невідкладної хірургії та реаніматології, а також і терапії. Летальність при ГРП становить 20,0–92,8 % та прямо залежить від кількості уражених органів, залучених у патологічний процес [1]. Смертність за умов розвитку ГП різної етіології досягає 60–70 %, а ГНН – 15,6–62,8 %, тоді як при поєднанні з сепсисом становить більше 75 % і не має помітної тенденції до зниження [2]. Згідно даних ВООЗ, в економічно розвинених країнах світу до 4–6 % населення хворіє на ЦД. З віком кількість хворих зростає і після 65 років досягає 10–15 %. При цьому майже 80 % припадає на лікування хронічних ускладнень ЦД [3]. Смертність людей з діабетом підвищується у 2 – 3 рази, а тривалість життя зменшується на 10–30 % [4].

Легеневі гемокапіляри стають першою ланкою для медіаторів і ендотоксинів. У результаті легені є першим органом на шляху детоксикації названих факторів, функція якого декомпенсується, супроводжуючись дисфункцією сурфактантної системи, що пов'язане з фосфоліпідним обміном, а також ушкодженням компонентів аерогематичного бар'єра [1]. Це пояснюється структурними і функціональними особливостями дихальної системи та прямою дією біологічних компонентів медіаторного каскаду на її метаболічні функції, що сприяє розладам мікроциркуляторного русла [2]. При цьому відбувається активація імунокомпетентних клітин, що супроводжується «респіраторним вибухом» і викидом великої кількості медіаторів запалення. Як наслідок, підвищується ендотеліальна проникність гемокапілярів легень, порушуються їх респіраторні і нереспіраторні функції, а в подальшому розвиваються вагомі зрушення у легеневій гемодинаміці з прогресуванням гострого ушкодження легень [5].

© М.Р. Герасимчук, Л.М. Заяць, В.В. Черкасова, І.П. Кліщ , 2016

Матеріал і методи. Дослідження проводилось на 164 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 180–230 г, які були розділені на сім груп: 1-ша – інтактна; 2-га – контрольна (вводили 0,9%-вий розчин NaCl внутрішньоочеревинно з розрахунку 1 мл на 100 г маси щура) для порівняння з показниками дослідних груп; 3-тя – дослідна, з ГРП (вводили 10%-ву калову суспензію з розрахунку 1 мл на 100 г маси щура внутрішньоочеревинно); 4-та – з ГП (двічі внутрішньоочеревинно вводили 20%-вий розчин L-аргініну в сумарній дозі 5 г/кг з інтервалом 1 год); 5-та – з ГНН (вводили 50%-вий водний розчин гліцеролу внутрішньом'язово в дозі 10 мл/кг); 6-та – з експериментальним стрептозотоцин-індукованим ЦД. Для моделювання діабету відбирали тварин віком 2 міс (маса тіла 90–100 г). Стрептозотоцин (Sigma, США) вводили одноразово внутрішньоочеревинно із розрахунку 60 мг/кг, безпосередньо перед введенням розчинивши його у 0,5 мл 0,1 М цитратного буфера (pH=4,5) [3]. Усі дослідження проводили під кетаміновим наркозом (40 мг/кг).

Функціональну активність легень оцінювали за запропонованим нами коефіцієнтом легеневої регуляції за лейкоцитами у відсотках (КЛРл) [6]. КЛРл = (В-А)/В · 100, де В – кількість лейкоцитів у венозній крові, А – в артеріальній [6], а також розраховували різницю між білокрівцями у венозній (Лв) та артеріальній (Ла) крові. Забір крові здійснювали через 1, 12, 24 та 48 год від початку моделювання критичного стану у 3-й – 5-й групах з лівого (артеріальна) та правого (венозна) шлуночків серця, а в 6-й групі з експериментальним ЦД на 14-ту і 28-му добу дослідження.

Для оцінки розвитку легеневого набряку використали Wet/Dry індекси [1, 7], які підвищуються при накопиченні позасудинної рідини в легенях, збільшенні об'єму циркулюючої крові або при обох одночасно. Використовували ліву легеню, яку після видалення з грудної клітки швидко промивали 0,9%-вим розчином NaCl, усували зайву вологу фільтрувальним папером і зважували з метою визначення її вологої (Wetm) маси. Потім препарат перекладали на фольгу та залишали протягом 24 год у термостаті при температурі 80 °С, після визначали масу сухої (Drym) легені. Нами розраховано наступні індекси: 1) співвідношення маси вологої (Wetm) легені до маси тіла тварини (Bm), що репрезентує розвиток набряку легеневої тканини (НЛТ): НЛТ = (Wetm/Bm)·10,000; 2) співвідношення маси сухої (Drym) легені до маси тіла тварини (Bm), що дозволяє оцінити утворення легеневого ексудату (ЛЕ): ЛЕ = (Drym/Bm)·10,000; 3) вміст води в легенях: ВЛ = (Wetm – Drym)/Wetm·100; 4) співвідношення маси вологої легені до маси сухої (ВСЛ), воно дозволяло гравіметрично вимірювати кількісний індекс рівня легеневого набряку: ВСЛ = Wetm/Drym.

Отримані дані статистично обробили за допомогою критеріїв непараметричної статистики (Вілкоксона та Sign-тесту). Результати вважали вірогідними, якщо коефіцієнт вірогідності дорівнював $p<0,05$.

Результати. Нами було встановлено, що вже через 1 годину від початку експерименту КЛРл був достовірно вищим при ГРП як у контрольних тварин, так і у дослідних і становив (11,74±2,94) % та (1,62±0,99) % у 2-й групі, що було найвищим результатом серед усіх груп. Так, КЛРл у 4-й групі з експериментальною ГП перевищував контрольні значення у 4,3 раза ($p<0,05$), а у 5-й групі з ГНН – у 4,4 раза ($p<0,05$).

Через 12 годин від початку експерименту визначено наростання лейкоцитозу із збільшенням показника лейкоцитарної різниці у 2,6; 1,9 та 2,2 раза ($p<0,05$) у 3-й, 4-й та 5-й групах відповідно. Подібна тенденція відзначалась щодо КЛРл, який переважав над контролем у 13,4 раза ($p<0,05$) при ГРП та 5,7 і 8,1 раза ($p<0,05$) при ГП і ГНН. Хоча на 24-ту годину після введення калової суспензії і було характерно зменшення рівня лейкоцитів і показника їхньої різниці на 49,83 % ($p<0,05$), але КЛРл продовжував стійко наростати, будучи на 25,41 % ($p<0,05$) вищим порівняно із результатом на 12-ту годину. При цьому у 4-й і 5-й групах продовжувалось наростання лейкоцитозу, який перевищував показники контролю майже втричі, а КЛРл зростав, хоча і не так стрімко, як у тварин з перитонітом, тоді як через 14 діб від початку моделювання ЦД відмічався незначний лейкоцитоз і показник КЛРл становив (2,14±0,98) %. Така ж тенденція зберігалась із продовженням тривалості експерименту.

На 48-му годину при ГРП, ГП та ГНН реактивно збільшувалась кількість білих кров'яних тілець, паралельно з якою у 2,2; 1,9 та 2,1 раза ($p<0,05$) відповідно зросла різниця між Лв та Ла. КЛРл й надалі прогресував,

досягнувши рівня (36,22±3,44), (24,98±4,12) та (30,65±3,86) % (p<0,05) відповідно, що є прогностично несприятливим і свідчить про неконтрольовану затримку білих кров'яних тілець, а також репрезентує прогресуючий розвиток гострого ушкодження легень [1, 2], тоді як на 28-му добу дослідження у щурів 6-ї групи з ЦД відзначалась помірна лейкопенія, а КЛРл достовірно зріс у 3,8 раза.

Для визначення та оцінки розвитку легеневого набряку було використано Wet/Dry індекси. Аналіз отриманих результатів показав, що всі індекси достовірно зростали з 12-ї години дослідження із максимальним значенням на 48-му годину експерименту у 3-й, 4-й та 5-й групах. Зокрема, НЛТ перевищував контрольні дані через 12 годин від початку експерименту на 15 % (p<0,05) при ГРП. Через 24 години після введення калової суспензії НЛТ збільшився відносно контролю на 34,51 % (p<0,05), ЛЕ – на 17,15 % (p<0,05), ВЛ – на 10,37 % (p<0,05), а ВСЛ – на 21,17 % (p<0,05). При відтворенні ГП у тварин 4-ї групи НЛТ збільшився відносно контролю на 28,77 % (p<0,05), ЛЕ – на 16,32 % (p<0,05), ВЛ – на 11,81 % (p<0,05), ВСЛ – на 17,93 % (p<0,05) відповідно. НЛТ у щурів з ГНН збільшився відносно контролю на 33,11 % (p<0,05), ЛЕ – на 18,07 % (p<0,05), ВЛ – на 8,82 % (p>0,05), ВСЛ – на 20,96 % (p<0,05). На 48-му годину дослідження відзначено продовження зростання всіх Wet/Dry індексів порівняно з контролем. Це відображено наступними результатами: у щурів 3-ї групи НЛТ підвищився у 1,9 раза (p<0,05), ЛЕ – в 1,5 раза (p<0,05), ВЛ – на 10,78 % (p<0,05), ВСЛ – на 21,82 % (p<0,05); у 4-й групі НЛТ підвищився в 1,7 раза (p<0,05), ЛЕ – в 1,4 раза (p<0,05), ВЛ – на 9,43 % (p>0,05), ВСЛ – на 17,38 % (p<0,05); у 5-й групі НЛТ підвищився у 1,9 раза (p<0,05), ЛЕ – в 1,6 раза (p<0,05), ВЛ – на 11,39 % (p<0,05), ВСЛ – на 20,17 % (p<0,05), тоді як за умов розвитку експериментального ЦД Wet/Dry індекси наростали значно повільніше до 28-ї доби і не досягали достовірних значень, окрім індексу НЛТ, який підвищився у 1,4 раза (p<0,05).

Обговорення результатів. Аналізуючи отримані дані щодо початкового лейкоцитозу паралельно зі зростанням коефіцієнта легеневої регуляції за лейкоцитами, варто звернути увагу на розвиток лейкопенії після 1-ї доби дослідження, що свідчило про підвищення рівня секвестрації лейкоцитів у легенях і порушення фагоцитарних процесів. Так, за даними ряду авторів, навіть за умов нейтропенії відбувається стимуляція транскрипційного фактора NF-kB, який регулює продукцію антиапоптичних білків [8]. При ендотоксемії активація NF-kB збільшується в легенях, але не у нейтрофільних гранулоцитах крові, пояснюючи підвищення експресії прозапальних цитокінів популяцією легеневих нейтрофільних гранулоцитів [5]. І.Н. Швидченко зі співавт. встановлено, що навіть незначна доза ліпополісахариду бактерій запускає нейтрофільну активацію та потенціює продукцію ними прозапальних цитокінів [9]. Це веде до зростання mRNA та білків, IL-1β, MIP-2, TNF-α і вивільнення з первинних гранул у позаклітинний простір еластази, що ініціює гостру запальну відповідь, лейкоцитарну секвестрацію вже через 15–30 хв від початку дії ендотоксину, розщеплюючи рецептори ліпополісахаридів, і спричинює легеневе ушкодження [7, 10].

Що ж до оцінки легеневого ушкодження, яке підтверджено наростанням набряково-ексудативних явищ за допомогою Wet/Dry індексів, то дані патологічні процеси супроводжували розвиток усіх досліджуваних критичних станів. Так, відомим є факт, що при акумуляції рідини в інтерстиціальній тканині з 35 до 50 % вона починає проникати на поверхню альвеол і форсується альвеолярний набряк легень. Тому отримані дані свідчать про формування гострого ушкодження легень внаслідок впливу нейтрофільних гранулоцитів при зростаючій ендотоксемії, з подальшим прогресуючим розвитком НЛТ і накопиченням ексудативної рідини. У результаті потенціювання таких механізмів розвивається дихальна недостатність, що підтверджено іншими науковцями [11]. При цьому запальна активність нейтрофільних гранулоцитів генерується системою комплементу (C5a), активацію якої поєднують із ушкоджуючим ефектом дії оксидантів і протеаз на ендотелій капілярів [12]. Таким чином, центральною патогенетичною складовою у розвитку набряку при гострому ушкодженні легень є інтерреакція між нейтрофільними гранулоцитами і ендотелієм, маніфестуючи гострою дихальною недостатністю, що перекликається з дослідженнями ряду авторів як при гострому ушкодженні легень, так і при інших деструктивних процесах у легенях.

Висновки

В умовах розвитку експериментальних патологічних станів, таких як гострий розлитий перитоніт, гострий панкреатит, гостра ниркова недостатність та цукровий діабет, встановлена підвищена активність лейкоцитів і їх використання, зокрема в органах дихання. За допомогою коефіцієнта легеневої регуляції за лейкоцитами нами визначено елевацію рівня лейкоцитарної секвестрації у легенях. Коефіцієнт легеневої регуляції за лейкоцитами невпинно зростав протягом усього дослідження, незважаючи на значні коливання кількості лейкоцитів. Доведено паралельний прогресуючий розвиток респіраторного ушкодження, що знайшло підтвердження у достовірних змінах Wet/Dry індексів.

Перспективність дослідження. Отримані експериментальні дані дослідження лейкоцитарної секвестрації у щурів при різних патологічних станах мають не тільки теоретичне, але й практичне значення. Ці результати, зокрема коефіцієнт легеневої регуляції за лейкоцитами, можуть стати базисом тактики інтенсивної терапії пацієнтів із гострим розлитим перитонітом, гострою кишковою непрохідністю, гострою нирковою недостатністю та цукровим діабетом, а також профілактики розвитку гострого ураження легень.

Література

1. *Gerasymchuk M.R.* The role of endogenous intoxication and neutrophils in mechanisms of acute lung injury in case of experimental peritonitis / M.R. Gerasymchuk, L.M. Zayats, V.V. Cherkasova // Вестник КазНМУ. – 2013. – № 5. – С. 76–80.

2. *Gerasymchuk M.R.* Place of endogenous intoxication at an early stage of development of the critical states of various etiologies / M.R. Gerasymchuk, I.P. Klishch, N.Ya. Varnava // Inter-Medical. – 2015. – № 3 (9). – P. 21–24.

3. Role of endogenous intoxication in the lung injury development during experimental diabetes mellitus / M.R. Gerasymchuk, B.M. Kishchuk, L.M. Zayats, V.V. Cherkasova // Clinical Pharmacy. – 2013. – Vol. 17, № 4. – P. 48–51.

4. Experimental diabetes mellitus: oxidative stress and changes in lung structure / L.A Jr. Forgiarini, N.A. Kretzmann, M. Porawski, et al. // J. Bras. Pneumol. – Aug 2009. – № 35 (8). – P. 788–791.

5. Role of alveolar macrophage and migrating neutrophils in hemorrhage induced priming for ALI subsequent to septic challenge / J. Lomas-Neira, C.-S.Chung, M. Perl, et al. // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. – 2006. – № 290. – P. L51–L58.

6. *Герасимчук М.Р.* Пат. 71009 Україна, МПК (2012.01) A61B 1/00, A61B 5/08 (2006.01). Спосіб діагностики гострого легеневого ушкодження при розлитому перитоніті у щурів / Герасимчук М.Р., Заяць Л.М. U 201200810; заявл. 26.01.12 ; опубл. 25.06.12. Бюл. № 12.

7. *Gerasymchuk M.R.* Neutrophile sequestration role in the initiation of lung injury in rats with acute peritonitis / M.R. Gerasymchuk // Folia Medica Cassoviensia. – 2011. – T. 66, № 1, Suppl. 1. – P. 150–153.

8. Neutrophils as early immunologic effectors in hemorrhage- or endotoxemia-induced acute lung injury / E. Abraham, A. Carmody, R. Shenkar, J. Arcaroli // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. Biol. – 2000. – № 279. – P. 1137–1145.

9. *Швыдченко И.Н.* Цитокинсекретирующая функция нейтрофильных гранулоцитов / И.Н. Швыдченко, И.В. Нестерова, Е.Ю. Синельникова // Иммунология. – 2005. – № 1. – С. 31–34.

10. Differential effects of antibiotics in combination with G-CSF on survival and polymorphonuclear granulocyte cell functions in septic rats / A. Bauhofer, M. Huttel, W. Lorenz, et al. // BMC Infect. Diseases. – 2008. – № 8. – P. 55–65.

11. *Rodrigo R.* Biochemical and ultrastructural lung damage induced by rhabdomyolysis in the rat / R. Rodrigo, S. Trujillo, C. Bosco // Exp. Biol. Med. – 2006. – № 231. – P. 1430–1438.

12. *Olson T.S.* L-selectin is required for fMLP but not C5a-induced margination of neutrophils in pulmonary circulation / T.S. Olson, K. Singbartl, K. Ley // Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol. – 2002. – № 282. – P. 1245–1252.

М.Р. Герасимчук, Л.М. Заяц, В.В. Черкасова, И.П. Клищ

ВЛИЯНИЕ ПОЛИЭТИОЛОГИЧЕСКИХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЛЕГКИХ

Исследование проведено на 164 белых крысах-самцах массой 180–230 г, которым были смоделированы критические состояния: острый разлитой перитонит (ОРП), острый панкреатит

(ОП), острая почечная недостаточность (ОПН) и сахарный диабет (СД). Определяли коэффициент легочной регуляции по лейкоцитам в венозной и артериальной крови, которую брали из левого и правого желудочков сердца. Для оценки развития легочного отека использованы Wet/Dry индексы, которые повышаются при накоплении внесосудистой жидкости в легких, объема циркулирующей крови или обоих одновременно. Установлено, что в условиях развития экспериментальных критических состояний, таких как ГРП, ГП, ОПН и СД, наблюдается повышенная активность лейкоцитов и их использования, в частности в органах дыхания. Коэффициент легочной регуляции по лейкоцитам неуклонно рос в опытных группах на протяжении всего исследования, несмотря на значительные колебания количества лейкоцитов, что указывает на повышенный уровень лейкоцитарной секвестрации в легких. Доказано параллельное прогрессирующее развитие респираторного повреждения, которое проявлялось нарастанием отечно-экссудативных явлений, что нашло подтверждение в достоверных изменениях Wet/Dry индексов.

Ключевые слова: *критические состояния, эксперимент, перитонит, острый панкреатит, острая почечная недостаточность, сахарный диабет.*

M.R. Gerasymchuk, L.M. Zaiats, V.V. Cherkasova, I.P. Klishch

INFLUENCE OF THE POLYETIOLOGICAL EXPERIMENTAL CONDITIONS ON THE LUNGS FUNCTIONAL STATUS

The study was carried out on 164 white male rats (180–230 g), and were modeled critical conditions (CC): acute diffuse peritonitis (ADP), acute pancreatitis (AP), acute renal failure (ARF) and diabetes mellitus (DM). We determined the rate of pulmonary regulation by leukocytes in percentage (CLRl) in venous and arterial blood, which is taken from the left and right ventricles of the heart. To evaluate the pulmonary edema development we used Wet/Dry index, which increased in case of accumulation of extravascular fluid in the lungs, blood volume, or both. We found that in terms of critical experimental conditions such as ADP, AP, ARF and DM observed increased activity of leukocytes and their use, particularly in the respiratory organs. CLRl steadily increased in experimental groups throughout the study, despite significant fluctuations in the number of white blood cells, indicating elevated levels of leukocyte sequestration in the lungs. It was proved in parallel progressive development of respiratory damage, which manifested an increasing swelling and exudative phenomena, which was confirmed by the significant changes Wet/Dry index.

Key words: *critical condition, experiment, peritonitis, acute pancreatitis, acute renal failure, diabetes mellitus.*

Поступила 16.03.16

УДК 616-092.9+616.441+616.441-008.64

М.Р. Герасимчук, О.Г. Попадинець, Н.Г. Побігун

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГІПОТИРЕОЗІ ТА ФІЗИЧНОМУ НАВАНТАЖЕННІ

У 82 самців білих щурів лінії Вістар в експерименті було змодельовано гіпотиреоз за умов впливу помірного фізичного навантаження (ПФН). Детально досліджено структурні компоненти щитоподібної залози та доведено розвиток ендогенної інтоксикації за допомогою визначення молекул середньої маси і лактату. Досліджені нами морфологічні та біохімічні ознаки свідчать про зниження секреторної функції щитоподібної залози при експериментальному гіпотиреозі (ЕГ) за рахунок пригнічення синтезуючої і транспортної здатності тиреоцитів, унаслідок чого зменшується продукування тиреоїдних гормонів. Встановлено, що у тварин з гіпотиреозом рівень молекул середньої маси у крові зріс на 19,44 %, у печінці – на 16,63 %, а лактату – в 6,8 раза. При ЕГ і ПФН наростання ендотоксемії відбувалось повільніше і на значно нижчому рівні. Це свідчить про те, що при гіпотиреозі виникає стан ендогенної інтоксикації, обумовлений інтенсифікацією процесів утворення молекул середньої маси і лактату. Доведено позитивний вплив ПФН, що проявлялось у зменшенні проявів основного симптомокомплексу гіпотиреозу.

Ключові слова: *гіпотиреоз, помірне фізичне навантаження, ендогенна інтоксикація.*

Гіпотиреоз є найбільш поширеною формою захворювання щитоподібної залози, характеризується погіршенням пам'яті і навчання, депресією, психотичною поведінкою, сповільненою здатністю рухового апарату, сонливістю, прогресивним зниженням інтелектуальної активності і, в крайніх випадках, розвитком коматозного стану [1]. Загальновідомим є факт, що тиреоїдні гормони (ТГ) істотно впливають на дозрівання специфічних нейрональних популяцій, а їх відсутність в період активного нейрогенезу призводить до незворотної розумової відсталості і супроводжується множинними морфологічними змінами в головному мозку та опорно-руховій системі [2].

Клінічний гіпотиреоз визначається загальним зниженням дії гормонів щитоподібної залози, що в тому числі відображається на модуляції калорієгенезу і споживанні кисню в більшості тканин [3].

Дослідження останніх років переконливо свідчать про важливу роль немедикаментозних адаптаційних способів попередження захворюваності та покращення функцій організму, серед яких чільне місце займає динамічне помірне фізичне навантаження (ПФН) [4].

Матеріал і методи. Дослідження проведено на 82 самцях білих щурів лінії Вістар масою 200–230 г, які утримувались на базі віварію кафедри патологічної фізіології ІФНМУ. Тварин розподілено на п'ять груп: 1-ша – інтактна; 2-га – контрольна; 3-тя – з експериментальним гіпотиреозом (ЕГ), який моделювали шляхом щоденного додавання до питної води тварин препарату Mercazolil, діюча речовина Thiamazole (ТОВ Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків, Україна) протягом 30 днів; 4-та – ПФН протягом 1 місяця на тредбані зі швидкістю 10 м/хв протягом 15 хв щодня; 5-та – з ЕГ + ПФН.

Тиреоїдний статус оцінювали шляхом визначення вмісту тиреотропного гормону (ТТГ), вТ3, вТ4 в плазмі крові згідно з інструкціями до стандартних тест-систем: ТТГ (TSH ELISA, Німеччина), вільного трийодтироніну (Т3) (Т3 EIA KIT, США), вільного тироксину (Т4) (Т4 EIA KIT, США) та розрахунку інтегрального тиреоїдного індексу (ІТІ).

© М.Р. Герасимчук, О.Г. Попадинець, Н.Г. Побігун, 2016

Структурні особливості щитоподібної залози тварин вивчали за допомогою світлооптичної та електронної мікроскопії. Фотодокументування мікропрепаратів здійснювали за допомогою мікроскопа MICROS MC300 (Австрія), цифрової камери ToupCam 5,1M UHCCD C-Mount Sony, адаптера AMA075 у програмі ToupTek ToupView (V3.7. 1398). Ультратонкі зрізи, отримані на ультрамікротомі Tesla BS492 (Tesla, Чехія), вивчали за допомогою електронного мікроскопа УЕМВ-100В і ПЕМ-100 (ВАТ SELMI, Україна) з наступним фотографуванням при збільшенні від 4 800 до 16 000 разів.

Визначали вміст молекул середньої маси (МСМ) у сироватці крові та гомогенатах печінки за методикою Н.І. Габріелян зі співавт. [5], а також рівень лактату крові.

Статистичну обробку матеріалу проводили за допомогою критеріїв непараметричної статистики (Вілкоксона та Sign-тесту). Результати вважали вірогідними, якщо коефіцієнт вірогідності був $p \leq 0,05$.

Результати. У плазмі крові щурів 3-ї групи, які отримували мерказоліл, зафіксовано зменшення вмісту Т3 у 2,3 раза ($p<0,001$), Т4 в 3,9 раза ($p<0,001$) та показника ІТІ в 9 разів ($p<0,001$) проти даних інтактних тварин. Рівень ТТГ в плазмі крові дослідних щурів достовірно підвищився у 2,5 раза ($p<0,001$) порівняно з нормою.

У щурів 4-ї групи рівень тиреоїдних гормонів мав повністю протилежну динаміку. Так, у тварин, котрі піддавалися дії помірного фізичного навантаження, не визначалося достовірної різниці вмісту тиреоїдних гормонів щодо контролю, тоді як за умов поєднання ЕГ та ПФН рівні Т3 і Т4 у порівнянні з 3-ю групою були на 72 та 54 % ($p<0,05$) нижчими.

В результаті морфологічного дослідження встановлено, що у тварин 3-ї групи з ЕГ структура щитоподібної залози неоднорідна (рис. 1). Фолікули різнокаліберні, часто деформовані, перерозтягнені колоїдом, що має яскраво-рожеве забарвлення. Фолікулярний епітелій трансформований у плоский. Ядра тироцитів зорієнтовані паралельно базальній мембрані. Стінка кровоносних судин, що знаходяться в прошарках набряклої пухкої сполучної тканини між фолікулами, потовщена, набрякла, а венозна стоншена; характерно повнокров'я.

Субмікроскопічні особливості тироцитів теж свідчать про гіпофункцію (рис. 2). Мітохондрії не мають чіткої впорядкованості крист, їх матрикс просвітлений. Канальці і цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки розширені, деформовані. Мікроворсинки вкорочені та нечисленні. Базальна мембрана потовщена.

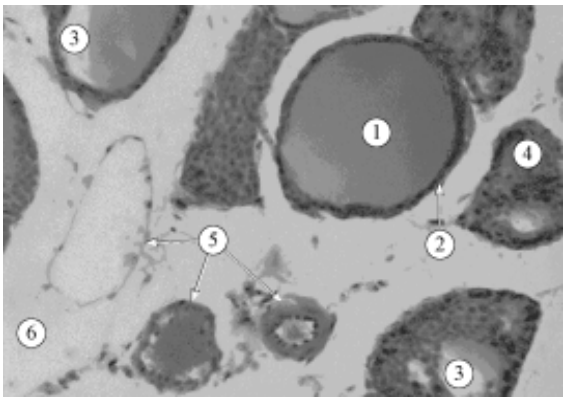


Рис. 1. Гістоструктура щитоподібної залози при гіпотиреозі: 1 – колоїд; 2 – сплощені тироцити; 3 – вакуолі резорбції; 4 – міжфолікулярні острівці; 5 – кровоносні судини; 6 – набряклий стромальний компонент. Забарвлення гематоксиліном і еозином, × 200

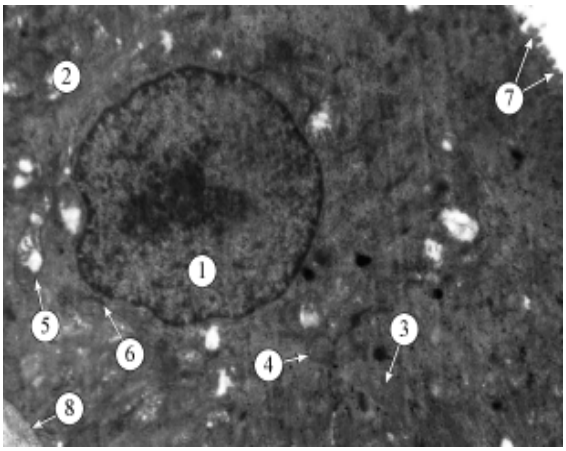


Рис. 2. Ультраструктурна організація тироцита при гіпофункції: 1 – ядро; 2 – цитоплазма; 3 – гранулярна ендоплазматична сітка; 4 – мітохондрія; 5 – мітохондрія із дезорганізованими кристами; 6 – апарат Гольджі; 7 – мікроворсинки; 8 – базальна мембрана, × 6400

При фізичному навантаженні переважають великі і середні фолікули (рис. 3). Утворення нових фолікулів відбувається як шляхом поділу вже існуючих, так і з інтерфолікулярного епітелію. Тироцити здебільшого представлені циліндричним епітелієм із базофільно забарвленими ядрами. Множинні дрібні вакуолі резорбції зосереджені біля апікального полюса тироцитів, місцями вони

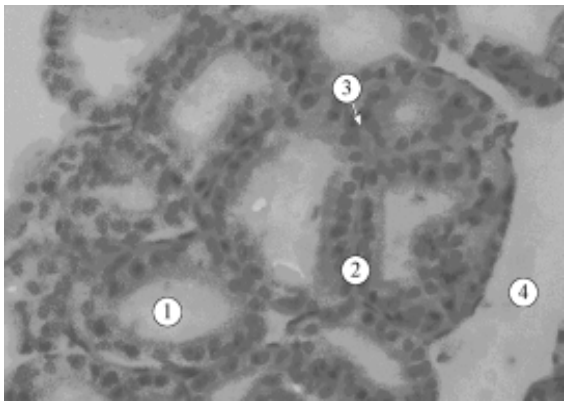


Рис. 3. Гістоструктура щитоподібної залози при фізичному навантаженні:
1 – фолікул; 2 – ядра тироцитів сусідніх фолікулів; 3 – кровоносні судини;
4 – навколочасточкова сполучнотканинна перегородка. Забарвлення гематоксиліном і еозином, × 400

зливаються у просвітлені смужки. В усіх полях зору помітна виражена васкуляризація.

Субмікроскопічне дослідження за таких умов підтверджує світлооптичні результати (рис. 4). Потреба в інтенсифікації обмінних

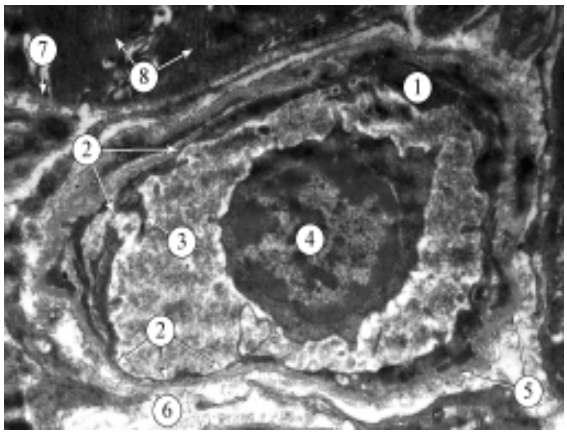


Рис. 4. Субмікроскопічна структура щитоподібної залози при фізичному навантаженні:
1 – ядро ендотеліоцита; 2 – фенестри;
3 – мікроклазматоз; 4 – лімфоцит у просвіті гемокапіляра; 5 – базальна мембрана стінки гемокапіляра; 6 – периваскулярні сполучнотканинні прошарки; 7 – тироцит на базальній мембрані; 8 – гранулярна ендоплазматична сітка, 6400

процесів зумовлює активацію роботи синтетичного апарату тироцитів: розширюються канальці та цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки, які зосереджені в базальному полюсі, мітохондрії мають чітко окреслені кристи. У гемокапілярах помітні численні фенестри, явища мікроклазматозу.

При гіпотиреозі та за умов ПФН помітна невелика кількість гігантських фолікулів, що знаходяться як на периферії, так і в центральній частині залози (рис. 5). Великі фолікули

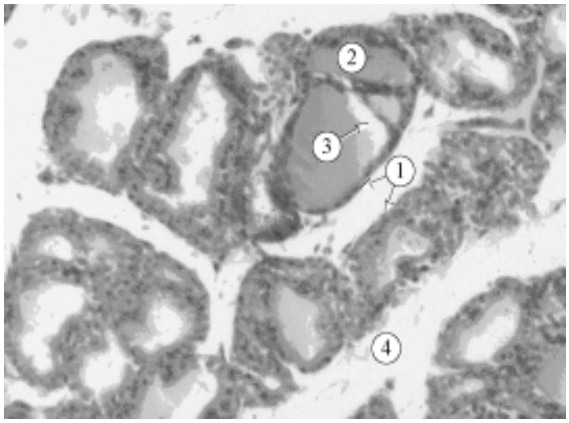


Рис. 5. Гістоструктура щитоподібної залози при гіпотиреозі за умов фізичного навантаження:
1 – тироцити на базальній мембрані;
2 – колоїд; 3 – вакуолі резорбції;
4 – міжчасточкові сполучнотканинні прошарки. Забарвлення гематоксиліном і еозином, × 200

вистелені низьким кубічним епітелієм, є локуси його десквамації, а середні і малі – чергуваннями кубічного із сплощеним. У просвіті фолікулів блідо забарвлений колоїд із вакуолями резорбції, у багатьох спустошеність. Досить багато острівців міжфолікулярного епітелію. Спостерігається виражений набряк сполучнотканинного каркаса, який численними пучками занурюється у просвіт між фолікулами.

Така ж вираженість набрякових змін прослідковується і при електронно-мікроскопічному дослідженні (рис. 6). Ядро тироцита еліпсоподібної форми. Виявляються нечисленні елементи апарату Гольджі та стоншені й вкорочені цистерни і канальці гранулярної ендоплазматичної сітки. Мітохондрії округлої форми із нечіткими кристами та просвітленим матриксом.

Для оцінки накопичення в тканинах і біологічних рідинах ендогенних токсичних субстратів, надлишкових продуктів нормального або спотвореного метаболізму, що є метаболічною основою розвитку ендогенної інтоксикації, нами визначено рівень МСМ та лактату. Так, при ЕГ рівень МСМ у крові зріс на 19,44 % ($p<0,05$), а також в основному органі детоксикації – печінці – на 16,63 % (рис. 7). При цьому вміст лактату в крові максимально зростав у 3-й групі та перевищував контроль-

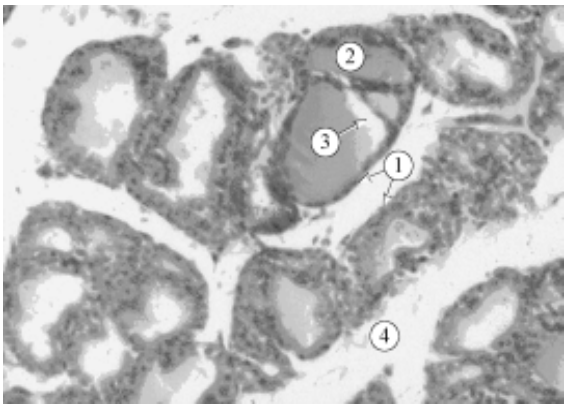


Рис. 6. Ультраструктура щитоподібної залози при гіпотиреозі за умов фізичного навантаження: 1 – ядро тироцита; 2 – апарат Гольджі; 3 – гранулярна ендоплазматична сітка; 4 – мітохондрії; 5 – просвіт гемокапіляра; 6 – периваскулярний набряк, × 6400

ні показники у 5,4 раза і був значно нижчим у тварин з ПФН і гіпотиреозом (рис. 8). Проте рівень МСМ був меншим у щурів 4-ї та 5-ї груп, з деякими коливаннями у щурів з гіпотиреозом та ПФН. При цьому рівень МСМ у гомогенаті печінки тварин 5-ї групи перевищував контрольні дані на 21,14 % ($p<0,05$).

Необхідно зазначити, що у щурів 4-ї та 5-ї дослідних груп при дії ПФН зросли не тільки рухова активність, а також прояв інтересу до їди та взаємодії з іншими тваринами. Проте варто зауважити, що зі збільшенням тривалості експерименту руховий потенціал під час ПФН у щурів 5-ї групи знизився більш як на 50 % через три тижні від початку експерименту. Окрім того, при комбінуванні ПФН та ЕГ не визначалися ерозії та виразки на шкірі, як у тварин 3-ї групи. Однак через

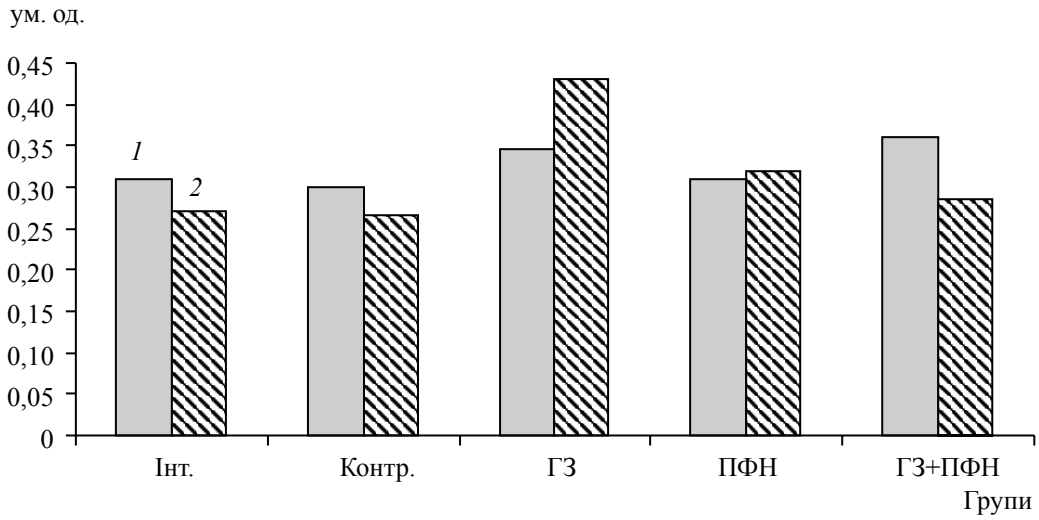


Рис. 7. Динаміка рівня середньомолекулярних пептидів у крові (*1*) та гомогенаті печінки (*2*)

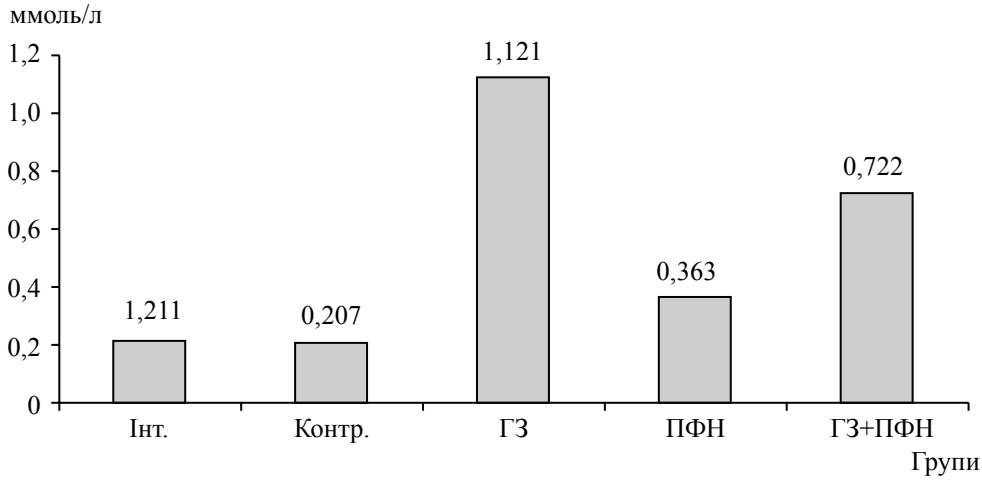


Рис. 8. Динаміка лактату при гіпотиреозі (ГЗ), помірному фізичному навантаженні (ПФН) та їх поєднанні

два тижні від початку експерименту почала відмічатись часткова алопеція, а у деяких щурів зміна кольору шерсті з незначним лущенням шкіри порівняно з піддослідними із гіпофункцією щитоподібної залози.

Обговорення результатів. Встановлені нами морфологічні і біохімічні ознаки свідчать про зниження секреторної функції щитоподібної залози при ЕГ внаслідок пригнічення синтезуючої і транспортної здатності тиреоцитів, в результаті чого зменшується продукування тиреоїдних гормонів. На користь даного твердження вказують результати електронно-мікроскопічних досліджень: низька електронна щільність колоїду фолікулів щитоподібної залози, дезорганізовані мітохондрії, структурно-функціональні зміни ендоплазматичного ретикулуму та комплексу Гольджі. В дослідних групах при аналізі мікропрепаратів також виявлено фолікули різного діаметра, часто деформовані, сплощення тироцитів, проліферацію епітелію міжфолікулярних острівців, набрякові зміни сполучнотканинних прошарків, повнокров'я кровоносних судин, що перекликається з роботами інших науковців [6, 7].

Оскільки гормони щитоподібної залози виявляють регулюючий вплив на енергетичний і ліпідний обмін, саме ці ланки метаболізму є об'єктом зацікавлення дослідників, котрі вивчають особливості гіпотиреоїдних станів. Судячи з результатів дослідження, моделювання гіпотиреозу призводить до активації вільнорадикальних пероксидних процесів у крові, а також у досліджуваних тканинах щурів, зокрема печінці, наслідком чого є наростання ендогенної інтоксикації [8]. Відповідно у крові виявлено вірогідне зростання МСМ та лактату.

Основними компонентами фракції МСМ є середньомолекулярні пептиди. Розпад білкових молекул, внаслідок якого вони утворюються, відбувається при дії протеїназ. Відмічено превалювання МСМ при довжині хвилі 280 нм, які свідчать про протеоліз білків, що також відповідає даним [9]. Оскільки рівень МСМ залежить, з одного боку, від інтенсивності розпаду біополімерів, а з іншого – від швидкості їх виведення через органи дезінтоксикації, можна думати про порушення обох складових цього процесу [10]. Таким чином, отримані дані при ЕГ підтверджують залежність ступеня ендогенної інтоксикації від тривалості патологічного процесу і співпадають з типовою динамікою відносно інших патологічних станів [11].

Незважаючи на приріст МСМ щодо контролю, відмічено його зниження у щурів 4-ї та 5-ї експериментальних груп у порівнянні з тваринами 3-ї групи, що може свідчити про утримання продукції ендотоксинів на значно нижчому рівні завдяки антиоксидантним механізмам, які активуються при фізичному навантаженні. Це вказує на доцільність застосування ПФН з лікувальною і профілактичною метою та є вагомим захисним чинником щодо ушкодження однієї з найважливіших дезінтоксикаційних систем організму – печінкової [4, 9].

Добре відомим є той факт, що при різних метаболічних порушеннях і критичних станах знижується клітинна перфузія внаслідок розладів мікроциркуляції, чутливим маркером якої є лактат плазми [12], що було нами достовірно визначено у щурів 3-ї групи з ЕГ. Цей показник підтверджує наше припущення про порушення клітинної перфузії і, як наслідок, вказує на гіпоксичний стан у результаті неадекватного постачання тканин киснем. Необхідно зауважити, що за даними Gustavo A. Ospina-Tascon та колег лактат продукується багатьма органами, такими як шкіра, м'язи, еритроцити та лейкоцити, а також легенями, хоча і значно меншою мірою. Проте при гіпоксії, різних критичних станах та гіпотиреозі внаслідок стимуляції ендотоксином, інгібування піруват дегідрогенази, неспроможності печінкового детоксикаційного бар'єра продукція лактату значно зростає [13]. Отримані дані співпадають з твердженнями Е.В. Пестрякова щодо коливань лактату відповідно до потенціювання гострого легеневого ушкодження внаслідок дисфункції респіраторного бар'єра, що супроводжується розвитком лактат-ацидозу в умовах значних розладів системного кровообігу [14]. Окрім того, лактатацидемію можна розглядати як індикатор системної гіпоперфузії.

Подібні дані отримані також і О.Г. Мельник, яка довела, що видозміна киснезалежного метаболізму переважно зумовлена пригніченням оксидазних ланок енергозабезпечення. У щурів з ЕГ вона спостерігала активацію анаеробного гліколізу, зокрема рівня молочної та піровиноградної кислот у крові, які були збільшені порівняно з контролем відповідно на 43 та 145 %. Зростання вмісту метаболітів анаеробного глі-

колізу, за її твердженням, здебільшого пов'язується з властивим для глікотиреозу зниженням потужності основного обміну, що переключає енергопродукуючі системи на анаеробні механізми для покриття підвищених енергетичних потреб [6].

Таким чином, можна стверджувати, що ПФН при гіпофункції щитоподібної залози позитивно впливає на морфофункціональний стан не тільки щитоподібної залози, але й організму в цілому за рахунок зменшення рівня показників ендогенної інтоксикації.

Висновки

Результати проведених досліджень засвідчують чітку залежність між ступенем патологічних морфофункціональних змін щитовидної залози та інтенсифікацією розвитку ендогенної інтоксикації в організмі тварин, на що вказує наростання молекул середньої маси та лактату. За умов впливу помірних фізичних навантажень сповільнювався розвиток гіпотиреозу. У піддослідних щурів у двічі довше зберігалась рухова активність, інтерес до оточуючого середовища, визначались достовірно менші показники загальної інтоксикації.

Перспективність дослідження. Отримані результати можуть стати базисом тактики немедикаментозної терапії пацієнтів зі зниженням функції щитоподібної залози. Окрім того, вони потребують вивчення впливу тривалих помірних фізичних навантажень та медикаментозної терапії гіпотиреозу на структуру взаємозв'язків між лабораторними і морфологічними параметрами гепатобіліарної та нервової систем.

Список літератури

1. *Anderson G.W.* Molecular aspects of thyroid hormone-regulated behavior / G.W. Anderson, C.N. Mariash // Hormones, Brain and Behavior. – 2002. – P. 539–566.

2. Thyroid hormones, brain function and cognition: a brief review / J.W. Smith, A.T. Evans, B. Costal, J.W. Smythe // Neuroscience and Biobehavioral Reviews. – 2002. – P. 45–60.

3. *Roberts C.G.* Hypothyroidism (Seminar) / C.G. Roberts, P.W. Ladenson // Lancet. – 2004. – № 363. – P. 793–803.

4. *Побігун Н.Г.* Дослідження змін показників кальцієвого метаболізму в щурів зі зниженою функцією щитоподібної залози під впливом фізичного навантаження / Н.Г. Побігун // Буковинський мед. вісник. – 2014. – Т. 18, № 3(71). – С. 119–123.

5. *Габриэлян Н.И.* Опыт использования показателей средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей / Н.И. Габриэлян, В.И. Липатова // Лаб. дело. – 1993. – № 3. – С. 138–140.

6. *Мельник О.І.* Метаболічні зміни у крові та секреторних органах шлунково-кишкового тракту експериментальних тварин за умов гіпотиреозу / О.І. Мельник // Експерим. та клін. фізіологія і біохімія. – 2002. – № 2. – С. 73–76.

7. *Петрик Г.В.* Морфофункціональні зміни щитоподібної залози у жінок репродуктивного віку в йододефіцитному регіоні / Г.В. Петрик, С.В. Гнат // Медсестринство. – 2014. – № 1. – С. 61–63.

8. *Gerasymchuk M.R.* Place of endogenous intoxication at an early stage of development of the critical states of various etiologies / M.R. Gerasymchuk, I.P. Klishch, N.Ya. Varnava // Inter-Medical. – 2015. – № 3 (9). – P. 21–24.

9. *Попадинець О.Г.* Взаємозв'язок структурних змін у стінці сечового міхура під впливом різноманітних факторів із біохімічними процесами / О.Г. Попадинець, А.М. Ерстенюк // Архів клінічної медицини. – 2012. – № 1 (18). – С. 72–77.

10. *Герасимчук М.Р.* Прояви експериментального гіпотиреозу при дії помірного фізичного навантаження / М.Р. Герасимчук // Патологія. – 2015. – № 1 (33). – С. 80–83.

11. *Gerasymchuk M.* Pulmonary functional status in case of polyetiological experimental conditions / M. Gerasymchuk, I. Klishch // XIV International Academic Congress «Fundamental and Applied Studies in the Modern World», May 23–25, 2015, Oxford, UK : Oxford Un-ty Press. – 2015. – Vol. II. – P. 118–123.

12. Microcirculation impairment and blood pressure in sepsis / Slavica Kvolik, Ines Drenjancevic-Peric, Ines Takac, et al. // Medicinski Glasnik. – 2009. – Vol. 6, № 1. – P. 32–41.

13. Combination of arterial lactate levels and venous-arterial CO_2 to arterial-venous O_2 content difference ratio as markers of resuscitation in patients with septic shock / Gustavo A. Ospina-Tascon, Mauricio Umana, William Bermudez, et al. // Intensive Care Med. – 2015. – № 41 (5). – P. 796–805.

14. *Пестряков Е.В.* Патофизиологические механизмы развития острого паренхиматозного повреждения легких у больных с сепсисом и септическим шоком / Е.В. Пестряков, И.И. Яковлева, В.В. Мороз // Анестезиология и реаниматология. – 2003. – № 6. – С. 65–72.

М.Р. Герасимчук, О.Г. Попадинец, Н.Г. Побигун

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГИПОТИРЕОЗЕ И ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ

У 82 самцов белых крыс линии Вистар в эксперименте был смоделирован гипотиреоз в условиях воздействия умеренной физической нагрузки. Подробно исследованы структурные компоненты щитовидной железы и доказано развитие эндогенной интоксикации с помощью определения молекул средней массы и лактата. Исследованые нами морфологические и биохимические признаки свидетельствуют о снижении секреторной функции щитовидной железы при экспериментальном гипотиреозе (ЭГ) за счет угнетения синтезирующей и транспортной способности тиреоцитив, вследствие чего уменьшается продуцирование тиреоидных гормонов. Установлено, что у животных с гипотиреозом уровень молекул средней массы в крови вырос на 19,44 %, в печени – на 16,63 %, а лактата – в 6,8 раза. При ЭГ и ПФН нарастание эндотоксемии происходило медленнее и на значительно более низком уровне. Это свидетельствует о том, что при гипотиреозе возникает состояние эндогенной интоксикации, обусловленное интенсификацией процессов образования молекул средней массы и лактата. Доказано положительное влияние ПФН, что проявлялось в уменьшении проявлений основного симптомокомплекса гипотиреоза.

Ключевые слова: *гипотиреоз, умеренная физическая нагрузка, эндогенная интоксикация.*

M.R Gerasymchuk, O.G. Popadynets, N.G. Pobigun

MORPHOFUNCTIONAL FEATURES OF THYROID GLAND IN EXPERIMENTAL HYPOTHYROSIS AND MODERATE PHYSICAL ACTIVITIES

In 82 male Wistar albino rats in the experiment was HP modeled due to moderate physical activity (MPA) conditionson exposure. We performed detailed analysis of the structural components of the TG and proved an endogenous intoxication (EI) state development by determining the average of middle molecular weight peptides (MMWP) and lactate (LT). Investigated morphological and biochemical signs suggest lowering the secretory function of the TG in experimental HP by inhibiting the ability of synthesizing and transport thyroid cells, resulting in decreased production of thyroid hormones. It was found in animals with hypothyrosis, MMWP level in the blood increased by 19.44%, in the liver to 16.63%, while LT – 6.8 times. In case of experimental HP combined with MPA, elevation of endotoxemia was slower and at a much lower level. This indicates that in case of hypothyrosis, a state of EI is developed due to the intensification of the processes of formation of MMWP and LT. MPA proved to have a positive effect, resulting in a decrease of symptoms expressing HP.

Key words: *hypothyrosis, moderate physical activity, endogenous intoxication.*

Поступила 16.03.16

УДК [616.379-008.64:616.314.17-008.1]-07:616.15-078

А.А. Голицына, Ю.В. Югай, Е.В. Маркелова, А.Л. Романчук

ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Владивосток

АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦИТОКИНОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ ПРИ ПАРОДОНТИТЕ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Представлены результаты исследования цитокинов TNF-α, INF-γ, IL-10, IL-17 у пациентов при пародонтите, с нарушением углеводного обмена (сахарный диабет 2-го типа) и без него. Проведено обследование 65 больных. Контрольную группу составили здоровые добровольцы в количестве 20 человек. Установлено достоверное системное увеличение уровней IL-17, INF-γ и снижение IL-10 у больных 1-й и 2-й групп в сравнении с контролем. Выявлено достоверное увеличение TNF-α и относительное снижение INF-γ у больных с нарушениями углеводного обмена.

Ключевые слова: *пародонтит, сахарный диабет, TNF-α, INF-γ, IL-17, IL-10 в сыворотке крови.*

Одной из самых актуальных и распространенных проблем современной стоматологии, согласно данным ВОЗ, являются болезни пародонта. Так, ведущей причиной потери зубов является воспалительно-деструктивное заболевание тканей и структур опорно-удерживающего комплекса зуба, получившее название пародонтит. Распространенность заболеваний пародонта у взрослого населения достигает 95 % [1]. Многочисленные исследования показывают, что заболевания пародонта наблюдаются гораздо чаще на фоне патологии углеводного обмена, такой как сахарный диабет [2]. У этих больных наблюдается двустороннее взаимное отягощение как влияния пародонтита на прогноз сахарного диабета, так и воздействия сахарного диабета на межклеточный матрикс, что проявляется потерей зубодесневого прикрепления, появлением пародонтальных карманов, кровоточивостью и, как следствие, потерей зубов [3]. В свою очередь, пародонтальная инфекция приводит к увеличению резистентности организма к инсулину и, как следствие, к гипергликемии, постоянному выделению провоспалительных цитокинов [4].

Целью нашего исследования явилась оценка уровней TNF-α, IL-17, INF-γ, IL-10 у пациентов с пародонтитом при нарушении углеводного обмена (сахарный диабет 2-го типа) и без него.

Материал и методы. Проведено обследование 65 больных в возрасте от 30 до 60 лет, которые распределены на две группы: 1-я (30 чел.) – пациенты, страдающие сахарным диабетом 2-го типа и пародонтитом различной степени тяжести; 2-я (35 чел.) – пациенты, страдающие пародонтитом различной степени тяжести без выявленной сопутствующей патологии. Контрольную группу составили практически здоровые добровольцы аналогичного возраста (20 чел.).

В качестве материала исследования использовали сыворотку крови пациентов. Уровни TNF-α, INF-γ, IL-17, IL-10 определяли иммуноферментным методом с применением реактивов «R&D Diagnostics Inc» (США) методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа. Результаты учитывали с помощью иммуноферментного анализатора «Multiscan» (Финляндия). Количество цитокинов рассчитывали путем построения калибровочной кривой с помощью компьютерной программы и выражали в пг/мл. Полученные данные статистически обработали.

Результаты. В таблице представлены уровни исследованных цитокинов в сыворотке крови у пациентов с пародонтитом и сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа (1-я группа) и больных пародонтитом без соматической патологии (2-я группа).

© А.А. Голицына, Ю.В. Югай, Е.В. Маркелова, А.Л. Романчук, 2016

Уровни цитокинов в сыворотке крови при пародонтите у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и без него, (M±m) пг/мл

Показатель	Контрольная группа (n=20)	1-я группа (больные с пародонтитом и сахарным диабетом 2-го типа) n=30	2-я группа (больные с пародонтитом) n=35
TNF-α	6,15±0,40	16,11±1,53*** p_1<0,001	5,96±0,30
IL-17	4,61±0,70	10,61±0,08*** p_1>0,05	9,78±0,15***
INF-γ	12,31±1,30	27,87±0,57*** p_1<0,05	31,64±1,05***
IL-10	7,38±1,90	1,75±0,09*** p_1>0,05	1,94±0,20***

*Примечание.*** p<0,001; статистическая достоверность различий с контрольной группой; p_1 – статистическая достоверность различий между группами пациентов.

Анализ полученных данных показал, что уровень TNF-α у больных 2-й группы существенно не отличался от показателей контрольной группы (p>0,05). Однако у пациентов 1-й группы наблюдалось системное увеличение этого показателя более чем в 2 раза в сравнении не только с контрольной, но и со 2-й группой больных (p<0,001; p_1<0,001).

Содержание IL-17 в 1-й и 2-й группах превышало контрольные значения в 2 и более раза (p<0,001). Существенных различий уровня IL-17 между группами больных не установлено.

При анализе показателя INF-γ выявлено достоверное увеличение его содержания у пациентов с пародонтитом без соматической патологии в 2,5 раза (p<0,001), а у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа его содержание в сыворотке крови было повышенным в 2,2 раза (p<0,001). Однако в 1-й группе определено снижение его содержания в сравнении со 2-й группой (p_1<0,05).

Оценка противовоспалительного цитокина IL-10 показала уменьшение его концентраций в обеих группах в сравнении с контролем (p<0,001). Показатели IL-10 в исследуемых группах между собой достоверно не различались (p_1>0,05).

Коэффициент соотношения провоспалительных к противовоспалительным цитокинам превышал контрольные значения более чем в 9 раз. Это особенно выраженно в группе пациентов, страдающих пародонтитом на фоне метаболических нарушений: 31,2±1,2 в 1-й группе, 24,43±0,29 во 2-й группе, p<0,001, против 3,12±0,8 в контроле.

Обсуждение результатов. Длительная, избыточная продукция провоспалительных цитокинов нарушает тканевую репарацию, вызывает угнетение физиологического процесса восстановления фибробластами соединительной ткани. Многочисленными исследованиями доказано, что наибольшее разрушающее действие на ткани пародонта отведено TNF-α [5]. Считается, что немаловажная роль TNF-α в этом механизме реализуется посредством активиции остеокластогенеза [6]. TNF-α способен влиять на синтез адипонектина, секретируемого адипоцитами жировой ткани, который участвует в развитии воспалительных заболеваний пародонта [7]. В нашем исследовании у пациентов 1-й группы наблюдалось системное увеличение TNF-α более чем в 2 раза в сравнении не только с контрольной, но и со 2-й группой больных (p<0,001; p_1<0,001). Вероятно, гиперпродукция TNF-α у пациентов с нарушением углеводного обмена опосредованно влияет на деструктивные процессы в тканях пародонта, что подтверждается аналогичными исследованиями Ф.Ю. Дауровой с соавт., где было установлено достоверное повышение TNF-α у данной категории пациентов [1].

Содержание IL-17 в 1-й и 2-й группах превышало контрольные значения (p<0,001), но его уровень не зависел от нарушений углеводного обмена. Главной его функцией является активация нейтрофилов и макрофагов в зоне воспаления, увеличение активности TNF-α, INF-γ [8]. IL-17 обладает синергизмом с TNF-α [9]. Имеются данные, что IL-17 усиливает дифференцировку остеобластов в зрелые остеокласты [10]. Это позволяет считать, что повышение продукции IL-17 связано именно с развитием пародонтита.

При анализе показателей INF-γ выявлено достоверное увеличение его содержания у

пациентов как с пародонтитом, так и с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа. Однако в 1-й группе определено уменьшение его содержания в сравнении со 2-й группой, что может быть связано с истощением его продукции у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. При анализе литературы выявлен ряд разноречивых данных в отношении INF-γ. Так, T.G. Wilson с соавт. отметил, что экспрессия INF-γ значительно выше у лиц с пародонтитом, нежели у клинически здоровых людей [11]. В то же время, согласно другим исследованиям, в сыворотке крови наблюдалось резкое снижение показателей INF-γ, а также определен вторичный иммунодефицит по Т-клеточному типу [12]. H. Kobayaashi с соавт. не выявил связи между продукцией INF-γ и состоянием тканей пародонта, которое оценивали по степени резорбции кости и глубине пародонтальных карманов [13].

Противовоспалительный цитокин IL-10 является важным эндогенным регулятором в резорбции альвеолярной костной ткани [14]. Исследование этого цитокина позволило установить уменьшение его концентрации в обеих группах в сравнении с контрольной группой. Однако показатели IL-10 в исследуемых группах между собой достоверно не различались. Это свидетельствует о его значении в развитии воспалительных процессов в пародонтальных тканях. При гипопродукции IL-10 снижена противовоспалительная защита, что способствует развитию хронической инфекции. Исследования других авторов неоднозначны, ряд ученых свидетельствуют о системном увеличении его концентрации у лиц с пародонтитом в сравнении со здоровыми людьми [14]. В то же время Д.В. Шмидт с соавт. не установили достоверных различий между уровнями IL-10 у здоровых субъектов и лиц с пародонтитом [12].

Развивающийся воспалительный процесс индуцирует выработку иммунокомпетентными клетками как про-, так и противовоспалительных цитокинов [15]. Равновесие между эффектами про- и противовоспалительных цитокинов влияет на исход процесса.

Коэффициент соотношения провоспалительных цитокинов к противовоспалительным значительно превышал контрольные значения, особенно в группе страдающих пародонтитом на фоне метаболических нарушений (31,2±1,2 против 3,12±0,8; $p<0,001$), что в целом отражает активность воспалительного процесса.

Таким образом у пациентов обеих групп выявлено увеличение показателей INF-γ и IL-17, уменьшение концентрации IL-10. Уровень TNF-α значительно выше у пациентов с нарушением углеводного обмена, в 2 раза превышает контрольное значение и уровень цитокина у лиц с пародонтитом.

Что касается больных 2-й группы, обнаружено достоверное повышение INF-γ, IL-17 и уменьшение TNF-α, IL-10 в сравнении с контрольной группой, что свидетельствует о влиянии патологии тканей пародонта на иммунорегуляторную систему организма.

Все сказанное свидетельствует об активации врожденного иммунитета с превалированием провоспалительных механизмов у пациентов с пародонтитом.

Литература

1. *Биктимерова О.О.* Изменение клинических и иммунологических показателей полости рта у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом при лечении пробиотиками / О.О. Биктимерова, Т.Л. Рединова, А.Ю. Зорин // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2014. – № 3. – С. 34–36.

2. *Taylor J.J.* A review of the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes / J.J. Taylor, P.M. Preshaw, E. Lalla // J. Clin. Periodontol. – 2013; Apr. – Vol. 40 (14). – P. 113.

3. Роль иммуновоспалительной активации в развитии воспалительных заболеваний пародонта у больных с сахарным диабетом / Ф.Ю. Даурова, Д.К. Льянова, С.А. Авдольян, В.М. Слонова // Вестник РУДН. Серия Медицина. – 2008. – № 2. – С. 29–32.

4. *Зырянов Б.Н.* Стоматологические маркеры поражения полости рта при сахарном диабете 2 типа у лиц среднего возраста / Б.Н. Зырянов // Молодой ученый. – 2014. – № 3. – С. 178–181.

5. IL-1 gene polymorphism and periodontal status of HIB Brazilians on highly active antiretroviral therapy / L.S. de Goncalves, S.M. Ferreira, C.O. Souza, A.P. Colombo // Acquir Immune Defic. Syndr. – 2012. – Vol. 20. – P. 1779–1781.

6. *Кулаков А.А.* Роль защитных факторов организма в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта / А.А. Кулаков, О.А. Зорина, Щ.А. Борискина // Стоматология. – 2010. – № 6. – С. 72–77.

7. *Gurav A.N.* Periodontitis and insulin resistance: Casual or causal relationship? // Diabetes Metab J. – 2012. – Vol. 36 (6). – P. 404–411.

8. *Eklund C.M.* Proinflammatory cytokines in CRP baseline regulation / C.M. Eklund // Adv. Clin. Chem. – 2009. – Vol. 48. – P. 111–136.

9. Gingival concentrations of interleukin-23 and -17 at healthy sites and at sites of clinical attachment loss / S.R. Lester, J.L. Bain, R.B. Johnson, F.G. Serio // J. Periodontol. – 2007 Aug. – Vol. 78 (8). – P. 1545–1550.

10. *Lubberts E.* The IL-23-IL-17 axis in inflammatory arthritis / E. Lubberts // Nat. Rev. Rheumatol. – 2015 Oct. – Vol. 11 (10). – P. 562.

11. *Wilson T.G.* Fundamentals or periodontics / T.G. Wilson, K. Kornman. – Tokyo: Quintessence Publishing Co, 2006. – 564 p.

12. Состояние местного иммунитета у больных с хроническим генерализованным пародонтитом / Д.В. Шмидт, К.В. Шмагель, Л.А. Мозговая, О.В. Беляева // Стоматология. – 2008. – № 4. – С. 33–38.

13. Individual diversities in interferon gamma production by hyman peripheral blood mononuclear cells stimulated with periodontopathic bacteria / H. Kobayaashi, T. Nagasawa, M. Aramaki, et al. // J. Periodontol. Res. – 2011. – Vol. 35 (6). – P. 319–328.

14. *Доржиева З.В.* Роль цитокинов в регуляции воспаления тканей пародонта у больных с сахарным диабетом 2-го типа / З.В. Доржиева, О.О. Спасова // Российский стоматологический журнал. – 2008. – № 6. – С. 28–29.

15. *Ярилин А.А.* Иммунология: учебник / А.А. Ярилин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.

А.А. Голіцина, Ю.В. Югай, Є.В. Маркелова, А.Л. Романчук

АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ ЦИТОКІНІВ СИРОВАТКИ КРОВІ ПРИ ПАРОДОНТИТІ У ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

Представлені результати дослідження цитокінів TNF-α, INF-γ, IL-10, IL-17 у пацієнтів при пародонтиті з порушенням вуглеводного обміну (цукровий діабет 2-го типу) і без нього. Проведено обстеження 65 хворих. Контрольну групу склали здорові добровольці в кількості 20 чоловік. Встановлено достовірне системне збільшення рівнів IL-17, INF-γ і зниження IL-10 у хворих 1-ї і 2-ї груп порівняно з контролем. Виявлено достовірне збільшення TNF-γ і відносне зниження INF-γ у хворих з порушеннями вуглеводного обміну.

Ключові слова: *пародонтит, цукровий діабет, TNF-α, INF-γ, IL-17, IL-10 в сироватці крові.*

A.A. Golitsyna, Yu.V. Yugaj, E.V. Markelova, A.L. Romanchuk

ANALYSIS OF INDEXES OF CYTOKIN WHEY OF BLOOD AT PARODONTITE FOR PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

Presented results of research of cytokin of TNF-α, INF-γ, IL-10, IL-17 for patients at parodontits, with violation of carbohydrate exchange (diabetes mellitus of 2th tipe) and without him. An inspection is conducted 65 patients. A control group was made by healthy volunteers in an amount 20 persons. Is the reliable system increase levels of IL-17 set, INF-γ and decline of IL-10 for the patients of 1st and 2nd groups by comparison to control. Found out the reliable increase of TNF-α and relative decline of INF-α for patients with violations of carbohydrate exchange.

Key words: *periodontitis, diabetes mellitus, TNF-α, INF-γ, IL-17, IL-10 in serum.*

Поступила 11.03.16

УДК 616.432+616.45+618.1]-008-055.2-092.9-06:616.395

Н.Б. Гринцова, А.М. Романюк, Ю.В.Сміянов

Сумський державний університет, медичний інститут

ПЕРЕБІГ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗМІН ГІПОФІЗАРНО-НАДНИРКОВОЗАЛОЗНОЇ ТА РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ СТАТЕВОЗРІЛИХ ЩУРІВ-САМИЦЬ В ПЕРІОД РЕАДАПТАЦІЇ ПІСЛЯ ВАЖКОГО СТУПЕНЯ ПОЗАКЛІТИННОГО ЗНЕВОДНЕННЯ

Експериментальне дослідження проведено на 12 білих статевозрілих щурах-самицях масою 250–300 г віком 7–8 місяців. Піддослідні щури знаходились у стані розвитку загального адаптаційного синдрому, стадії виснаження до дії пошкоджуючого агента. Процеси репаративної регенерації, що діють в організмі експериментальних тварин протягом семи діб, є недостатніми для повної нормалізації функціональної активності гіпофізарно-надниркoвозалозної системи та андрогенної ланки репродуктивної панелі статевозрілих щурів-самиць.

Ключові слова: *гіпофіз, позаклітинна дегідратація, дегідроепіандростерону сульфат, тестостерон, яєчники.*

Біологічним системам на різноманітних рівнях властива адаптація – процес пристосування до конкретних умов як внутрішнього, так і зовнішнього середовища [1]. Проблема адаптації організму до різних стресорних факторів викликає постійну зацікавленість науковців, проте існує ще чимало питань стосовно характеру і природи формування пристосувальних реакцій [2]. Гіпофіз – це центральна ланка ендокринної системи, що регулює діяльність органів-мішеней та відіграє провідну і координаційну роль у формуванні реакції організму на різні стресорні впливи, у тому числі і порушення водно-сольового гомеостазу [3, 4]. Вивчення морфофункціональних особливостей органів ендокринної системи є одним із напрямів сучасної екологічної морфології [5, 6]. Патологія водно-сольового обміну супроводжує більшість хвороб серцево-судинної системи, нирок та ендокринних залоз. За даними літератури, сталі порушення водно-сольового балансу призводять до неспецифічних змін будови всіх органів і систем [4]. Зазвичай прояв тих чи інших ознак патології нелегко пов'язати із визначеними структурними змінами, оскільки патологія обміну має комплексний характер [2]. Із літературних джерел відомо про активацію клітин Лейдіга сім'яників статевозрілих щурів-самців в умовах впливу солей важких металів [7] та про участь тестостерону у стресорних реакціях [8, 9]. Як відомо, у жінок джерелом С19-стероїдів, включаючи дегідроепіандростерон, андростендіон та тестостерон, є яєчник. Ці гормони виробляються тека-клітинами та клітинами оваріальної строми яєчника. Крім того, андростендіон також синтезується і в надниркових залозах. С-19 стероїди, дегідроепіандростерон та дегідроепіандростерону сульфат надниркoвозалозного та яєчникового походження сприяють формуванню тестостерону. Тестостерон є андрогеном, а дегідроепіандростерону сульфат – біологічно інертним стероїдом. Відомо, що різноманітні захворювання яєчників і надниркових залоз приводять до збільшення рівня андрогенів у жінок репродуктивного віку [10]. Тому метою нашого дослідження було вивчення функціональних особливостей гіпофізарно-надниркової та андрогенної панелі репродуктивної системи щурів-самиць в умовах адаптації організму після важкого ступеня позаклітинного зневоднення.

Матеріал і методи. Експеримент проведений на 12 білих статевозрілих щурах-самицях масою 250–300 г, віком 7–8 місяців, що були розподілені на дві групи: контрольну і експериментальну. Щури контрольної групи утримувалися в звичайних умовах віварію.

© Н.Б. Гринцова, А.М. Романюк, Ю.В.Сміянов, 2016

Тваринам експериментальної групи протягом 90 діб моделювали важкий ступінь позаклітинного зневоднення та протягом семи діб вивчали процеси репаративної регенерації [11]. Групи піддослідних тварин виводили з експерименту шляхом декапітації під ефірним наркозом на 97-му добу від початку експерименту, у відповідності до положень «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Київ, 2001) та ін. Функціональний стан гіпофіза, кори надниркових залоз та репродуктивної системи оцінювали шляхом визначення у сироватці периферійної крові дослідних тварин (методом ІФА та автоматичного імунохемілюмінесцентного аналізу) наступних гормонів: лютеїнізуючого гормону (ЛГ), вільного та загального тестостерону (TES), адренокортикотропного гормону (АКТГ), кортизолу (COR) та дегідроепіандростерону сульфату (DHS). Рівні вказаних гормонів визначали з використанням наборів реагентів фірми Siemens (серії 324 для ЛГ, серії 0225 для DHS, серії 0252 для АКТГ, серії 0433 для TES та 0388 для COR) на автоматичному імунохемілюмінесцентному аналізаторі Immulite 1000 Siemens Healtheare Global. Кількісне визначення концентрації вільного TES проводили з використанням реагентів фірми DRG, Німеччина, серія 4078, дата граничного використання 28.02.17. Забір крові проводили шляхом пункції хвостової вени безпосередньо перед декапітацією, в ранковий час, з 6 до 8 год. Кров забирали в пробірки, центрифугували 20 хв при +4 °С (1000 g), після чого відбирали сироватку. Всі зразки були проаналізовані в двох повторах. Отримані дані статистично обробили з використанням критерію Стьюдента–Фішера. Значущими вважали відмінності при $p \leq 0,05$.

Результати. Внаслідок довготривалої дії позаклітинного зневоднення на організм піддослідних тварин концентрація АКТГ підвищилася в 2,3 раза ($p<0,001$; $t = 20,42087$), а рівень кортизолу зменшився на 33,7 % ($p<0,001$; $t = 18,72117$) у порівнянні з показниками інтактних тварин (табл. 1). Дослідження репродуктивної панелі щурів-самців базувалося на аналізі функціональної активності гонадотропоцитів аденогіпофізу (ЛГ), ендокриноцитів сітчастої зони кори надниркових залоз (DHS), тека-клітин та клітин оваріальної строми яєчника (TES, DHS). Аналізуючи функціональний резерв репродуктивної панелі гіпофізарно-наднирниковозалозної та гіпофізарно-яєчникової системи та її чутливості до порушень водно-сольового балансу в організмі, встановили, що рівень лютеїнізуючого ЛГ у сироватці крові піддослідних і інтактних щурів залишався практично незмінним і був < 0,1 мМОд/мл. Однак показники оптичної щільності цього гормону все ж знизилися на 8,6 % ($t = 12,39955$; $p<0,001$) у порівнянні з показниками контрольних тварин (табл. 2).

Рівень статевого гормону дегідроепіандростерону сульфату (DHS), що є неактивною формою основного попередника андрогену (дегідроепіандростерону), залишався практично незмінним і мав показники < 0, 407 мкмоль/л в сироватці крові як піддослідних, так і інтактних щурів. Однак показник оптичної щільності цього гормону

Таблиця 1. Вміст гормонів у сироватці крові експериментальних і контрольних тварин (M±m) (n=6)

Показник	Контрольна група	Експериментальні тварини
АКТГ, пг/мл	52,600±3,167	123,000±1,362***
COR, нмоль/л	175,000±2,475	116,000±1,951***
DHS, моль/л	< 0,407	< 0,407
Загальний TES, нмоль/л	0,950±2,048	< 0,693
Вільний TES, пг/мл	0,146±0,516	0,167±0,920
ЛГ, мМОд/мл	<0,1	<0,1

Примітка. Різниця між показниками в контролі та експерименті; *** $p \leq 0,001$.
Тут і в табл. 2.

Таблиця 2. Оптична щільність гормонів у сироватці крові експериментальних і контрольних тварин (M±m)(n=6)

Показник	Контрольна група	Експериментальні тварини
DHS, умоль/л	30,741±0,410	31,388±1,220
ЛГ, мМОд/мл	118,084±0,520	107,955±0,630***

все ж зазнав незначного підвищення у порівнянні з показниками контрольних тварин – на 2,1 % (t =0,5027; p≥0,05). Показник загального TES у експериментальних тварин склав < 0,693 нмоль/л, що на 27 % менше, ніж у інтактних тварин (t =0,125488; p≥0,05). Рівень вільного TES в сироватці крові піддослідних тварин на 14,4 % більший (t = 0,019909; p≥0,05), ніж у контрольних тварин (див. табл. 1).

Обговорення результатів. В результаті проведених імуноферментних досліджень встановлено, що функціональний стан гіпофіза, кори надниркових залоз та репродуктивної системи експериментальних тварин зазнає функціональних змін в контексті перебігу загального адаптаційного синдрому. Прослідковується негативний зворотний зв'язок між зниженим рівнем кортизолу в крові і підвищеним рівнем секреції АКТГ гіпофізом; зниженням оптичної щільності ЛГ і підвищенням показників дегідроепіандростерону сульфату та вільного тестостерону. Ці факти вказують на виснаження адаптаційних можливостей гіпофізарно-надниркововалозно-онадної вісі організму статевозрілих щурів-самиць під впливом сильного та довготривалого стресорного чинника, котрим для організму протягом 90 діб виступала позаклітинна дегідратація [12]. Загальновідомо, що ЛГ стимулює продукцію андрогенів тека-інтерстиціальними клітинами яєчників. Специфічна активність властива лише вільному тестостерону, тому підвищення показників цього гормону в експерименті вказує на участь тестостерону в компенсаторних реакціях організму на дію стресорного фактора. При цьому дія стресора на 7-му добу репаративних змін не виходить за межі компенсаторних можливостей організму. Зменшення рівня загального тестостерону може бути пов'язано зі зменшенням процесу активного зв'язування TES з протеїнами і за рахунок цього – збільшенням вмісту вільного тестостерону, необхідного для активації відновних і компенсаторно-пристосувальних процесів в організмі. Незначне збільшення оптичної щільності дегідроепіандростерону сульфату можливо віднести за рахунок збільшеної потреби організму в андрогенах, бо DHS опосередковано сприяє екстраоваріальній продукції тестостерону.

Висновки

1. Порушення водно-сольового балансу організму (змодельоване позаклітинне зневоднення важкого ступеня) чинить на гіпофізарно-надниркововалозну систему та андрогенну ланку репродуктивної панелі щурів-самиць загальний негативний вплив.

2. На 7-му добу репаративних змін експериментальні щури знаходяться в стані розвитку загального адаптаційного синдрому, стадії виснаження до дії пошкоджуючого агента. Спостерігається порушення механізму зворотного зв'язку в системі регуляції «гіпофіз-надниркові залози» та «гіпофіз-яєчники».

3. Збільшений рівень андрогенів в організмі піддослідних щурів-самиць, крім участі в адаптивних стресорних реакціях, може провокувати в подальшому розвиток ряду захворювань репродуктивної системи.

4. Процеси репаративної регенерації, що діють в організмі експериментальних тварин протягом семи діб, є недостатніми для повної нормалізації взаємовідношень та функціональної активності гіпофізарно-надниркововалозної системи та андрогенної ланки репродуктивної панелі статевозрілих щурів-самиць.

Перспективним є проведення морфологічних і імуногістохімічних досліджень гіпофіза та яєчників щурів в умовах репаративних змін після експериментальної позаклітинної дегідратації важкого ступеня.

Література

1. *Шовдра Н.В.* Ріст і формоутворення кісток скелету тварин, адаптованих до клітинного зневоднення, та у відновний період : автореф. дис. … канд. мед. наук; спец. «14.03.01 – нормальна анатомія» / Н.В. Шовдра. – Тернопіль, 1998. – 18 с.

2. *Бензар І.М.* Морфологічні зміни в кістках скелета при адаптації організму до позаклітинної дегідратації // І.М. Бензар / Вісник Білоцерківського державного аграрного університету. – Біла Церква, 1998. – В. 6 ч. Ч. 1. – С. 40–43.

3. *Ковешников В.Г.* Алгоритм дифференцировки различных популяций клеток аденогипофиза интактных крыс на основании сравнительного ультраструктурного анализа / В.Г. Ковешников, К.А. Фомина // Український морфологічний альманах. – 2011. – Т. 9, № 3. – С. 130–134.

4. *Корнійкова І.П.* Ультраструктурні зміни клітин гіпофіза за умов гіпоосмолярної гіпергідрії при застосуванні тивортину / І.П. Корнійкова // Матер. наук-практ. конф. СумДУ. – Суми, 2012. – С. 58.

5. Использование статистических методов исследования при изучении влияния неблагоприятных экологических факторов на строение гипофиза и его коррекцию антиоксидантами / К.А. Фомина, М.А. Воробьев, Т.В. Воробьева и др. // Український медичний альманах. – 2012. – Т. 15, № 2. – С. 174–176.

6. *Наконечная О.А.* Влияние техногенных химических факторов на гормональный профиль и активность NO-зависимых процессов в организме теплокровных животных / О.А. Наконечная, С.А. Стеценко, В.И. Жуков // Проблеми ендокринної патології. – 2008. – № 1. – С. 76–83.

7. *Романюк А.М.* Морфологічні особливості становлення ендокринного компонента сім'яників щурів у ранньому постнатальному онтогенезі в умовах впливу сполук важких металів / А.М. Романюк, Ю.В. Москаленко // Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. – 2014. – № 2 (2). – С. 224–236.

8. Survey of some heavy metals in sediments from vehicular service stations in Jordan and their effects on social aggression in prepubertal male mice / M. Homady, H. Hussein, A. Jiries, et al. // Environmental Research. – 2002. – Vol. 89 (1). – P. 43–49.

9. *Bataineh H.* Assessment of aggression, sexual behavior and fertility in adult male rat following long-term ingestion of four industrial metals salts / H. Bataineh, M.H. Al-Hamood, A.M. Elbetieha // Human and Experimental Toxicology. – 1998. – Vol. 17 (10). – P. 570–576.

10. Репродуктивная эндокринология // Г.М. Кроненберг, Ш.М. Кеннет С. Полонски и др. / под ред. акад. РАН и РАМН И.И. Дедова, чл.-кор. РАМН Г.А. Мельниченко. – Москва: «Рид Элсивер», 2011. – 410 с.

11. Сучасні уявлення про водно-сольовий обмін (огляд літератури та методи власних досліджень) / М.В. Погорєлов, В.І. Бумейстер, Г.Ф. Ткач та ін. / Вісник проблем біології і медицини. – 2009. – № 2. – С. 8–14.

12. Патофизиология / под. ред. А.И. Воложина, Г.В. Порядина. – Москва: Академия, 2006. – Т. 2. – С. 52–58.

Н.Б. Гринцова, А.Н.Романюк, В.Ю.Смиянов

ДИНАМИКА ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ И РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМ ПОЛОВОЗРЕЛЫХ КРЫС-САМОК В ПЕРИОД РЕАДАПТАЦИИ ПОСЛЕ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ ВНЕКЛЕТОЧНОГО ОБЕЗВОЖИВАНИЯ

Экспериментальное исследование проведено на 12 белых половозрелых крысах-самках массой 250–300 г в возрасте 7–8 месяцев. Крысы находились в состоянии развития общего адаптационного синдрома, стадии истощения к действию повреждающего агента. Процессы репаративной регенерации, действующие в организме экспериментальных животных в течение семи суток, недостаточны для полной нормализации функциональной активности гипофизарно-надпочечниковой системы и андрогенного звена репродуктивной панели половозрелых крыс-самок.

Ключевые слова: *гипофиз, внеклеточная дегидратация, дегидроэпиандростерона сульфат, тестостерон, яичники.*

N.B. Grintsova, A.M. Romaniuk, V.Yu. Smiyanov

DYNAMICS OF FUNCTIONAL CHANGES IN PITUITARY-ADRENAL AND REPRODUCTIVE SYSTEM OF MATURE FEMALE RATS DURING THE PERIOD OF REHABILITATION AFTER SEVERE EXTRACELLULAR DEHYDRATION

The experimental study was performed on 12 white adult female rats weighing 250–300 g at the age of 7–8 months. We used conventional methods of enzyme immunoassay research. The test rats are in a state of general adaptation syndrome, exhaustion step to action damaging agent. The processes of reparative regeneration, acting in the body of the experimental animals within 7 days, are insufficient for a full normalization of the functional activity of the pituitary-adrenal system and the androgen level panel reproductive adult female rats.

Key words: *pituitary gland, extracellular dehydration, dehydroepiandrosterone sulfate, testosterone, ovary.*

Поступила 28.04.16

УДК 616.1/4-008.9:[616.381-002-031.81-02:616.345-006.04]

І.Я. Гушул

Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ ПРИ ГОСТРОМУ ПОШИРЕНОМУ ПЕРИТОНІТІ НА ТЛІ РАКУ ТОВСТОЇ КИШКИ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Наведені результати експериментального вивчення патоморфологічних особливостей внутрішніх органів за умови гострого поширеного перитоніту на тлі раку ободової кишки. Встановлено, що виникнення гострого поширеного перитоніту на тлі злоякісного новоутворення товстої кишки характеризується появою дрібновогнищевих осередків центролобулярного колікваційного некрозу печінкової тканини, збільшенням відсотка колабованих клубочків ниркової тканини, що значно обтяжує перебіг печінково-ниркової дисфункції у разі ускладнення. Також для даної сукупності патологічних станів характерна менша адгезивна здатність очеревини, на що вказує нашарування незначної кількості фібрину та лейкоцитів на вісцеральній поверхні внутрішніх органів.

Ключові слова: *злоякісне новоутворення товстої кишки, гострий поширений перитоніт.*

Гострий поширений перитоніт залишається найчастішою причиною післяопераційної летальності у невідкладній хірургії [1]. Поява перитоніту на тлі обструкції та перфорації раку товстої кишки суттєво погіршує показник летальності, особливо в поєднанні з літнім і старечим віком пацієнтів, що характерно для даного онкологічного захворювання [2].

Переважна більшість лікарів не враховує негативні наслідки, спричинені злоякісним новоутворенням, і застосовує загальноприйняті лікувально-тактичні підходи, що призводить до погіршення результатів лікування даного ускладнення [3, 4].

Вивчення патоморфологічних особливостей внутрішніх органів після моделювання гострого поширеного перитоніту на тлі попередньо створеного раку товстої кишки дасть змогу краще зрозуміти негативний вплив злоякісного новоутворення.

Мета даного дослідження – виявити патоморфологічні особливості внутрішніх органів при гострому поширеному перитоніті на тлі раку ободової кишки.

Матеріал і методи. Експериментальні дослідження виконано на 28 статевозрілих нелінійних щурах середнього віку обох статей масою не менше 200 г, яким змодельовано гострий поширений перитоніт шляхом інтраперитонеального введення 30%-вої калової суспензії в кількості 1 мл на 100 г маси тварини [5].

Всі дослідні тварини були поділені на дві групи – основну і порівняння. Основну групу склали 16 тварин, яким за два тижні до моделювання гострого поширеного перитоніту прищеплено пухлину Герена у товсту кишку згідно із запропонованою нами методикою [5, 6]. Групу порівняння склали 12 тварин без прищепленої пухлини Герена.

Забір біологічного матеріалу проводили під час аутопсії тварин через 24 та 48 годин після моделювання гострого поширеного перитоніту. Оперативні втручання проводили в умовах віварію Буковинського державного медичного університету відповідно до національних вимог «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2011), які узгоджені з положенням «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних і інших наукових цілей» (Страсбург, 1986).

Евтаназію щурів здійснювали згідно з етичними стандартами та діючими рекомендаціями, у стані глибокого наркозу, шляхом уведення надлишкової кількості

© І.Я. Гушул, 2016

наркотичного препарату, відповідно до закону України від 21.02.06 р. № 3447-1 «Про захист тварин від жорстокого поводження».

Для оптичного дослідження при гістологічному дослідженні біоптати тканини серця, легень, печінки, селезінки та нирок фіксували в 10%-вому нейтральному формаліні. Парафінові зрізи забарвлювали гематоксиліном і еозином. Використовували описову методику виявлених патоморфологічних змін.

Результати. При дослідженні гістологічних препаратів печінкової тканини тварин обох дослідних груп впродовж усього терміну спостереження відмічали явища гідропічної та зернистої дистрофії, повнокров'я центральних вен печінкової часточки, нерівномірного набряку інтерстицію просторів Діссе. Починаючи з 24-ї години спостереження у тварин основної групи на відміну від тварин групи порівняння відмічалися дрібні осередки центролобулярного колікваційного некрозу, що пояснюється ураженням організму злоякісним новоутворенням у поєднанні з токсичним впливом гострого перитоніту (рис. 1, *а*).

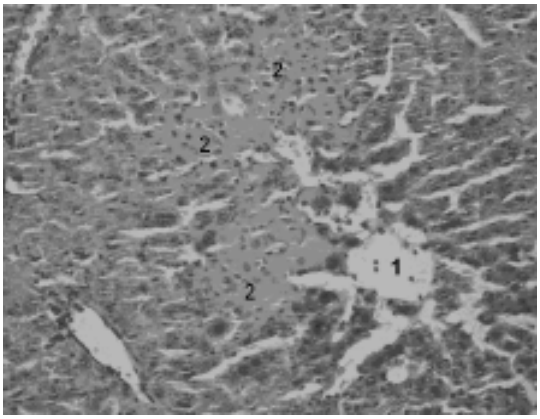
Печінкова тканина під капсулою Глісона тварин обох дослідних груп характеризувалася повнокров'ям синусоїдів, вираженим набряком просторів Діссе, що пояснюється реактивним впливом ексудату черевної порожнини, всмоктуванням токсинів. Слід зазначити, що у тварин основної групи на зовнішній поверхні капсули печінки спостерігалося нерівномірне нашарування неповноцінних фібринових ниток з невеликою кількістю лейкоцитів. У всіх тварин групи порівняння відмічалося виражене нашарування фібрину на капсулі печінки, яке має суцільний характер, із великою кількістю лейкоцитів (рис. 1, *б*).

Ниркова тканина тварин групи порівняння на 24-ту та 48-му години дослідження характеризувалася набряком інтерстицію сосочка, кіркової та особливо мозкової речовин. Спостерігалося венозне повнокров'я кіркової речовини. В обох дослідних групах відмічалася зерниста та гідропічна дистрофія епітелію звивистих канальців зі злущенням в їх просвіт фрагментів апікальних частин (клазматоз). Слід зазначити, що майже у всіх тварин основної групи починаючи з 24-ї години спостереження понад 10 % ниркових клубочків були колабовані (рис. 2).

При дослідженні селезінки в обох дослідних групах тварин спостерігалося нерівномірне повнокров'я червоної пульпи, яке більш виражене під капсулою. Відмічалося запалення капсули з відшаруванням поверхневих клітин на окремих ділянках. У тварин основної групи патологічні зміни капсули більш виражені, проте нашарування фібрину досить скудне на відміну від групи порівняння (рис. 3).

Міокард тварин групи порівняння на 24-ту та 48-му години спостереження характеризувався повнокров'ям вен і венул, нерівномірно вираженим набряком інтерстицію

а



б

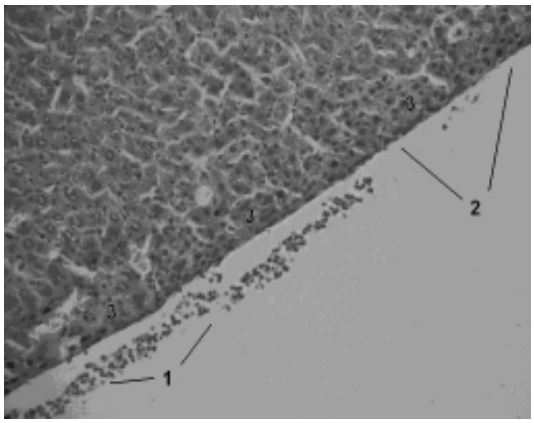


Рис. 1. Гістологічний зріз печінки лабораторного щура із прищепленою пухлиною Герена в стінку товстої кишки на 24-ту год після моделювання гострого поширеного перитоніту: *а* – центральна печінкова вена (1), центролобулярний осередок колікваційного некрозу (2); *б* – місце розташування незначної кількості фібрину із невеликою кількістю лейкоцитів (1), нашарування фібрину на поверхні капсули печінки відсутнє (2), повнокров'я синусоїдів, виражений набряк тканини під капсулою печінки (3). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Об. 10×. Ок. 10×.

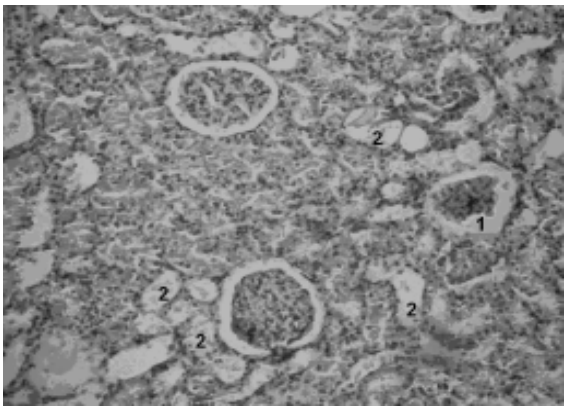


Рис. 2. Гістологічний зріз правої нирки лабораторного щура із прищепленою пухлиною Герена у стінку товстої кишки на 24-ту годину після моделювання гострого поширеного перитоніту:
1 – колабований клубочок, 2 – злущений епітелій проксимальних канальців. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Об. 10×. Ок. 10×

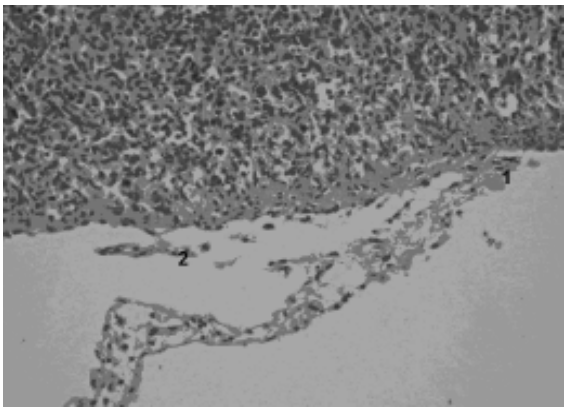


Рис. 3. Гістологічний зріз краю селезінки лабораторного щура із прищепленою пухлиною Герена у стінку товстої кишки на 48-му годину після моделювання гострого поширеного перитоніту: 1 – відшарування капсули селезінки, 2 – незначна кількість фібрину з невеликою кількістю лейкоцитів. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Об. 10×. Ок. 10×

переважно субендокардіальних відділів. В основній групі тварин в дані терміни спостереження у серцевому м'язі відмічалися схожі патоморфологічні зміни, але з більш вираженими проявами та нерівномірним кровонаповненням, особливо в субендокардіальній зоні, де останнє значно бідніше (рис. 4).

Впродовж усього терміну спостереження патоморфологічна картина легень обох дослідних груп тварин характеризувалася наявністю емфізематозних ділянок, які більш

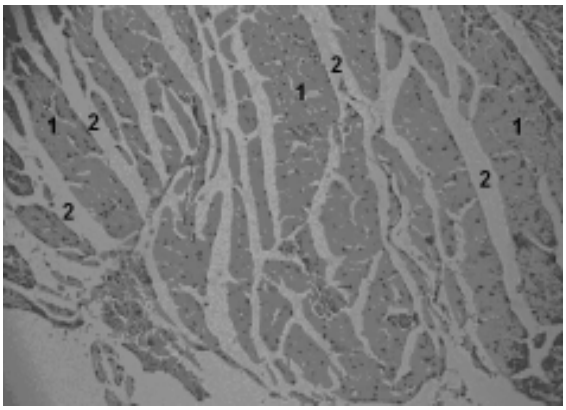


Рис. 4. Гістологічний зріз міокарда лабораторного щура із прищепленою пухлиною Герена у стінку товстої кишки на 48-му годину після моделювання гострого поширеного перитоніту: 1 – кардіоміоцити, 2 – набряк інтерстицію. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Об. 10×. Ок. 10×

виражені в основній групі, вогнищевим повнокров'ям вен середнього та дрібного калібру. Відмічалася десквамація епітелію в дрібних і середніх бронхах (рис. 5).

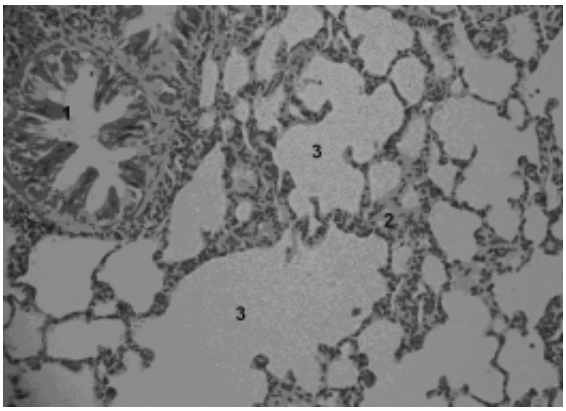


Рис. 5. Гістологічний зріз правої легені лабораторного щура із прищепленою пухлиною Герена у стінку товстої кишки, на 24-ту годину після моделювання гострого поширеного перитоніту: 1 – дистрофія епітелію бронхів, 2 – розширені кровоносні судини, 3 – емфізематозні ділянки легеневої тканини Забарвлення гематоксиліном і еозином. Об. 10×. Ок. 10×

Обговорення результатів. Виявлені патоморфологічні зміни внутрішніх органів мають дещо схожу картину, яка характерна для гострого поширеного перитоніту, проте наявність злоякісного новоутворення товстої кишки призводить до появи деяких особливостей, які відрізняють «онкологічний перитоніт». Так, тканина печінки у разі «онкологічного перитоніту» характеризується наявністю дрібних осередків центролобулярного

колікваційного некрозу. Для ниркової тканини характерна наявність більшої кількості колабованих клубочків капсули Шумлянського–Боуена. Легені не мають суттєвих відмінностей, проте у разі «онкологічного перитоніту» відмічаються більш виражені емфізематозні ділянки, що можна пояснити ушкодженням сурфактанту, ураженням еластичності легеневої тканини внаслідок токсичного впливу злоякісного новоутворення. При дослідженні міокарда і селезінки особливих відмінностей не виявлено.

Враховуючи скудне нашарування фібрину з незначною кількістю лейкоцитів на вісцеральній поверхні печінки та селезінки, слід відмітити досить погану адгезивну здатність очеревини за умови «онкологічного перитоніту», що, можливо, пояснює значне поширення ексудату по черевній порожнині з мало вираженою клінічною картиною.

Виникнення зазначених патологічних змін внутрішніх органів у разі гострого поширеного перитоніту онкологічного ґенезу можна пояснити тривалим впливом токсинів, хронічною анемією, гіпопротеїнемією, що зумовлено наявністю злоякісного новоутворення товстої кишки. Моделювання гострого поширеного перитоніту нашаровує його патологічний вплив, тим самим поглиблює та пришвидшує процеси органної дисфункції, що доводить патоморфологічна картина внутрішніх органів.

Висновки

1. Наявність злоякісного новоутворення товстої кишки у разі гострого поширеного перитоніту характеризується появою дрібновогнищевих осередків центролобулярного колікваційного некрозу печінкової тканини, збільшенням відсотка колабованих клубочків ниркової тканини, що значно обтяжує перебіг печінково-ниркової дисфункції у разі даного ускладнення.

2. Для гострого поширеного перитоніту, який виник внаслідок ускладнення раку товстої кишки, характерна менша адгезивна здатність очеревини, що патоморфологічно доводить нашарування незначної кількості фібрину і лейкоцитів на вісцеральній поверхні внутрішніх органів.

Перспективність дослідження. Слід дослідити патоморфологічні особливості внутрішніх органів за умови гострого поширеного перитоніту, який виник внаслідок ускладнення раку товстої кишки.

Література

1. Поширений гнійний перитоніт / В.В. Бойко, І.А. Криворучко, С.М. Тесленко, А.В. Сивожелізов. – Харків: Прапор, 2008. – 280 с.

2. *Василик В.М.* Моделювання калового перитоніту у білих щурів / В.М. Василик // Вісник проблем біології і медицини. – 2006. – Вип. 2. – С. 417–418.

3. *Гресько М.М.* Сучасні діагностичні критерії гострого перитоніту / М.М. Гресько, О.В. Стасишена, С.В. Колібаба // Науковий вісник міжнародного гуманітарного університету. – 2014. – № 7. – С. 13–14.

4. *Гушул І.Я.* Особливості перебігу гострого поширеного перитоніту онкологічного ґенезу / І.Я. Гушул, О.І. Іващук, В.Ю. Бодяка // Буковинський медичний вісник. – 2015. – Т. 19, № 2 (74). – С. 62–65.

5. Моделювання раку товстої кишки / І.Я. Гушул, І.О. Іващук, І.С. Давиденко та ін. // Клінічна та експериментальна патологія. – 2015. – Т. XIV, № 1 (51). – С. 44–46.

6. Пат. України на корисну модель 98406, МПК A61B 17/00. Спосіб моделювання раку товстої кишки / Гушул І.Я.; заявник та патентовласник Буковинський державний медичний університет. – № u 2014 12363; заявл. 17.11.14; опубл. 27.04.15. Бюл. № 8.

7. Сучасні аспекти патогенезу, діагностики, хірургічного лікування перитоніту / Ю.Б. Куцик, В.П. Федоренко, Ю.І. Шаваров та ін. // Український журнал хірургії. – 2009. – № 4. – С. 92–97.

И.Я. Гушул

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ ПРИ ОСТРОМ РАСПРОСТРАНЕННОМ ПЕРИТОНИТЕ НА ФОНЕ РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Представлены результаты экспериментального изучения патоморфологических особенностей внутренних органов при остром распространенном перитоните на фоне рака ободовой кишки. Установлено, что возникновение острого распространенного перитонита на фоне злокачественного новообразования толстой кишки характеризуется появлением мелких очагов центролобулярного коликвационного некроза печеночной ткани, увеличением процента колабированных клубочков

почечной ткани, что значительно отягощает протекание печеночно-почечной дисфункции при данном осложнении. Также для совокупности патологических состояний характерна меньшая адгезивная способность брюшины, на что указывают наслоения незначительного количества фибрина и лейкоцитов на висцеральной поверхности внутренних органов.

Ключевые слова: *злокачественное новообразование толстой кишки, острый распространеный перитонит.*

I.Ya. Gushul

PATHOMORPHOLOGICAL CHANGES OF THE INNER ORGANS AT ACUTE GENERAL PERITONITIS AGAINST A BACKGROUND OF THE LARGE INTESTINE CANCER IN EXPERIMENT

The results of experimental studying of pathomorphological specific characteristics of inner organs at acute general peritonitis against a background of the colon are presented in this article. It has been established that the origin of acute general peritonitis against a background of the malignant neoplasm large intestine is characterized by the appearance of the small focal cells of centrolobular colliquative necrosis of the hepatic tissue, increase of the per cent abated glomerules renal tissue, significantly burdening the clinical course of the hepatic-renal dysfunction according to the given complication. Less adhesive capacity of the abdomen indicated by stratification inconsiderable quantity of fibrin and leukocytes on the visceral surface of the inner organs is also peculiar for this aggregate of pathological conditions.

Key words: *malignant neoplasm of the large intestine, acute general peritonitis.*

Поступила 12.05.16

УДК 376.2

Т.В. Дегтяренко

Південноукраїнський національний педагогічний університет ім. К.Д. Ушинського, м. Одеса

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ ПОКАЗНИКАМИ, ЯКІ ХАРАКТЕРИЗУЮТЬ СТУПІНЬ ПОРУШЕНЬ ПЕРЦЕПТИВНО-КОГНІТИВНИХ І ПСИХОМОТОРНИХ ФУНКЦІЙ

На підставі комплексного психофізіологічного обстеження дітей з різним рівнем інтелектуального розвитку проаналізовано взаємозв'язки між показниками, які характеризують ступінь порушень психомоторики і перцептивно-когнітивних функцій. Встановлено, що при вадах інтелекту чисельність корелятивних взаємозв'язків та їх рівень між сенсорними і моторними компонентами рухових дій є вірогідно меншими у порівнянні з нормативними траєкторіями психофізичного розвитку. Занотована доцільність впровадження психофізіологічної парадигми в клінічну патофізіологію.

Ключові слова: *порушення психомоторики, порушення перцептивно-когнітивних функцій, кореляційний аналіз.*

Доцільність запровадження сучасних апаратно-програмних технологій для індивідуалізованої психофізіологічної діагностики у дітей, підлітків та дорослих з метою розробки адаптивних методів патогенетично-орієнтованої корекції порушень перцептивно-когнітивних і психомоторних функцій, мовного розвитку і розладів у психоемоційній сфері не викликає сумнівів. Індикаторними перемінними психофізичного стану та психосоматичного здоров'я виступають параметри стійкості окремих психофункціональних систем мозку, показники індивідуальної реактивності організму на інформаційні стимули різної модальності [1]. Психофізіологічна парадигма в дослідженні проблеми індивідуальності дозволяє розробляти пріоритетні методи, які надають можливість на підставі використання сучасних апаратно-програмних комплексів об'єктивно оцінити індивідуальні особливості психофізіологічного статусу дитини, її особистісні перцептивно-когнітивні та психомоторні якості.

Доцільним слід вважати проведення кореляційного аналізу взаємозв'язків між показниками, які характеризують ступінь порушень психомоторики і перцептивно-когнітивних функцій, що має важливе значення для клінічної патофізіології та дефектологічної практики.

Метою дослідження булв аналіз взаємозв'язків між показниками перцептивно-когнітивних і психомоторних функцій у дітей з різним станом інтелектуального розвитку за результатами комплексного психофізіологічного обстеження.

Матеріал і методи. На підставі загальноприйнятих методик психофізіологічної діагностики [2] розроблена авторська програма комплексного психофізіологічного обстеження, реалізована у 100 дітей молодшого шкільного віку. Даний контингент було поділено на дві групи: основну – розумово відсталі діти, та контрольну – діти без вад інтелектуального розвитку. При формуванні основної групи молодших школярів проаналізували витяги з протоколу засідання медико-психолого-педагогічної комісії. Згідно анамнестичних даних, у 62,4 % молодших школярів основної групи причиною розумової відсталості були генетична і перинатальна патологія, 27,6 % дітей перенесли травми мозку, а наслідки енцефаліту підтверджено у 10,4 % дітей. Контрольну групу склали 50 учнів молодших класів спеціальних і загальноосвітніх шкіл віком від 7 до 12 років, які, згідно висновку педіатра, були віднесені до категорії «практично здорові».

Комплексне психофізіологічне обстеження дітей молодшого шкільного віку з різним рівнем інтелектуального розвитку дозволило оцінити психомоторні якості і перцептивно-когнітивні здібності дитини на основі дослідження латентних періодів зорових

© Т.В. Дегтяренко, 2016

сенсомоторних реакцій, інформативності зорового гнозису, балансу нервових процесів, рівнів сенсомоторного збудження та сенсомоторної точності, швидкості психомоторної дії та особливостей функціональної асиметрії мозку. Відповідно для досягнення поставленої мети було обрано п'ять адекватних методів психофізіологічного обстеження: «Зашумлені фігури», «Реакція на об'єкт, який рухається», «Сенсомоторні реакції», «Тепінг-тест», «Кубики Коса». Нами було розроблено нові способи діагностики стану психомоторики і перцептивно-когнітивних фікцій у дітей, які впроваджено в практику роботи загальноосвітніх і спеціальних навчальних закладів [1, 3–7] Авторські діагностичні методи, які було включено в комплексну програму обстеження розумово відсталих молодших школярів і їх здорових однолітків, дозволили за короткий проміжок часу з високим рівнем точності та інформативності здійснити валідну діагностику стану перцептивно-когнітивних функцій і психомоторних якостей у обстеженого контингенту дітей.

Результати. Аналіз кореляційних взаємозв'язків між станом перцептивно-когнітивних функцій і психомоторики у розумово відсталих молодших школярів і їх здорових однолітків проводився з урахуванням статі дітей і ступеня функціональної асиметрії мозку (успішності виконання психофізіологічних методик правою і лівою рукою).

Виявлена вірогідність різниці об'єктивних параметрів коефіцієнта функціональної асиметрії мозку у дітей з вадами і без вад інтелектуального розвитку. Цей показник при розумовій відсталості у хлопчиків і дівчат становив (16,12±3,42) і (14,14±2,72) ум. од, у той час як у здорових однолітків – (3,03+1,12) і (3,13±1,00) ум. од. відповідно.

Встановлено, що латентні періоди простої сенсомоторної реакції у хлопчиків контрольної групи мали значущі кореляційні зв'язки з об'єктивними параметрами психофізіологічного обстеження, які характеризують стан розвитку перцептивно-когнітивних функцій, а саме зі швидкістю дії (r=0,75), показником інформативності зорового гнозису (r=0,64), швидкістю руху лівої і правої руки (r=0,65 і r=0,66), різницею швидкості за модулем між правою і лівою рукою (r=0,42).

Рівні кореляційного взаємозв'язку показників складної сенсомоторної реакції у хлопчиків контрольної групи відповідно з параметрами швидкості дії, інформативності зорового гнозису, швидкості руху лівої і правої руки, різниці швидкості за модулем, стомлюваності лівої і правої руки становили: r=0,68, r=0,72, r=0,63, r=0,65, r=0,44, r=0,54 та r=0,54; у дівчаток – r=0,70, r=0,73, r=0,61, r=0,67, r=0,45, r=0,53 та r=0,53 відповідно.

Виявлено, що латентні періоди складної сенсомоторної реакції у хлопчиків з вадами інтелекту мали значущий, але менший за рівнем кореляційний зв'язок з такими параметрами, як швидкість руху лівої руки (r=0,41), швидкість руху правої руки (r=0,42), стомлюваність лівої і правої руки (r=0,43 і r=0,41). У розумово відсталих дівчаток також виявлено наявність значущих кореляційних взаємозв'язків показників складної сенсомоторної реакції з такими параметрами, як швидкість руху лівої і правої руки (r=0,42 і r=0,42) та стомлюваність лівої і правої руки (r=0,42 і r=0,41).

Встановлено значущі рівні кореляційного взаємозв'язку латентних періодів співдружньої сенсомоторної реакції у хлопчиків контрольної групи з параметрами швидкості дії (r=0,65), інформативності зорового гнозису (r=0,74), швидкості руху лівої і правої руки (r=0,63 і r=0,65), різниці швидкості за модулем (r=0,56), а також показниками стомлюваності лівої і правої руки (r=0,56 і r=0,57). Рівні кореляційних взаємозв'язків латентних періодів сенсомоторної реакції у дівчаток контрольної групи з аналогічними параметрами становили: r=0,53, r=0,73, r=0,61, r=0,67, r=0,55, r=0,57 та r=0,55. Виявлено, що латентні періоди співдружньої сенсомоторної реакції у хлопців з вадами інтелекту мали менші за кількістю та невисокі за рівнем кореляційні взаємозв'язки з такими параметрами, як швидкість дії (r=0,41), швидкість руху лівої і правої руки (r=0,41 і r=0,41), різниця швидкості за модулем (r=0,41), стомлюваність лівої і правої руки (r=0,41 і r=0,42). Аналогічні з розумово відсталими хлопчиками визначені особливості у розумово відсталих дівчаток: виявлено наявність значущих кореляційних взаємозв'язків латентних періодів співдружньої сенсомоторної реакції з такими параметрами, як швидкість дії (r=0,42), швидкість руху лівої і правої руки (r=0,42 і r=0,42), різниця швидкості за модулем (r=0,42), стомлюваність лівої і правої руки (r=0,42 і r=0,41).

Рівень сенсомоторного збудження за тестом «Реакція на об'єкт, який рухається» (РРО коло) у хлопчиків без вад інтелектуального розвитку мав значущий кореляційний взаємо-

зв'язок з такими параметрами: швидкість дії (r=0,46), швидкість руху лівої і правої руки (r=0,52 і r=0,44), швидкість за модулем (r=0,56), а також стомлюваність лівої і правої руки (r=0,53 і r=0,45). У дівчаток контрольної групи рівень сенсомоторного збудження (РРО коло) мав суттєві кореляційні зв'язки з параметрами швидкості дії (r=0,45), швидкості руху лівої і правої руки (r=0,54 і r=0,43), швидкості за модулем (r=0,43), а також показниками стомлюваності лівої і правої руки (r=0,55 і r=0,54). Рівень сенсомоторного збудження у розумово відсталих хлопчиків (РРО коло) мав значний кореляційний зв'язок лише з такими параметрами як швидкість дії (r=0,41) і різниця швидкості за модулем (r=0,41). Визначено, що у дівчат основної групи також існує значущий кореляційний взаємозв'язок між рівнем сенсомоторного збудження (РРО коло) і такими параметрами, як швидкість дії (r=0,41) і різниця швидкості за модулем (r=0,42).

Рівень сенсомоторного збудження (РРО смуга) у хлопчиків контрольної групи мав корелятивні взаємозв'язки з параметрами швидкості дії (r=0,46), інформативності зорового гнозису (r=0,53), швидкості руху лівої і правої руки (r=0,44 і r=0,46), різницею швидкості за модулем (r=0,56), показником стомлюваності лівої і правої руки (r=0,53 і r=0,55). У дівчаток контрольної групи рівень сенсомоторного збудження (РРО смуга) мав аналогічні корелятивні взаємозв'язки, які становили: r=0,45, r=0,43, r=0,45, r=0,55, r=0,54, r=0,55.

Виявлено, що рівень сенсомоторного збудження (РРО смуга) у розумово відсталих хлопців мав значущий кореляційний зв'язок лише з такими параметрами, як швидкість дії (r=0,43), стомлюваність лівої і правої руки (r=0,41 і r=0,44). Відповідно у розумово відсталих дівчат вказані кореляційні взаємозв'язки складали: r=0,43; r=0,45 і r=0,44.

В контрольній групі дітей з нормою інтелекту встановлена наявність великої за кількістю та значущістю кореляційної плеяди взаємозв'язків з показниками їх перцептивно-когнітивних функцій, а саме зі швидкістю дії (r=0,58 у хлопців і у дівчат), інформативністю зорового гнозису (r=0,73 і r=0,74 у хлопців і дівчат відповідно); швидкістю руху лівої і правої руки (r=0,65 і r=0,65 у хлопців і r=0,64, r=0,66 у дівчат); різницею швидкості за модулем (r=0,47 у хлопців і r=0,49 у дівчат), а також показником стомлюваності лівої і правої руки (r=0,56, r=0,56 у хлопців і r=0,57, r=0,58 у дівчат). Виявлено, що рівень сенсомоторної точності (РРО смуга) у розумово відсталих хлопчиків мав значущий кореляційний зв'язок лише з параметрами швидкості дії (r=0,41), таким же він був і у розумово відсталих дівчат.

Обговорення результатів. Авторські діагностичні методи, які було включено в комплексну програму обстеження розумово відсталих молодших школярів і їх здорових однолітків, дозволили за короткий проміжок часу з високим рівнем точності та інформативності здійснити валідну діагностику стану перцептивно-когнітивних функцій і психомоторних якостей у обстеженого контингенту дітей.

Проведений порівняльний аналіз кореляційних взаємозв'язків між показниками психомоторики і перцептивно-когнітивних функцій у дітей з різним рівнем інтелектуального розвитку свідчить, що при розумовій відсталості на відміну від нормативної траєкторії інтелектуального розвитку спостерігається значно менша за кількістю та значущістю плеяда кореляцій між психомоторними якостями дитини та її перцептивно-когнітивними здібностями. Отримані результати комплексного психофізіологічного обстеження покладено в основу визначення напрямів реалізації комплексної програми корекції порушень психомоторного та перцептивно-когнітивного розвитку у школярів молодшого віку з розумовою відсталістю з урахуванням вікових і гендерних особливостей та специфічних індивідуальних ознак їх психофізіологічного стану.

Висновки

1. Комплексне психофізіологічне обстеження дітей з різним рівнем інтелектуального розвитку показало, що у дітей з вадами інтелекту на відміну від їх здорових однолітків не сформовано необхідних гармонійних співвідношень між сенсорними і моторними компонентами рухових дій і визначається значна ступінь дефіцитарності як психомоторних якостей, так і перцептивно-когнітивних функцій, що буде позначатися на реалізації всіх форм психічної діяльності дитини.

2. Психофізіологічна парадигма і пріоритетні діагностичні методи надають можливість на підставі використання сучасних апаратно-програмних комплексів об'єктивно оцінювати індивідуальні особливості психофізіологічного статусу дитини та виявляти

ступінь порушень перцептивно-когнітивних функцій і психомоторних якостей у дітей. Доцільним слід вважати проведення кореляційного аналізу взаємозв'язків між показниками, які характеризують ступінь порушень психомоторики і перцептивно-когнітивних функцій, оскільки це має важливе значення для клінічної патофізіології та дефектологічної практики.

Перспективність дослідження: впровадження в клінічну патофізіологію та дефектологічну практику патогенетично обґрунтованих програм корекції психомоторних порушень у розумово відсталих дітей.

Література

1. *Дегтяренко Т.В.* Психофизиология раннего онтогенеза: Учебник для студентов высших учебных заведений.– К.: УАИП «Рада», 2011. – 352 с.

2. *Мантрова И.Н.* Методическое руководство по психофизиологической и психологической диагностике / И.Н. Мантрова. – Иваново (Россия): ООО «Нейрософт», 2006. – 212 с.

3. *Дегтяренко Т.В.* Діагностика та корекція психомоторних порушень у розумово відсталих дітей: Навчальний посібник / Т.В. Дегтяренко. – Одеса: ВМВ, 2015. – 216 с.

4. Пат. на корисну модель 70219. Спосіб індивідуалізованої оцінки психомоторних якостей розумово відсталих дітей на підставі об'єктивних психофізіологічних параметрів / Дегтяренко Т.В., Шевцова Я.В. – Заявл. 23.03.12; опубл. 25.05.12. Бюл. № 10 від 25.05.12.

5. Пат. на корисну модель 70222. Спосіб діагностики наявності порушень перцептивно-когнітивного розвитку дітей на підставі оцінки стану зорового сприйняття / Дегтяренко Т.В., Шевцова Я.В. – Заявл. 23.03.12; опубл. 25.05.12. Бюл. № 2 від 25.05.2012.

6. Пат. на корисну модель 70220. Спосіб діагностики ступеня порушень когнітивних функцій у розумово відсталих дітей на підставі об'єктивних параметрів сенсомоторних реакцій / Дегтяренко Т.В., Шевцова Я.В. – Заявл. 23.03.12; опубл. 25.05.12. Бюл. № 10 від 25.05.12.

7. Пат. на корисну модель 70221. Спосіб діагностики порушень психомоторного розвитку дитини на підставі визначення коефіцієнта функціональної асиметрії півкуль мозку (КФА) за тепінг-тестом / Дегтяренко Т.В., Шевцова Я.В. – Заявл. 23.03.12; опубл. 25.05.12. Бюл. № 10 від 25.05.12.

Т.В. Дегтяренко

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИМИ СТЕПЕНЬ НАРУШЕНИЙ ПЕРЦЕПТИВНО-КОГНИТИВНЫХ И ПСИХОМОТОРНЫХ ФУНКЦИЙ

На основании комплексного психофизиологического обследования детей с разным уровнем интеллектуального развития выполнен анализ взаимосвязей между показателями, характеризующими степень нарушений психомоторики и перцептивно-когнитивных функций. Установлено, что при пороках интеллекта численность корреляционных взаимосвязей и их уровень между сенсорными и моторными компонентами двигательных действий являются достоверно меньшими по сравнению с нормативными траекториями психофизического развития. Указано на целесообразность внедрения психофизиологической парадигмы в клиническую патофизиологию.

Ключевые слова: *нарушение психомоторики, нарушение перцептивно-когнитивных функций, корреляционный анализ.*

T.V. Degtyarenko

RELATIONSHIP BETWEEN THE INDICATORS OF THE DEGREE OF IMPAIRMENT PERCEPTUAL-COGNITIVE AND PSYCHOMOTOR FUNCTIONS

On the basis of complex psychophysiological examination of children with different levels of intellectual development of the author analyzes the relationship between indicators of the degree of impairment psychomotor and perceptual-cognitive functions. It was found that in the case of defect of intelligence the number of correlation interrelations and their level of sensory and motor components of motor actions are significantly lower compared with the normative trajectories of psychophysical development. Indicated on the expediency of implementation of the psychophysiological paradigm in clinical pathophysiology.

Key words: *disorder of psychomotor, disorder of perceptual-cognitive functions, correlation analysis.*

Поступила 29.03.16

УДК 616.12-009 +616.34-002-009

А.Э. Дорофеев, В.И. Тарасова*, Т.А. Пархоменко*, М.В. Кузеванова*, Н.Е. Севостьянова*

Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца
****Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, г. Лиман***

КОМОРБИДНОСТЬ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ И СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА: НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫЕ ПРЕДПОСЫЛКИ

В статье обсуждаются вопросы коморбидности гипертонической болезни и синдрома раздраженного кишечника с позиции вегетативной дисфункции. Подчеркивается роль нейропептидов в патогенезе такой сочетанной патологии.

Ключевые слова: *коморбидность, патогенез, вегетативный дисбаланс, серотонин, нейропептид Y, вазоинтестинальный пептид.*

Актуальность проблемы гипертонической болезни (ГБ) в современном украинском и глобальном здравоохранении неуклонно растет [1–3]. При этом высокая частота гипертонии и некоторые звенья патогенеза заболевания приводят к тому, что ГБ у взрослого населения часто сочетается с патологией других органов, особенно пищеварительного тракта. Данные исследований свидетельствуют о том, что болезни органов пищеварения в 70–90 % сочетаются и с возрастом сопровождаются заболеваниями других органов и систем [4]. При коморбидности гастроэнтерологических заболеваний с ГБ определяются новые клинические особенности течения двух заболеваний, что может осложнить ситуацию, обеспечить торпидность к лечению, ухудшить прогноз. Кроме того, в связи с коморбидностью патологий предусматриваются некоторые особенности обследования и лечения, создаются дополнительные трудности при разработке индивидуализированной терапии данного контингента больных. Все это обусловливает важность и актуальность изучения особенностей ГБ у больных с такой частой коморбидной патологией пищеварительного тракта, как синдром раздраженного кишечника (СРК). СРК также характеризуется выраженной эпидемиологической, клинической и социальной значимостью [5– 8].

Сегодня широко обсуждается вопрос неоднозначности патогенеза ГБ у различных больных. Более того, даже у одного и того же больного факторы, инициирующие заболевание, и механизмы, обеспечивающие высокое АД, также различны. Одним из важнейших регуляторов АД является функциональная активность эндотелия [9, 10], на которую, в свою очередь, оказывают влияние различные факторы, прежде всего генетические [3, 11].

Однако наличие полигенной предрасположенности создает лишь умеренную склонность к гипертонии. К развитию же болезни приводят внешние воздействия, нарушающие стабильность системы кровообращения (так называемые факторы риска). Этих факторов много, и наиболее существенные из них – особенности питания, к которым относятся: избыточная энергетическая ценность пищи, злоупотребление поваренной солью, насыщенными жирными кислотами, недостаточное поступление в организм калия, кальция и магния; низкая физическая активность; избыточная масса тела; отрицательные эмоции и стрессовые ситуации, переутомление, личностные особенности пациента; иммунологические конфликты; злоупотребление кофе, курение; хроническая алкоголизация [12]. Многие из этих факторов лежат и в основе возникновения СРК.

© А.Э. Дорофеев, В.И. Тарасова, Т.А. Пархоменко и др., 2016

К настоящему времени получено большое количество данных, свидетельствующих о роли нарушений нейрогенной регуляции кровообращения в патогенезе ГБ. Многочисленные данные свидетельствуют о повышении тонуса симпатической нервной системы при этой патологии [13– 16]. При использовании метода спектрального анализа вариабельности сердечного ритма у больных ГБ наблюдалось увеличение мощности симпатического компонента [14]. В других исследованиях не отмечено увеличения мощности низкочастотного компонента спектра, однако выявлено снижение парасимпатического компонента [15].

Роль изменений нейрогенной регуляции особенно существенна на этапе становления заболевания, когда у большинства больных имеют место клинические и лабораторные (повышение в крови норадреналина) признаки, свидетельствующие о симпатикотонии [16]. У больных ГБ I стадии повышена секреторная и метаболическая активность симпатической нервной системы с одновременным нарушением обмена дофамина. Характерно увеличение соотношения норадреналин/дофамин [17]. Содержание в крови норадреналина и адреналина повышено у 30–40 % больных с ГБ [18]. Повышение активности симпатической нервной системы может вызвать расстройство центральных механизмов регуляции кровообращения, изменения чувствительности барорецепторов, нарушения обратного захвата норадреналина из синаптической щели. Помимо прямого влияния на сердечно-сосудистую систему, повышение активности симпатической нервной системы вызывает существенные изменения кровообращения в результате опосредованного воздействия – изменения скорости реабсорбции натрия в почках [19].

Как было показано в многочисленных исследованиях, ключевую роль в патогенезе СРК также играет дисфункция вегетативной нервной системы (ВНС) [5, 6, 20]. В настоящее время причина СРК точно не установлена. Несмотря на сложность и неоднозначность этиопатогенеза, общепризнанна роль висцеральной гиперчувствительности и нарушений нервной и гуморальной регуляции моторики кишечника, а также психогенных дезадаптаций в развитии СРК [5, 7, 8, 21]. Реализация этих факторов осуществляется с участием ВНС.

При СРК имеется дисбаланс обоих звеньев ВНС. В ряде работ отмечается повышение тонуса и реактивности парасимпатической нервной системы при отсутствии статистически значимых различий в отношении симпатической реактивности [20, 21]. Другими же исследователями выявлено, что у лиц с СРК наиболее часто встречается симпатикотония и симпатический тип реактивности [22].

При электронно-микроскопическом исследовании биоптатов толстой кишки у больных с СРК выявлено повышение почти в два раза по сравнению с нормой содержания холинергических нейросекреторных гранул в нервах подслизистой оболочки, что свидетельствует о повышенной активности холинергических нервов [23]. В толстой кишке отмечается очень высокий уровень обмена адреналина, о чем свидетельствует обнаружение при СРК повышенной экскреции с мочой катехоламинов и их метаболитов [20]. Таким образом, при этом заболевании отмечается дисбаланс обоих звеньев ВНС. Предполагается, что состояние кишечника может оказывать влияние на тонус ВНС, в том числе на формирование и прогрессирование симпатикотонии. Однако этот вопрос до сих пор остается неизученным.

Условием формирования висцеральной гиперчувствительности является взаимодействие так называемых сенсибилизирующих факторов, основными среди которых являются врожденные личностные особенности больного, эмоции, малоподвижный образ жизни, лекарственное воздействие, нарушения питания, эндокринные нарушения [5, 6, 22, 24]. Ведущей личностной особенностью больных СРК является тревожность, склонность к соматизации аффекта, обсессивно-фобическому реагированию, депрессии, а также враждебность (с направленностью на себя) [24, 25]. Под влиянием стресса кишечная абсорбция может трансформироваться в экскрецию, что клинически проявляется нарушением стула [26].

Существует ряд доказательств того, что пища является причиной висцеральной гиперчувствительности. [6, 27, 28]. Длительное голодание, которое приводит к улучшению симптомов СРК, способствует уменьшению висцеральной гиперчувствительности [21]. Ограничение в рационе молочных продуктов [5, 29] может приводить к гипокальциемии и,

как следствие, повышению АД. Злоупотребление жирной пищей, шоколадом, кофе, как уже отмечалось, играет непосредственную роль и в патогенезе ГБ.

Как видно, большинство факторов риска являются общими для ГБ и СРК.

Наряду с перечисленными, на современном этапе одним из важнейших сенсибилизирующих факторов рассматривается и кишечная инфекция [30, 31]. Предложено новое объяснение висцеральной гиперчувствительности. Согласно ему болевые ощущения могут быть следствием повреждения энтеральной нервной системы в условиях изменения состава бактериальной микрофлоры кишечника или в результате перенесенной кишечной инфекции [6].

СРК обычно сопровождается острыми или хроническими нарушениями биоценоза толстого кишечника [32, 33]. Стойкие нейроиммунные повреждения, являющиеся результатом инфекционных заболеваний кишечника, могут приводить к формированию сенсомоторных дисфункций, обусловливающих симптомы СРК. В то же время значимые нарушения кишечной микрофлоры зачастую возникают на фоне или сопутствуют СРК. Вопрос о первичности микробиотических изменений толстого кишечника, приводящих к СРК, до сих пор остается открытым. По всей видимости, кишечный дисбиоз может способствовать формированию СРК в сочетании с другими предрасполагающими факторами. Изменения вегетативного статуса, висцеральной ноцицепции, моторики кишки в сочетании с изменением химического состава химуса, лабильностью иммунных систем при СРК будут, в свою очередь, способствовать нарушению количественного и качественного состава кишечной флоры и ее метаболизма.

При дисбиозе кишечника нарушается инактивирование ферментными системами микрофлоры биологически активных веществ, гистамина и серотонина [5, 32]. Гиперпродукция последних приводит к образованию избыточного количества токсических веществ, усилению моторной активности кишки, изменению вегетативного статуса. В повышенных количествах эндотоксин специфических липополисахаридов клеточных оболочек всех грамотрицательных бактерий оказывает общее токсическое действие, является прооксидантом, вызывает и поддерживает иммунное воспаление. В толстую кишку поступает химус, обладающий агрессивными свойствами, к тому же и в самой толстой кишке, особенно в ее начальных отделах, в силу дисбиотических изменений микрофлоры также редуцируются процессы пищеварения и всасывания, приводя к расстройству моторно-секреторной функции ободочной и прямой кишки и провоцируя болевую импульсацию. Все это оказывает влияние на формирование СРК и развитие водно-электролитного дисбаланса.

В то же время, согласно концептуальной позиции патогенеза ГБ, иммунная активация и системное воспаление являются маркерами, указывающими на прогрессирование гипертонии и ее неблагоприятный прогноз [34].

С позиций освещения вопроса участия нейровоспаления в патогенезе СРК заслуживают внимания результаты исследования, показывающего, что в слизистой оболочке кишечника при СРК отмечаются лимфоцитарная инфильтрация низкой степени, повышенная проницаемость и увеличение количества других воспалительных компонентов, включая энтерохромаффин и тучные клетки [23]. Обнаружено, что вне зависимости от варианта СРК уменьшается количество и снижается функция клеток, продуцирующих серотонин. Кроме того, концентрация 5-НТ рецепторов в слизистой толстой кишки таких больных также снижена [35]. Согласно другим данным, развитие СРК с запорами связано с гиперплазией и гиперфункцией серотонинпродуцирующих клеток, что отмечается на фоне снижения количества и функциональной активности клеток, синтезирующих вазоинтестинальный пептид (ВИП), в то время как при варианте с диареей выявляется увеличение численности и функциональной активности общей популяции мелатонин- и ВИП-продуцирующих клеток [31, 36]. Противоречивость данных об изменениях модуляторов моторики при СРК связана в основном с разными условиями проведения исследований и различными методическими подходами. Но СРК не является единой нозологической формой, и вариабельность регуляторных нарушений отражает патогенетическую неоднородность этой группы патологий.

Максимальное количество ВИП экстрагируется из кишечника. Обнаружен ВИП также и в нейронах ЦНС, что указывает на роль этого пептида в нейротрансмиссивных процессах, помимо его основной роли в регу-

ляции деятельности пищеварительного тракта [37]. Он участвует в регуляции секреции электролитов и воды, кровоснабжении кишечника и его моторики, вовлекается в нейропластические реакции, заключающиеся в перестройке нервной системы кишечника в ответ на ее повреждение [38, 39]. ВИП, вызывая расслабление гладкой мускулатуры пищеварительной системы, стимулируя экскрецию воды в сок поджелудочной железы и желчь, стимулируя секрецию бикарбоната поджелудочной железы и тормозя стимулируемую секрецию желудочного сока и реабсорбцию воды в просвет толстой кишки, усиливает моторику кишечника [39]. В то же время ВИП обладает наиболее выраженным среди гастроинтестинальных гормонов сосудорасширяющим и гипотензивным действием. Как показывают данные исследований, ВИП является потенциальным вазодилататором, вызывая атропин-резистентное расширение кровеносных сосудов, а также обеспечивает компенсаторное положительное хронотропное и инотропное влияние на сердце человека [40]. Он принимает участие в сигнальных механизмах, опосредованных NO, а также подавляет высвобождение ацетилхолина из нервных окончаний, что приводит к ускорению сердечных сокращений, периферической вазоконстрикции и повышению АД. Кроме того, ВИП регулирует продукцию антител, цитокинов, других регуляторных субстанций, включая оксид азота [41].

Изменение уровня синтеза серотонина энтероэндокринными клетками толстой кишки – возможное увеличение при диарее и уменьшение при запоре – является важным механизмом нарушения транзита кишечного содержимого [42]. Серотонин препятствует реабсорбции воды, способствует увеличению секреции и увеличению объема кишечного содержимого. Увеличение синтеза серотонина у больных СРК может наблюдаться после приема углеводистой пищи, механического растяжения стенки кишки. Предположительно, именно серотонин наряду с гистамином и простагландинами, раздражая рецепторы в тканях, играет роль в возникновении болевой импульсации из места повреждения или воспаления. У части больных после кишечных инфекций выявлены дегенеративные изменения нейронов в мышечной оболочке кишечника, что исключает адекватный ответ на воздействие регуляторных систем, обеспечивающих моторную функцию [43]. В пищеварительном канале находится приблизительно 95 % серотонина, синтезируемого в организме, и только около 2 % – в головном мозге и тромбоцитах [40]. Некоторый вклад в секрецию серотонина кишечником вносит микрофлора кишечника, поскольку многие виды симбиотических бактерий обладают способностью декарбоксилировать триптофан [32]. Активация 5-HT3 подтипов рецепторов приводит к ускорению транзита химуса по толстой кишке и стимуляции ее постпрандиальной перистальтики, усилению восприятия болевых стимулов [44]. Активация 5-HT4 рецепторов приводит к повышению тонуса гладкой мускулатуры кишечника, влияет на секрецию электролитов кишечной стенкой и перистальтику кишки, повышает чувствительность нейронов кишки к растяжению кишечной стенки, что в совокупности обусловливает развитие висцеральной гиперчувствительности у лиц с СРК [42].

В то же время серотонин является предшественником мелатонина, при изменениях секреции которого возникают различные психические заболевания, например, эндогенная депрессия, а нарушение суточного ритма секреции мелатонина приводит к значительным изменениям высшей нервной деятельности и к вегетативной дисфункции. Кроме того, мелатонин является основным компонентом пейсмейкерной системы организма, а также ингибирует выброс адренокортикотропного гормона. Возможно, мелатонин также оказывает влияние на секрецию предсердного натрийуретического фактора, который ответственен за суточные колебания АД [40, 45].

Также серотонин, возможно, играет роль в секреции и нейропептида Y (НП Y), подавляя ее [37, 46]. Гипоталамический НП Y является мощным стимулятором пищевой активности, способствуя таким образом развитию ожирения. НП Y присутствует в некоторых секретомоторных нейронах нервной системы кишечника и может угнетать секрецию воды и электролитов в кишечнике, способствуя формированию запоров [42, 47]. Кроме того, нейропептид Y понижает симпатический и повышает парасимпатический тонус. Действие НП Y связано с угнетением выделения трансмиттера из окончаний симпатических и парасимпатических нервов, а также с постсинаптическим действием (вазоконстрикция). Центральные эффекты этого нейропептида – гипотензия, гипотермия,

угнетение дыхания. Периферические эффекты – сужение мозговых сосудов, гипертензия. [48].

Как было установлено, определенный полиморфизм гена НП Y T1128C связан с рядом факторов сердечно-сосудистого риска. Он изменяет последовательность сигнальных пептидов, вероятно, влияя на синтез, процессинг и высвобождение активного НП Y [49].

Имеются сведения, что НП Y принимает участие в развитии гипертензии, а его экзогенное введение у животных приводит к блокированию канальцев ангиотензина II. Показано, что НП Y повышает значение входа ионов кальция в гладкомышечную клетку [46]. Также установлены увеличение активности НП Y у больных ГБ II стадии и при умеренной АГ в сравнении с группой здоровых лиц и позитивная корреляционная связь между активностью НП Y и средними уровнями САД и ДАД ночью [50].

При СРК были зафиксированы повышенные уровни холецистокинина и вазоинтестинального пептида в плазме и слизистой сигмовидной кишки и снижение уровня НП Y [51], а также снижение уровня НП Y в слизистой толстой кишки в группе СРК с диареей по сравнению с пациентами, страдающими СРК с запорами [52]. Также у больных СРК была установлена значительная корреляция между конкретными психологическими особенностями и НП Y в плазме [53].

Выводы

Гипертоническая болезнь и синдром раздраженного кишечника имеют много общих звеньев этиопатогенеза и могут оказывать взаимное влияние на развитие и течение друг друга. Однако, несмотря на высокую распространенность обеих патологий в популяции, их взаимосвязь до сих пор не изучалась. Так, вопрос о том, может ли состояние кишечника влиять на тонус вегетативной нервной системы, в том числе на формирование и прогрессирование симпатикотонии, остается не исследованным. Важное значение приобретает оценка метаболизма нейропептидов кишечника, которые могут иметь значение и при гипертонической болезни. Высокая частота коморбидности гипертонической болезни с синдромом раздраженного кишечника у пациентов делает актуальным поиск эффективных и экономически доступных препаратов для лечения гипертензии в сочетании с синдромом раздраженного кишечника, а также разработки индивидуализированных схем терапии таких пациентов.

Литература

1. *Дорогой А.П.* Термін виконання «Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні» закінчився, проблеми залишилися. Що далі? // Артериальная гипертензия. – 2011. – № 3 (17). – С. 29–36.

2. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study / R.B.Sr. D'Agostino, R.S. Vasan, M.J. Pencina, et al. // Circulation. – 2008. – Vol. 117. – P. 743–753.

3. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J. Hypertension. – 2013. – Vol. 31 (7). – P. 1281–1357.

4. *Крылов А.А.* К проблеме сочетаемости заболеваний / А.А. Крылов // Клиническая медицина. – 2000. – № 1. – С. 56–58.

5. Заболевания кишечника: Руководство для врачей; под ред. А.Е. Дорофеева, Т.Д. Звягинцевой, Н.В. Харченко. – Горловка: ПП «Видавництво Ліхтар», 2010. – 532 с.

6. A prospective assessment of bowel habit in irritable bowel syndrome: defining an alternator / D.A. Drossman, C.B. Morris, Y. Hu, et al. // Gastroenterology. – 2005. – Vol. 128. – P. 580–589.

7. Функциональные расстройства кишечника / G.F. Longstreth, W.Gr. Thompson, W.D. Chey et al. // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Рус. изд. – 2008. – Т. 1, № 4. –С. 224–235.

8. Irritable Bowel Syndrome – The Main Recommendations / V. Andresen, J. Keller, C. Pehl, et al. // Z. Gastroenterol. – 2011. – Vol. 49, № 2. – P. 237–293.

9. *Симоненко В.С.* Клиническое значение функции эндотелия, прессорных и суточных профилей АД при различных категориях риска у больных гипертензией / В.С. Симоненко // Военно-медицинский журнал. – 2007. – Т. 324, № 1. – С. 72–73.

10. Arrebola-Moreno A.L. Noninvasive assessment of endothelial function in clinical practice / A.L. Arrebola-Moreno, M. Laclaustra, J.C. Kaski // Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed.). – 2012. – Vol. 65. – P. 80–90.

11. *Лютов В.В.* Наследственная природа гипертонической болезни / В.В. Лютов, Е.Д. Ефремова // Обзоры по клин. фармакологии и лекарственной терапии. – 2004. – Т. 3, вып. 1. – С. 24–23.

12. Cardiovascular risk assessment beyond systemic coronary risk estimation: a role for organ damage markers / M. Volpe, A. Battistoni, G. Tocci, et al. // J. Hypertens. – 2012. – Vol. 30. – P. 1056–1064.

13. *Абрамович С.Г.* Особенности адренергической реактивности сосудов у больных гипертонической болезнью пожилого возраста / С.Г. Абрамович // Клин. медицина. – 2004. – Т. 82, № 4. – С. 34–35.

14. *Ольбинская Л.* Симпатическая гипереактивность в развитии артериальной гипертензии с метаболическими нарушениями: подходы к фармакотерапии // Л. Ольбинская, Е. Железных, Ю. Боченков // Врач. – 2004. – № 7. – С. 4–8.

15. Спектральный анализ вариабельности сердечного ритма при различных вариантах ремоделирования левого желудочка у больных гипертонической болезнью / А.О. Конради, Д.В. Захаров, О.Г. Рудоматов и др. // Артериальная гипертензия. – 2010. – Т. 6, № 2. – С. 33–38.

16. *Швалев В.Н.* Полиморфизм изменений симпатического отдела вегетативной нервной системы и сердечно-сосудистая патология: лекция 1–3 / В.Н. Швалев // Архив патологии. – 1999. – № 3. – С. 54–72.

17. *Маколкин В.И.* Особенности обмена катехоламинов у больных гипертонической болезнью в начальной стадии / В.И. Маколкин, В.И. Подзолков, Т.А. Большакова // Терап. архив. – 1997. – Т. 69, № 9. – С. 23–27.

18. Sympathetic predominance in essential hypertension: a study employing spectral analysis of heart rate variability / S. Guzzetti, E. Piccalyga, R. Casati, M. Pagani // J. Hypertens. – 2008. – Vol. 6. – P. 711–717.

19. *Новиков Т.Г.* Регуляторные структуры артерий головного мозга и почек при экспериментальной гипертензии и гипотензии / Т.Г. Новиков, А.С. Яльцев // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2002. – Т. 133, № 2. – С. 219–221.

20. Дисфункция вегетативной нервной системы в формировании СРК и принципы ее коррекции / Н.А. Жуков, Е.А. Сорокина, В.А. Ахметов, Т.Н. Березняков // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2004. – Т. 14, № 5. – С. 35–41.

21. Changes in intestinal motility, visceral sensitivity and minor mucosal inflammation after fasting therapy in a patient with irritable bowel syndrome / M. Kano, S. Fukudo, M. Kanazawa, et al. // Gastroenterol. Hepatol. – 2006. – Vol. 21. – P. 1078–1079.

22. *Костенко М.Б.* Механизмы развития синдрома раздраженного кишечника / М.Б. Костенко, М.А. Ливзан // Сибирск. журнал гастроэнтерологии и гепатологии. – 2000. – № 10. – С. 32–35.

23. Патогенетические аспекты клинических вариантов синдрома раздраженного кишечника с позиций нарушения диффузной эндокринной системы и клеточного обновления колоноцитов / А.М. Осадчук, М.А. Осадчук, А.В. Балашов, И.М. Кветной // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – Т. 18, № 1. – С. 38–44.

24. Effects of stressful life events on bowel symptoms: subjects with irritable bowel syndrome compared to subjects without bowel dysfunction / W.E. Whitehead, M.D. Crowell, J.C. Robinson et al. // Gut. – 1992. – № 33. – P. 825–830.

25. A population study on irritable bowel syndrome and mental health / E. Osterberg, L. Blomquist, I. Krakau, et al. // Scand. J. Gastroenterol. – 2000. – Vol. 35 (3). – P. 264–268.

26. *Bennet E.J.* Level of chronic life stress predicts clinical out-come in irritable bowel syndrome / E.J. Bennet, C.C. Tennant, C. Piesse // Gut. – 1998. – Vol. 43. – P. 3–15.

27. Diet and functional gastrointestinal disorders: population based casecontrol study / Y.A. Saito, G.R. Locke III, A.L. Weaver, et al. // Am. J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 100. – P. 2743–2748.

28. *Vriens J.* Herbal compounds and toxins modulating TRP channels / J. Vriens, B. Nilius, R. Vennekens // Curr. Neuropharmacol. – 2008. – Vol. 6. – P. 79–96.

29. Manipulation of dietary short chain carbohydrates alters the pattern of gas production and genesis of symptoms in irritable bowel syndrome // D.K. Ong, S.B. Mitchell, J.S. Barrett, et al. // Gastroenterol. Hepatol. – 2010. – Vol. 25. – P. 1366–1373.

30. *Звягинцева Т.Д.* Синдром раздраженного кишечника: акцент на воспалительную природу заболевания и принципы современной терапии / Т.Д. Звягинцева, С.В. Гриднева // Сучасна гастроентерологія. – 2014. – № 5 (79). – С. 89–92.

31. *Spiller R.* Post-infectious irritable bowel syndrome / R. Spiller, E. Campbell // Current Opinion in Gastroenterology. – 2006. – Vol. 22, № 1. – P. 13–17.

32. *Ардатская М.Д.* «Дисбактериоз кишечника»: понятие, диагностические подходы и пути коррекции. Возможности и преимущества биохимического исследования кала / М.Д. Ардатская. – М.: УНМЦ УД Президента РФ, 2004. – 57 с.

33. *Ручкина И.Н.* Роль дисбиотических нарушений в этиологии и патогенезе синдрома раздраженного кишечника / И.Н. Ручкина, Г.А. Осипов, А.И. Парафенов // Гастроэнтерология. – 2007. – № 1. – С. 57–59.

34. *Королева О.С.* Биомаркеры в кардиологии: регистрация внутрисосудистого воспаления / О.С. Королева, Д.А. Затейщиков // Фарматека. – 2007. – № 8/9. – С. 30–36.

35. Low densities of serotonin and peptide YY cells in the colon of patients with irritable bowel syndrome / M. El-Salhy, D. Gundersen, H. Ostgaard, et al. // Dig. Dis. Sci. – 2012 Apr; Vol. 57 (4) . – P. 873–878. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22057239.

36. Decreased expression of serotonin in the jejunum and increased numbers of mast cells in the terminal ileum in patients with irritable bowel syndrome / S.H. Wang, L. Dong, J.Y. Luo et al. // World J. Gastroenterol. – 2007 Dec 7; Vol. 13 (45). – P. 6041–6047. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18023097

37. *Громов Л.А.* Нейропептиды / Л.А. Громов. – К.: Здоров'я, 1992. – 245 с.

38. Neuropeptide neurotensin stimulates intestinal wound healing following chronic intestinal inflammation / P. Brun, C. Mastrotto, E. Beggiao, et al. // J. Am. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2005. – Vol. 288. – P. 621–629.

39. *Shi X.Z.* Homeostatic and therapeutic roles of VIP in smooth muscle function: myoneuroimmune interactions / X.Z. Shi, S.K. Sarna // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2009. – Vol. 297. – P. 716–725.

40. *Шульговский В.В.* Основы нейрофизиологии: Учеб. пособие для студентов вузов / В.В. Шульговский. – М.: Аспект Пресс, 2000. – С. 277.

41. Grinder J.R. Interplay of VIP and nitric oxide in regulation of the descending relaxation phase of peristalsis / J.R. Grinder // Am. J. Physiol. – 1993. –Vol. 26. – P. 334–340.

42. Schemann M. Multifunctional mechanosensitive neurons in the enteric nervous system / M. Schemann, G. Mazzuoli // Auton. Neurosci. – 2010. – Vol. 153. – P. 21–25.

43. *Симаненков В.И.* Интерес к проблеме постинфекционного синдрома раздраженного кишечника растет / В.И. Симаненков // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание. – 2008. – Т. 1, № 4. – С. 266–268.

44. Antipruritic effect of two different 5HT3 receptor antagonist and an antihistamine in haemodialisis patients / E. Weisshaar, N. Duncer, F.W. Rohl, H. Gollnick // Exp. Dermatol. – 2004. – Vol. 13. – P. 298–304.

45. Мелатонин: Теория и практика / под ред. С.И. Рапопорта, В.А. Голиченкова – М.: Медпрактика М., 2009. – 51 с.

46. *Lundberg J.M.* Frequency- and reserpine-dependent chemical coding of sympathetic transmission: differential release of noradrenaline and neuropeptide Y from pig spleen / J.M. Lundberg, A. Rudehilln, A. Sollevi / Neuroscience Letters. – 1986. – Vol. 63. – P. 96–100.

47. *Michel M.* Receptors for neuropeptide Y: multiple subtypes and multiple second messengers / M. Michel // Engl. J. Gastroenterol. – 1991. – Vol. 12. – P. 389.

48. The role of neuropeptide Y in cardiovascular regulation / P. Walker E. Grouzmann, M. Burnier, M. Waeber // Trends in Pharm. Sciences. – 1991. – Vol. 12. – P. 111–115.

49. *Jhia Zhuo.* Neuropeptid Y T1128C polymorfism: an independent predictor of hypertensive and cardiovascular diseases? / Jhia Zhuo // J. Hypertension. – 2004. – Vol. 22 (7). – P. 1277–1281.

50. *Паштиани Р.В.* Нейропептид Y и показатели суточного артериального давления у больных гипертонической болезнью / Р.В. Паштиани // Український медичний альманах. – 2003. – № 3. – С. 119–121.

51. Correlation of gut hormones with irritable bowel syndrome / H. Zhang, Y. Yan, R. Shi, et al. // Digestion. – 2008. – Vol. 78 (2–3). – P. 72–76.

52. Abnormal levels of neuropeptide Y and YY in the colon in irritable bowel syndrome / M. Simren, P.O. Stotzer, H. Sjovall, et al. // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2003; Jan. – Vol. 15 (1). – P. 55–62.

53. *Stasi C.* Neuroendocrine markers and psychological features in patients with irritable bowel syndrome / C. Stasi, M. Bellini // Int. J. Colorectal Dis. – 2013; Sep. – Vol. 28 (9). – P. 1203–1208. doi: 10.1007/s00384-013-1646-4. Epub 2013 Feb 2, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23377858

А.Е. Дорофєєв, В. І. Тарасова, Т.А. Пархоменко, М.В. Кузеванова, Н.Є. Сєвостьянова

КОМОРБІДНІСТЬ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ ТА СИНДРОМУ ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКА: НЕЙРОГУМОРАЛЬНІ ПЕРЕДУМОВИ

У статті наведено огляд літератури щодо питаня коморбідності гіпертонічної хвороби та синдрому подразненого кишечника з позиції вегетативної дисфункції. Підкреслюється роль нейропептидів у патогенезі такої поєднаної патології.

Ключові слова: *коморбідність, патогенез, вегетативний дисбаланс, серотонін, нейропептид Y, вазоінтестинальний пептид.*

A.E. Dorofeyev, V. I. Tarasova, T.A. Parkhomenko, M.V. Kuzevanova, N.E. Sevostyanova

COMORBIDITY OF HYPERTENSION AND IRRITABLE BOWEL SYNDROME: NEUROHUMORAL BACKGROUNDS

The paper deals with a bibliographical review connected with comorbid course of essential hypertension and irritable bowel syndrome on autonomic dysfunction positions. It emphasizes the role of neuropeptides in the pathogenesis of such comorbidity.

Key words: *comorbidity, pathogenesis, autonomic nervous system disbalance, serotonin, neuropeptide Y, vasointestine peptide.*

Поступила 25.04.16

УДК 616.8:612.826.33.015.22:615.22

І.І. Заморський

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

ПОТЕНЦІЮВАННЯ АНТИГІПОКСАНТНИХ ЕФЕКТІВ МЕЛАТОНІНУ ДИПІРИДАМОЛОМ

Дослідження проведені на статевонезрілих (у віці 5–6 тижнів) самцях безпородних білих щурів масою 65–75 г, попередньо відібраних на середню стійкість до гіпоксії. Гостру гіпоксію моделювали шляхом «підйому» тварин на «висоту» 12000 м. На «висотному плато» щурів витримували до оборотної зупинки дихання, після цього здійснювали «спуск» на попередню нульову висоту. Мелатонін і дипіридамол вводили внутрішньоочеревинно в дозах відповідно 1 і 5 мг на 1 кг маси тіла за 30 хв до моделювання гіпоксії. Нейропротекторні ефекти мелатоніну і дипіридамолу при гострій гіпоксії оцінювали за показниками інтенсивності ліпідної і білкової пероксидації, а також за активністю ферментативного маркера плазматичних мембран нейронів Na^+-, K^+-АТФази в головному мозку щурів. Встановлено, що застосування дипіридамолу на тлі введення мелатоніну при гострій гіпоксії потенціює антиоксидантні ефекти мелатоніну щодо утворення продуктів пероксидації — як ліпідної (малонового діальдегіду), так і білкової (особливо продуктів основного характеру).

Ключові слова: *мелатонін, дипіридамол, аденозин, гостра гіпобарична гіпоксія, ліпідна і білкова пероксидація, нейропротекція, щури.*

Одним із основних напрямків фармакологічної корекції гіпоксичного синдрому є зменшення вільнорадикальних процесів, стабілізація клітинних мембран і відновлення окисно-антиоксидантного гомеостазу за допомогою антиоксидантної терапії [1]. За останні десятиліття встановлено, що гормон шишкоподібного тіла мелатонін є одним з найсильніших ендогенних антиоксидантів з багатьма цитопротекторними ефектами [2, 3]. Його антиоксидантна дія перевищує дію токоферолу удвічі, аскорбату – в 1,8 раза, а такого відомого ендогенного антиоксиданту, як глутатіон, утричі [4]. Одна молекула мелатоніну здатна знешкоджувати до 10 вільних радикалів [5], протидіючи як активним формам кисню, так і активним формам азоту [6]. В організмі експериментальних тварин мелатонін посилює антиоксидантну активність глутатіонової системи, стимулюючи глутатіонпероксидазу та збільшуючи вміст відновленого глутатіону [3]. Цей гормон розглядають як один з ефективних нейропротекторів [7, 8], який проявляє захисну дію при гострій гіпоксії [9]. Нашими попередніми дослідженнями теж доведена нейропротекторна і антигіпоксантна активність мелатоніну за умов гострої гіпобаричної гіпоксії критичного рівня. Разом з іншими речовинами в головному мозку присутній нейромедіатор аденозин, який, згідно даних літератури, також проявляє антигіпоксантні ефекти [10, 11]. У зв'язку з цим метою роботи було дослідження нейропротекторного впливу мелатоніну і дипіридамолу (інгібітора нейронального захоплення аденозину [12]) при їх одночасному застосуванні за умов гострої гіпоксичної гіпобаричної гіпоксії.

Матеріал і методи. Дослідження проведені на 48 статевонезрілих (віком 5–6 тижнів, ювенільний вік) самцях безпородних білих щурів масою 65–75 г. За два тижні до початку досліджень визначали чутливість щурів до гіпоксії [13] і в подальшому використовували лише середньостійких до гіпоксії тварин. Гостру гіпобаричну гіпоксію моделювали шляхом «підйому» тварин на «висоту» 12 000 м зі швидкістю 58 мм рт. ст. за 1 хв при 22 °С. На «висотному плато» щурів витримували до оборотної зупинки дихання, після цього здійснювали «спуск» на попередню нульову висоту, відновлюючи нормальний атмосферний тиск і життєдіяльність тварин. Препарати (мелатонін, розчинений в

© І.І. Заморський, 2016

0,1%-вому розчині етанолу, та дипіридамол) вводили внутрішньоочеревинно в дозах відповідно 1 та 5 мг на 1 кг маси тіла за 30 хв до моделювання гострої гіпоксії. Контрольним тваринам вводили еквівалентну кількість розчинника. Усі маніпуляції проводили у відповідності до Директиви Європейського союзу 2010/63/EU про захист тварин, що використовуються в наукових цілях [14]. Нейропротекторні ефекти мелатоніну і дипіридамолу оцінювали через 30 хв після припинення дії гострої гіпоксії або через 1 год після введення досліджуваних речовин за показниками інтенсивністі ліпідної і білкової пероксидації та за активністю маркера плазматичних мембран нейронів в корі (переважно фронтальна частина) великих півкуль головного мозку щурів. Активність пероксидації ліпідів оцінювали за вмістом малонового діальдегіду (МДА), який визначали за реакцією з 2-тіобарбітуровою кислотою, а пероксидації білків — за вмістом продуктів окисної модифікації білків, що визначали за реакцією з 2,4-динітрофенілгідразином з утворенням гідразонів характерного спектра поглинання при 370 нм (продукти нейтрального характеру) та 430 нм (продукти основного характеру) [15, 16]. Активність Na^+-, K^+-АТФази як маркерного ферменту плазматичних мембран нейронів та мішені для дії вільних радикалів [17] визначали за збільшенням в ході реакції кількості неорганічного фосфату (P_i) [18, 19] і виражали в нмоль P_i на 1 мг білка. Рівень Рі визначали колориметричним методом [20], вміст білка – методом O. H. Lowry et al. [21]. Отримані цифрові дані статистично обробили. Достовірність різниці між показниками оцінювали з використанням параметричного t-критерію Стьюдента (при нормальному розподілі даних) і непараметричного U-критерію Манна–Уїтні (при невідповідності нормальному розподілу). Нормальність розподілу даних оцінювали за тестом Колмогорова–Смирнова. Критичний рівень статистичної значущості був прийнятий за $p \leq 0,05$.

Результати та їх обговорення. Отримані дані про вміст продуктів пероксидного окиснення ліпідів і білків та активність маркерного ферменту плазматичних мембран нейронів в корі великих півкуль головного мозку щурів при гострій гіпобаричній гіпоксії на фоні введення мелатоніну і дипіридамолу наведені в таблиці.

Встановлено, що після гострої гіпоксії в корі великих півкуль головного мозку тварин реєструються наслідки окисного стресу зі збільшенням утворення продуктів як ліпідної,

Вплив мелатоніну і дипіридамолу на активність Na^+-, K^+-АТФази та вміст малонового діальдегіду і продуктів окисної модифікації білків у корі великих півкуль головного мозку ювенільних щурів при гострій гіпоксичній гіпобаричній гіпоксії (M±m, n=6)

Характер впливу	Na^+, K^+-АТФаза, мкмоль P_i за хв на мг білка	МДА, мкмоль на 1 г тканини	Продукти, ммоль 2,4-динітрофенілгідразин на 1 г білка	
			нейтрального характеру	основного характеру
Контроль	0,44±0,040	41,1±4,08	2,30±0,110	1,32±0,127
Гіпоксія	0,34±0,020*	60,1±4,55*	3,07±0,220*	1,80±0,165*
Мелатонін	0,48±0,022	44,3±2,87	2,59±0,193	1,49±0,107
Мелатонін+ гіпоксія	0,54±0,018**	38,2±3,78**	2,34±0,298**	1,41±0,180**
Дипіридамол	0,42±0,044	34,5±3,87	2,58±0,259	1,45±0,134
Дипіридамол+ гіпоксія	0,32±0,034*	50,4±5,50#	2,58±0,245	1,77±0,189
Мелатонін + дипіридамол	0,52±0,020	44,7±3,93	2,39±0,266	1,51±0,168
Мелатонін + дипіридамол і гіпоксія	0,54±0,024##	30,0±2,14**##***	2,43±0,217**	1,36±0,116**

Примітка. p<0,05; * зміни вірогідні в порівнянні з даними у контрольних тварин, **зміни вірогідні відносно даних у тварин за умов гіпоксії без введення мелатоніну або дипіридамолу; ***зміни вірогідні відносно показників у тварин, яким вводили мелатонін, за умов гіпоксії; # зміни вірогідні відносно показників у тварин, яким вводили дипіридамол, p<0,05; ## зміни вірогідні відносно показників у тварин за умов гіпоксії при введенні дипіридамолу.

так і білкової пероксидації, а також з пригніченням активності Na^+-, K^+-АТФази – ключового ферменту збудливості нейронів, вивільнення і поглинання катехоламінів і серотоніну [22, 23]. Такі зміни в тканині переднього мозку у відповідь на гіпоксію критичного рівня узгоджуються з даними літератури [23]. Застосування мелатоніну при гіпоксії демонструє виражений нейропротекторний ефект від цього антиоксиданту і цитопротектора, зменшуючи утворення продуктів ліпідної і білкової пероксидації та посилюючи активність ключового ферменту нейронів Na^+-, K^+-АТФази. Отримані дані узгоджуються з нейропротекторними ефектами мелатоніну при гострій гіпоксії, що продемонстровані іншими авторами у дослідженнях як *in vitro* [9], так і *in vivo* [24]. Водночас застосування дипіридамолу при гострій гіпоксії суттєво не впливає на утворення продуктів пероксидації ліпідів і білків, а також на активність ключового нейронального ферменту Na^+-, K^+-АТФази порівняно з даними у тварин без застосування цього антитромботичного і судиннорозширювального засобу. Отримані нами дані вказують на відсутність у дипіридамолу захисних ефектів при екзогенній гіпоксії. Разом з цим, застосування дипіридамолу на фоні введення мелатоніну при гострій гіпоксії потенціює антиоксидантні ефекти мелатоніну, зокрема щодо утворення продуктів як ліпідної пероксидації (малонового діальдегіду), так і білкової (особливо продуктів основного характеру).

Висновки

Застосування дипіридамолу на фоні введення мелатоніну при гострій гіпоксії потенціює антигіпоксантні ефекти мелатоніну, зокрема антоксидантні щодо утворення продуктів ліпідної і білкової пероксидації в головному мозку щурів.

Перспективність дослідження. Враховуючи хороший профіль безпеки мелатоніну як лікарського засобу та високу біодоступність при пероральному застосуванні, цей гормон можна розглядати як ефективний антигіпоксант, нейропротектор і взагалі цитопротектор для лікування багатьох захворювань, що супроводжуються розвитком гіпоксії як типового патологічного процесу. Крім того, отримані результати дають підстави для розширення клінічного застосування дипіридамолу разом з мелатоніном, а також дослідження можливих аденозинзалежних механізмів цитопротекторних ефектів мелатоніну.

Література

1. *Лукьянова Л.Д.* Энерготропное, антигипоксическое и антиоксидантное действие флавоноидов / Л.Д. Лукьянова, Э.Л. Германова, А.И. Лыско // Вестник РАМН. – 2007. – № 2. – С. 55–61.

2. *Reiter R.J.* Melatonin: a novel protective agent against oxidative injury of the ischemic/reperfused heart / R.J. Reiter, D.X. Tan // Cardiovasc Res. – 2003. – Vol. 58, № 1. – P. 10–19.

3. *Reiter R.J.* Melatonin: exceeding expectations / R.J. Reiter, D.X. Tan, A. Galano // Physiology (Bethesda). – 2014. – Vol. 29, № 5. – P. 325–333.

4. Melatonin: a peroxyl radical scavenger more effective than vitamin E / C. Pieri, M. Marra, F. Moroni, et al. // Life Sci. – 1994. – Vol. 55, № 15. – P. PL271–PL276.

5. Melatonin as a potent and inducible endogenous antioxidant: synthesis and metabolism / D.X. Tan, L.C. Manchester, E. Esteban-Zubero, et al. // Molecules. – 2015. – Vol. 20, № 10. – P. 18886–18906.

6. *Sanchez A.* Evaluating the oxidative stress in inflammation: role of melatonin / A. Sanchez, A.C. Calpena, B. Clares // Int. J. Mol. Sci. – 2015. – Vol. 16, № 8. – P. 16981–17004.

7. *Naseem M.* Role of melatonin in traumatic brain injury and spinal cord injury / M. Naseem, S. Parvez // Scientific World J. – 2014. – Vol. 2014. – Article ID 586270, 13 p. doi: 10.1155/2014/586270

8. *Watson N.* Melatonin as an antioxidant for stroke neuroprotection / N. Watson, T. Diamandis, C. Gonzales-Portillo, et al. // Cell Transplant. – 2016. – Vol. 25, № 5. – P. 883–891.

9. Melatonin restores the cytochrome oxidase reactivity in the nodose ganglia of acute hypoxic rats / H.M. Chang, C.Y. Tseng, I.H. Wei, et al. // J. Pineal Res. – 2005. – Vol. 39, № 2. – P. 206–214.

10. *Суфианова Г.З.* Нейропротекторное действие агонистов аденозиновых рецепторов при фокальных ишемических и травматических повреждениях ЦНС: автореф. дис. … докт. мед. наук / Г.З. Суфианова. – С.-Пб., 2003. – 419 с.

11. Adenosine A1 and A3 receptors protect astrocytes from hypoxic damage / O. Bjorklund, M. Shang, I. Tonazzini, et al. // Eur. J. Pharmacol. – 2008. – Vol. 596. – P. 6–13.

12. Dipyridamole monotherapy in schizophrenia: pilot of a novel treatment approach by modulation of purinergic signaling / I. Wonodi, H.V. Gopinath, J. Liu, et al. // Psychopharmacology (Berl). – 2011. – Vol. 218, № 2. – P. 341–345.

13. *Березовский В.А.* Гипоксия и индивидуальные особенности реактивности / В.А. Березовский. – К.: Наук. думка, 1978. – 216 с.

14. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. Text with EEA relevance // O. J. L 276. – Vol. 53, 20.10.2010. – P. 33–79.

15. *Арутюнян А.В.* Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: метод. рекомендации / А.В. Арутюнян, Е.Е. Дубинина, Н.Н. Зыбина. – С.-Пб.: Фолиант, 2000. – 53 с.

16. *Мещишен І.Ф.* Метод визначення окислювальної модифікації білків плазми (сироватки) крові / І.Ф. Мещишен // Буковинськ. мед. вісник. – 1998. – Т. 2, № 1. – С. 156–158.

17. *Капля А.А.* Структурная организация изоферментов Na^+, K^+АТФазы в плазматической мембране / А.А. Капля // Укр. биохим. журн. – 1997. – Т. 69, № 5–6. – С. 12–24.

18. *Israelsson B.* Changes in adenylate cyclase and 5' nucleotidase activities in liver membranes from alloxan diabetic rats / B. Israelsson, I. Tengrup // Experientia. – 1980. – Vol. 36, № 2. – P. 257–258.

19. *Robinson J.D.* Interaction between monovalent cations and the (Na^+-K^+)-dependent adenosine triphosphatase / J.D. Robinson // Arch. Biochem. and Biophys. – 1970. – Vol. 139, № 1. – P. 17–27.

20. *Fiske S.* The colorimetric determination of phosphorus / S. Fiske, J. Subbarow // J. Biol. Chem. – 1925. – Vol. 66, № 7. – P. 375–400.

21. Protein measurement with the Folin phenol reagent / O.H. Lowry, N.J. Rosenbrough, A.L. Farr, R.J. Randall // J. Biol. Chem. – 1951. – Vol. 193, № 1. – P. 265–275.

22. *Лелевич В.В.* Особенности энергетического обмена в ткани головного мозга / В.В. Лелевич // Весці АН Беларусі. Сер. біял. навук. – 1996. – № 2. – С. 113–119.

23. *Shagirtha K.* Melatonin abrogates cadmium induced oxidative stress related neurotoxicity in rats / K. Shagirtha, M. Muthumani, S.M. Prabu // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2011. – Vol. 15, № 9. – P. 1039–1050.

24. Mechanisms of melatonin-induced protection in the brain of late gestation fetal sheep in response to hypoxia / T. Yawno, M. Castillo-Melendez, G. Jenkin, et al. // Dev. Neurosci. – 2012. – Vol. 34, № 6. – P. 543–551.

25. *Tan D.-X.* Ebola virus disease: potential use of melatonin as a treatment / D.-X. Tan, A. Korkmaz, R.J. Reiter, et al. // J. Pineal Res. – 2014. – Vol. 57, № 4. – P. 381–384.

И.И. Заморский

ПОТЕНЦИРОВАНИЕ АНТИГИПОКСАНТНЫХ ЭФФЕКТОВ МЕЛАТОНИНА ДИПИРИДАМОЛОМ

Исследования проведены на неполовозрелых (в возрасте 5–6 недель) самцах беспородных белых крыс массой 65–75 г, предварительно отобранных на среднюю устойчивость к гипоксии. Острую гипоксию моделировали путем «подъема» животных на «высоту» 12000 м. На «высотном плато» крыс выдерживали до обратимой остановки дыхания, после чего осуществляли «спуск» на предыдущую нулевую высоту. Мелатонин и дипиридамол вводили внутрибрюшинно в дозах соответственно 1 и 5 мг на 1 кг массы тела за 30 мин до моделирования гипоксии. Нейропротекторные эффекты мелатонина и дипиридамола при острой гипоксии оценивали по показателям интенсивности липидной и белковой пероксидации, а также по активности ферментативного маркера плазматических мембран нейронов Na^+, K^+АТФазы в головном мозге крыс. Установлено, что применение дипиридамола на фоне введения мелатонина при острой гипоксии потенцирует антиоксидантные эффекты мелатонина относительно образования продуктов пероксидации — как липидной (малонового диальдегида), так и белковой (особенно продуктов основного характера).

Ключевые слова: *мелатонин, дипиридамол, аденозин, острая гипобарическая гипоксия, липидная и белковая пероксидация, нейропротекция, крысы.*

I.I. Zamorskii

POTENTIATION OF NEUROPROTECTIVE ANTIHYPOXIC EFFECTS OF MELATONIN WHILE ADMINISTERING DIPYRIDAMOLE

The study was conducted on nonpubertal (aged 5–6 weeks) outbred male white rats weighing 65–75 g, pre-selected for medium resistance to hypoxia. Acute hypoxia was simulated by «lifting» the animals to the «height» of 12 000 m. The rats were kept on the «high-altitude plateau» to the reverse respiratory standstill, then a «descent» to the previous zero height was done. Melatonin and dipyridamole were administered intraperitoneally at doses of 1 and 5 mg per 1 kg of body weight respectively 30 minutes before hypoxia was simulated. Neuroprotective effects of melatonin and dipyridamole in acute hypoxia were evaluated by the indices of intensity of lipid and protein peroxidation, as well as by the activity of enzyme marker of neuronal plasma membranes (Na^+, K^+-ATPhase) in the brain of rats. It was established that the use of dipyridamole against the background of melatonin administration in acute hypoxia potentiates antioxidant effects of melatonin for the formation of products lipid peroxidation (malondialdehyde) and of protein peroxidation (especially basic character products).

Key words: *melatonin, dipyridamole, adenosine, acute hypobaric hypoxia, lipid and protein peroxidation, neuroprotection, rats.*

Поступила 05.05.16

УДК 616.379-008.64+577.171.6

С.В. Зябліцев*, П.А. Чернобривцев**, О.П. Чернобривцев*, Є.В. Антонов**

****Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ***

*****Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ***

ВПЛИВ ПОЛІМОРФІЗМУ RS1137101 ГЕНА РЕЦЕПТОРА ЛЕПТИНУ НА РОЗВИТОК ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ

Вивчали роль поліморфізму rs1137101 гена LEPR у розвитку цукрового діабету 2-го типу (ЦД-2) і його вплив на клініко-лабораторні показники, пов'язані з ожирінням у цих хворих. Досліджено 103 пацієнти з діагнозом ЦД-2, які мали клінічно виражені ускладнення. Аналіз поліморфних ДНК-локусів здійснювали методом полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі (TaqMan® SNP Genotyping Assay). Результати показали, що алельний поліморфізм rs1137101 (223Gln>Arg) був асоційований з розвитком ЦД-2: алель Gln підвищує, а алель Arg знижує (OR=1,5; p=0,039) ризик його розвитку. Наявність алелі G у хворих з діабетом сприяє розвитку ожиріння та його проявів, а саме більш високим значенням індексу маси тіла та індексу інсулінорезистентності, а також більшому рівню в крові лептину і тригліцеридів на тлі зменшення вмісту ліпопротеїдів високої щільності.

Ключові слова: *цукровий діабет 2-го типу, ген рецептора лептину, rs1137101.*

Незважаючи на прийняття в більшості країн світу національних програм по боротьбі з цукровим діабетом, його поширеність і захворюваність продовжують збільшуватись і в основному за рахунок цукрового діабету 2-го типу (ЦД-2) [1]. Аналогічна тенденція характерна й для України, де на сьогодні нараховується понад 1,3 млн хворих. Насправді ці дані істотно занижені, оскільки понад 50 % хворих на ЦД-2, з предіабетом і прихованим перебігом захворювання залишаються недіагностованими [2].

Встановлено, що основною ланкою патогенезу ЦД-2 є хронічна гіперглікемія, яка розвивається на тлі інсулінорезистентності і прогресуючого зниження функціональної активності β-клітин підшлункової залози [3, 4]. При цьому в більшості випадків ЦД-2 поєднується з абдомінально-вісцеральним ожирінням [1, 2]. Ступінь ожиріння прямо впливає на швидкість розвитку, а відповідно і на тяжкість гіперглікемії та серцево-судинних ускладнень, які є однією з основних причин ранньої інвалідизації і високої летальності хворих [1].

Ключова роль у регуляції процесів ліпогенезу і окиснення жирних кислот відводиться лептину, який, будучи інтегрованим у систему зворотного зв'язку за участю гіпоталамічних нейропептидів, бере участь у системі регуляції голоду і насичення. Встановлено, що при ЦД-2 розвивається феномен лептинорезистентності, при якому гіперлептинемія, що прямо залежить від об'єму жирової тканини, супроводжується втратою фізіологічних властивостей гормону. Лептинорезистентність робить істотний внесок у формування і прогресування ожиріння, ангіопатій та інсулінорезистентності [3, 4].

Описано декілька причин втрати чутливості до лептину. Серед них провідну роль відводять порушенням структури специфічних рецепторів LepRa-LepRf, що присутні в гіпоталамусі, периферичних органах і тканинах (жировій, печінці, скелетних м'язах, підшлунковій залозі, яєчниках, передміхуровій залозі, плаценті, нирках, легенях) і кодуються одним геном – LEPR (хромосомна локалізація 1p31, екзон 24) [4, 5]. Білковий продукт цього гена – gp130 належить до сімейства рецепторів цитокінів, які стимулюють транскрипцію генів через активацію цитозольних білків STAT [4]. Для LEPR описана низка поліморфізмів, з яких найбільш вивченим є rs1137101. Суть цього SNP полягає в заміні аденіну (A) на гуанін (G) в 668 позиції

© С.В. Зябліцев, П.А. Чернобривцев, О.П. Чернобривцев, Є.В. Антонов, 2016

гена (668A>G), що призводить до заміни глутаміну на аргінін в 223 позиції рецепторного білка (Gln223Arg) [6]. Результати досліджень, присвячених вивченню впливу поліморфізму rs1137101 гена LEPR на розвиток ЦД-2 суперечливі, а в український популяції і зовсім не визначені.

Метою дослідження було вивчення ролі поліморфізму rs1137101 гена LEPR в генезі ЦД-2 і його впливу на клініко-лабораторні показники, що пов'язані з ожирінням у цих хворих.

Матеріал і методи. Досліджено 103 пацієнти з діагнозом ЦД-2, які мали клінічно виражені ускладнення, асоційовані з основним захворюванням. Пацієнти були у віці від 33 до 79, у середньому (53±8) років. Серед них чоловіків було 38 (37 %), жінок – 65 (63 %). Усі пацієнти мали ускладнення у вигляді діабетичних полінейропатій (88 %), мікроангіопатій (84 %), офтальмопатій (40 %), енцефалопатій (27 %) та нефропатій (20 %). Тривалість захворювання складала від 1 до 25 років. Наявність СД-2 у близьких родичів відмічали 23 % пацієнтів. У якості контрольної групи обстежені 100 практично здорових людей відповідної статі та віку. Аналіз поліморфних ДНК-локусів здійснювали методом полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі з використанням тест-систем TaqMan® SNP Genotyping Assay (США) на ампліфікаторі Applied Biosystems 7500 RealTime PCR System (США). У крові визначали біохімічні показники ліпідного обміну спектрофотометричними методами, за антропометричними та клінічними даними розраховували індекс маси тіла (ІМТ) та індекс інсулінорезистентності (HOMA-IR). Вплив поліморфних маркерів на розвиток захворювання оцінювали із застосуванням таблиць спряженості і дисперсійного аналізу, ступінь асоціації із захворюванням – з використанням величини відношення шансів (OR). Отримані дані статистично обробили.

Результати та їх обговорення. Частоти генотипів поліморфізму rs1137101 гена LEPR розподілилися в групі пацієнтів з ЦД-2 і контрольній групі наступним чином: Gln/Gln – 0,282 і 0,170; Gln/Arg – 0,582 і 0,600; Arg/Arg – 0,136 і 0,230 (рис. 1).

Аналіз розподілу частот генотипів виявив статистично значущий приріст (в 1,65 раза; $p_{(Fet)}$=0,041) частоти генотипу Gln/Gln в групі пацієнтів з ЦД-2 порівняно з контролем.

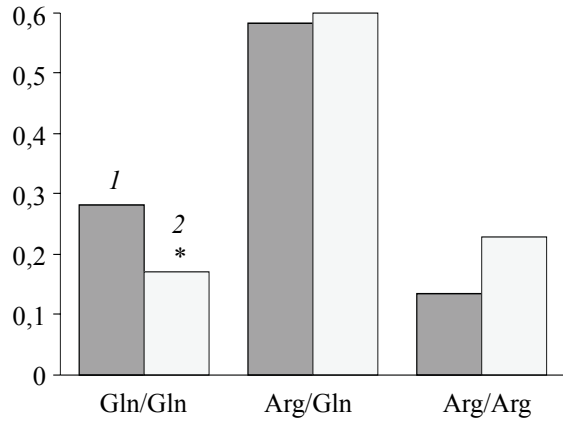


Рис. 1. Частоти генотипів поліморфізму rs1137101 гена LEPR в групах хворих на ЦД-2 (*1*) і в контролі (*2*).
* відмінності між групами статистично значущі (за точним методом Фішера p=0,041)

Частоти інших генотипів статистично значуще не розрізнялися.

Слід зазначити, що отримані нами дані відповідали закону розподілу Харді–Вайнберга для випадків (χ^2=3,730, df=1, p=0,162) і контролів (χ^2=4,175, df=1, p=0,129).

Алельні частоти поліморфізму rs1137101 гена LEPR розподілилися наступним чином: Gln – 0,573 і 0,470; Arg – 0,427 і 0,530 відповідно у хворих на ЦД-2 і пацієнтів контрольної групи. При цьому виявлена статистично значуща різниця у прирості частоти алельного маркера Gln (у 1,2 раза) і зниженні частоти Arg (у 1,2 раза) з показником $p_{(Fet)}$=0,024 (рис. 2).

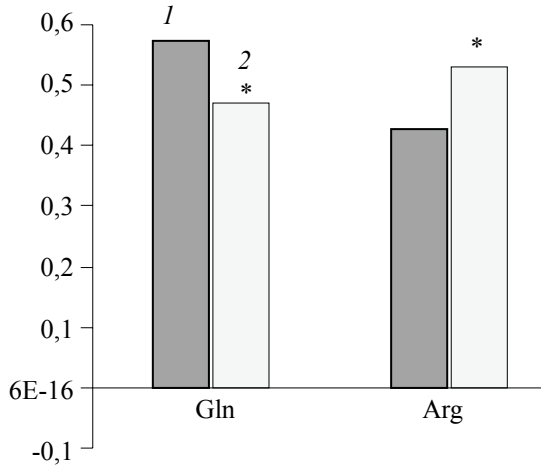


Рис. 2. Частоти алелей поліморфізму rs1137101 гена LEPR в групах хворих на ЦД-2 (*1*) і в контролі (*2*).
* відмінності між групами статистично значущі (за точним методом Фішера p=0,024)

Аналіз таблиць спряженості (3×2) не виявив статистично значущої асоціації генотипів поліморфізму rs1137101 гена LEPR з розвитком ЦД-2: χ^2=5,276; df=2; p=0,074 (табл. 1).

Таблиця 1. Вплив генотипів поліморфізму rs1137101 гена LEPR за критерієм χ^2 на розвиток ЦД-2; відношення шансів (OR) при довірчому інтервалі 95 %

Генотип	Хворі на ЦД-2 (n=103)	Контроль (n=100)	OR	CI–95 %	χ^2	p
Gln/Gln	29	17	1,913	0,973–3,761		
Gln/Arg	60	60	0,930	0,531–1,628	5,276	0,074
Arg/Arg	14	23	0,527	0,254–1,094		

У той же час аналіз впливу алелей поліморфізму rs1137101 гена LEPR на розвиток ЦД-2 показав статистично значущу асоціацію алелі Gln з наявністю захворювання: χ^2=4,299; df=1; p=0,039 (табл. 2).

Встановлено, що у носіїв алелі Gln збільшувався ступінь асоціації з ЦД-2 у 1,5 раза (OR=1,512; CI=1,022-2,237; p=0,039), а присутність в генотипі алелі Arg знижувала ступінь асоціації в 1,5 раза (OR=0,661; CI=0,447–0,978; p=0,039).

Дисперсійний аналіз виявив вплив алелі Gln поліморфізму rs1137101 гена LEPR на більш високі значення у порівнянні з алеллю Arg ІМТ – (26,29±0,81) кг/м^2 проти (30,32±0,68) кг/м2; F=7,51; p=0,003; вмісту лептину в крові – (87,27±7,52) нг/мл проти (105,58±10,25) нг/мл; F=6,59; p=0,006; рівня тригліцеридів: (4,48±0,41) ммоль/л проти (5,52±0,48) ммоль/л; F=5,27; p=0,015, HOMA-IR – (7,66±0,75) проти (9,47±0,99); F=3,64; p=0,040, а також зменшення концентрації ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) у крові – (2,01±0,09) ммоль/л проти (1,57±0,11) ммоль/л; F=4,90; p=0,019.

Перераховані зміни традиційно асоціюються з ожирінням у хворих на ЦД-2 [7, 8] і представлені в табл. 3 в міру зниження ступеня впливу на них алелей поліморфізму rs1137101 гена LEPR: підвищення ІМТ > гіперлептинемія > дисліпідемія (приріст рівня тригліцеридів та зниження протективних ЛПВЩ), що відбувалося на тлі посилення інсулінорезистентності.

Численні дані [7–9] показують, що поліморфізм rs1137101 призводить до порушення структури і функції рецептора лептину і блокує його експресію з порушенням проведення гормонального сигналу. За нашими даними, присутність в генотипі алелі Gln сприяє підвищенню ІМТ та HOMA-IR, рівню у крові лептину та тригліцеридів на тлі зниження рівня у крові протективних ЛПВЩ.

Таким чином, поліморфізм rs1137101 (223Gln>Arg) гена LEPR є фактором ризику для ЦД-2 і одночасно сприяє розвитку ожиріння у таких хворих. Отже, ЦД-2 можна віднести до захворювань із спадковою схильністю, які розвиваються у пацієнтів з відповідним генотипом поліморфізму rs1137101 гена LEPR згідно з мультиплікативною мо-

Таблиця 2. Вплив алелей поліморфізму rs1137101 гена LEPR за критерієм χ^2 на розвиток ЦД-2; відношення шансів (OR) при довірчому інтервалі 95 %

Алель	Хворі на ЦД-2 (n=206)	Контроль (n=200)	OR	CI – 95 %	χ^2	p
Gln	118	94	1,512	1,022–2,237	4,299	0,039
Arg	88	106	0,661	0,447–0,978		

Таблиця 3. Показники, на які виявлено статистично значущий вплив алелей поліморфізму rs1137101 гена LEPR (M±m)

Показник	Алелі		F	p
	Gln	Arg		
IVN, кг/м^2	30,32±0,68	26,29±0,81	7,51	0,003
Лептин, нг/мл	105,58±10,25	87,27±7,52	6,59	0,006
Тригліцериди, ммоль/л	5,52±0,48	4,48±0,41	5,27	0,015
ЛПВЩ, ммоль/л	1,57±0,11	2,01±0,09	4,90	0,019
HOMA-IR	9,47±0,99	7,66±0,75	3,64	0,040

деллю успадкування при провокаційному впливі модифікованих факторів ризику.

Висновки

1. У пацієнтів з ЦД-2 виявлена більша частота генотипу Gln/Gln у порівнянні з контрольною групою (у 1,65 раза; $p_{(Fet)}$=0,041).

2. Алель Gln виявлялася частіше, а алель Arg – рідше при ЦД-2 (у 1,2 раза у порівнянні з контролем; p(Fet)=0,024). У носіїв алелі Gln ризик розвитку ЦД-2 збільшений у 1,5 раза, тоді як присутність алелі Arg знижує ризик захворювання у 1,5 раза (p=0,039).

3. Наявність алелі Gln у хворих на ЦД-2 сприяє прогресуванню ожиріння та інсулінорезистентності, більш вираженій гіперлептинемії та дисліпідемії (приріст рівня тригліцеридів і зниження протективних ЛПВЩ).

Перспективи подальших досліджень: з'ясування протективної ролі алелі Arg і визначення індивідуального генетичного ризику захворювання, що служитиме для розробки диференційованого підходу до профілактики і лікування ЦД-2 та його ускладнень в залежності від спадкової схильності конкретного пацієнта.

Література

1. Global status report on noncommunicable diseases 2014 / WHO. – Geneva: World Health Organization, 2014. – 298 p.

2. *Маньковский Б.Н.* Распространенность невыявленного сахарного диабета 2 типа и предиабета в Украине: результаты эпидемиологического исследования «ДИАПАЗОН» / Б.Н. Маньковский // Диабет. Ожирение. Метаболический синдром. – 2014. – Т. 3, № 5. – С. 70–75.

3. Инсулиновая резистентность и роль гормонов жировой ткани в развитии сахарного диабета: Пособие для врачей / И.И. Дедов, М.И. Балаболкин, Г.Г. Мамаева и др. – М., 2005. – 88 с.

4. *Fantuzzi G.* Adipose tissue, adipokines, and inflammation / G. Fantuzzi // J. Allergy and Clinical Immunology. – 2006. – Vol. 115, № 5. – P. 911–919.

5. LEPR leptin receptor [Homo sapiens (human)] // http://ww.ncbi.nlm.nih.gov/

6. Genome-wide association study identifies polymorphisms in LEPR as determinants of plasma soluble leptin receptor levels / Q. Sun, M.C. Cornelis, P. Kraft, et al. // Human Molecular Genetics – 2010. – Vol. 19, № 9. – P. 1846–1855.

7. Association of four insulin resistance genes with type 2 diabetes mellitus and hypertension in the Chinese Han population / Bo Jiang, Ya Liu, Yuxin Liu, et al. // Mol. Biol. Rep. – 2014. – Vol. 41 (2). – P. 925–933.

8. IGF2, LEPR, POMC, PPARG, and PPARGC1 gene variants are associated with obesity-related risk phenotypes in Brazilian children and adolescents // E.M. Queiroz, A.P.C. Candido, I.M. Castro, et al. // Braz. J. Med. Biol. Res. – 2015. – Vol. 48 (7). – P. 595–602.

9. Functional consequences of the human leptin receptor (LEPR) Q223R transversion / G. Stratigopoulos, Ch. A. LeDuc, N. Matsuoka, et al. // Obesity (Silver Spring). – 2009. – Vol. 17 (1). – P. 126–135.

С.В. Зяблицев, П.А. Чернобривцев, А.П. Чернобривцев, Е.В. Антонов

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА rs1137101 ГЕНА РЕЦЕПТОРА ЛЕПТИНА НА РАЗВИТИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-го ТИПА

Изучали роль полиморфизма rs1137101 гена LEPR в развитии сахарного диабета 2-го типа и его влияние на клинико-лабораторные показатели, связанные с ожирением у этих больных. Обследовано 103 пациента, которые имели клинически выраженные осложнения. Анализ полиморфных ДНК-локусов осуществляли методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (TaqMan® SNP Genotyping Assay). Результаты показали, что аллельный полиморфизм rs1137101 (223Gln>Arg) был ассоциирован с развитием сахарного диабета 2-го типа: аллель Gln повышает, а алель Arg снижает (OR=1,5; p=0,039) риск его развития. Наличие аллели Gln у больных с диабетом способствует развитию ожирения и его проявлений, а именно более высоким значениям индекса массы тела и индекса инсулинорезистентности, а также большему уровню в крови лептина и триглицеридов на фоне уменьшения содержания липопротеидов высокой плотности.

Ключевые слова: *сахарный диабет 2-го типа, ген рецептора лептина, rs1137101.*

S.V. Ziablitsev, P.A. Chernobrivtsev, A.P. Chernobrivtsev, E.V. Antonov

INFLUENCE OF POLYMORPHISM rs1137101 OF THE LEPTIN RECEPTOR GENE ON DIABETES MELLITUS 2 TYPES DEVELOPMENT

It were studied of gene LEPR polymorphism rs1137101 role in diabetes mellitus 2 type development and his influences on the clinical and laboratory data, related to obesity for these patients. 103 patients are inspected, that had the clinically expressed complications. The analysis of polymorphic DNA-loci was carried out by the method of polymerase chain reaction in real time (TaqMan® SNP Genotyping Assay). Results showed that allelic polymorphism of rs1137101 (223Gln>Arg) had been associated with diabetes mellitus 2 types development: allele Gln promotes, while allele Arg reduces (OR=1,5; p=0,039) the risk of its development. Presence allele Gln for diabetic patients assists development of obesity and his displays, namely – to the higher values of body mass index and HOMA-IR, and also to the greater leptin and triglycerides blood levels on a background reduction of high-density lipoproteides maintenance.

Key words: *diabetes mellitus 2 types, leptin receptor gene, rs1137101.*

Поступила 18.04.16

УДК 57. 044 : 612.117

І.В. Іоффе, І.С. Гайдаш, О.В. Бурцев

ДЗ «Луганський державний медичний університет» МОЗ України, м. Рубіжне

ВПЛИВ ТОЛУОЛУ НА КИСЛОТНУ РЕЗИСТЕНТНІСТЬ ЕРИТРОЦИТІВ КРОВІ ЛЮДИНИ *IN VITRO*

Встановлено, що толуол при контакті з еритроцитами крові людини *in vitro* знижує їх кислотну резистентність, що має прояв у скороченні часу сферуляції еритроцитів, часу появи максимуму і тривалості гемолізу, а також у збільшенні висоти максимуму і кількості максимумів гемолізу. Ступінь виразності негативного впливу толуолу на кислотну резистентність еритроцитів збільшується по мірі збільшення тривалості контакту еритроцитів з толуолом. Мінімальні негативні зміни кислотної резистентності еритроцитів розвиваються при впливі на них толуолу протягом однієї години, максимальні – при тривалості впливу толуолу на еритроцити протягом трьох годин.

Ключові слова: *еритроцити, толуол, кислотна резистентність, гемоліз.*

Толуол (C6H5CH3), або метилбензол, – безбарвна рідина з неприємним запахом, що міститься в кам'яновугільній смолі. Молекулярна маса – 92,134, t плавлення – 94,99 °C, t кипіння – 110,625 °C, при t 22° C в 1 л води розчиняється 0,492 г толуолу. Застосовується як розчинник барвників, розріджувач для лаків, у виробництві вибухових речовин, барвників. Проникає в організм через шкіру або інгаляційно. В організмі толуол окиснюється з утворенням бензойної, гіпурової кислоти або глюкуронідів. У високих концентраціях пари толуолу діють токсично і наркотично [1, 2].

Процес руйнування еритроцитів з виходом гемоглобіну в плазму називають гемолізом. Передгемолітичні форми еритроцитів втрачають подвійну увігнутість і перетворюються на сфероцити, які в подальшому гемолізуються і стають клітинами-тінями [2–5].

Такі речовини, як бензол, толуол, динітробензол, хлороформ діють безпосередньо на мембрану еритроцитів, руйнуючи її. Інші утворюють метгемоглобін, і гемоліз, що розвивається при інтоксикації ними, є вторинним явищем [1–4, 6–8]. У доступній літературі дані про вплив толуолу на кислотну резистентність еритроцитів крові людини відсутні.

Метою дослідження було вивчити вплив толуолу на кислотну резистентність еритроцитів крові людини *in vitro*.

Матеріал і методи. Було використано 189 культур еритроцитів, які були отримані від 63 осіб чоловічої статі віком 19–25 років, середній вік – (22,5±1,2) роки. Всі донори еритроцитів були умовно здоровими особами і протягом 30 днів не вживали речовин, здатних вплинути на еритроцити. Робота виконувалась відповідно до загальноприйнятих біоетичних норм з дотриманням відповідних принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції ради Європи про права людини і біомедицину та відповідних законів України відносно проведення експериментальних і клінічних досліджень.

Кров забирали ранком, натще, з пальця і вени ліктьового згину. Середня робоча концентрація толуолу, з якою взаємодіяли еритроцити, складала (300±30) мг/л. Експозиція еритроцитів з толуолом складала 1, 2 та 3 години. Кислотну резистентність еритроцитів визначали спектрофотометричним методом при довжині хвилі 720 нм. Кров розводили ізотонічним розчином натрію хлориду у співвідношенні 1 : 500, 3 мл розведеної крові змішували з рівним об'ємом 0,002 М розчину хлористоводневої кислоти на ізотонічному розчині натрію хлориду. Підвищення прозорості суспензії еритроцитів, яке відбувалося в процесі гемолізу, реєстрували кожні 30 секунд до постійної величини (у початковому періоді сферуляції еритроцитів – кожні 15 секунд для

© І.В. Іоффе, І.С. Гайдаш, О.В. Бурцев, 2016

більш точного встановлення моменту початку гемолізу). Із отриманих даних складали еритрограми та підраховували показник стійкості еритроцитів [3]. При цьому враховували час сферуляції (точка початку гемолізу), час появи максимуму (на якій хвилині), тривалість гемолізу – час від початку до закінчення гемолізу (у хвилинах і секундах), висоту максимуму (у відсотках еритроцитів, які розпалися), кількість максимумів. Референтну норму склали показники кислотної резистентності, що були отримані при досліді еритроцитів, які не були в безпосередньому контакті з парами толуолу.

Отримані цифрові дані статистично обробили з використанням критерію Стьюдента.

Результати. Встановлено, що толуол при контакті з еритроцитами крові людини *in vitro* викликає суттєві зміни кислотної резистентності еритроцитів, що має прояв у скороченні часу сферуляції еритроцитів, скороченні часу появи максимуму і тривалості гемолізу, зростанні максимуму гемолізу і кількості таких максимумів (таблиця).

аналогічними показниками референтної норми не мало (p>0,05). Тривалість гемолізу скорочувалась в 1,07 (p>0,05) і 1,19 (p<0,01) раза відповідно.

В кінці 1-годинного експерименту з толуолом висота максимуму гемолізу склала в середньому (18,66±0,57)%, що було в 1,07 раза вище аналогічного показника референтної норми. Однак зареєстрована зміна статистичної значущості не мала. Поряд з цим мало місце збільшенням кількості максимумів гемолізу до (1,05±0,02) ум. од. проти (1,0± 0,01) ум. од. для референтної норми (ступінь збільшення – 1,05; p>0,05).

Зміни кислотної резистентності еритроцитів, які контактували з толуолом протягом двох годин, були більш значними.

В кінці 2-годинного експерименту з толуолом час сферуляції еритроцитів скорочувався в 1,14 раза (p<0,05), час настання гемолізу скорочувався в 1,09 раза; p<0,05). При обчисленні останнього параметра в секундах ступінь скорочення часу появи максимуму був ще більшим і становив 1,14 раза [(239,4±5,5) с

Вплив толуолу на кислотну резистентність еритроцитів людини in vitro (M±m)

Показник	Референтна норма	Термін дії толуолу		
		1 година	2 години	3 години
Час сферуляції, хв	3,02±0,09	2,78±0,10	2,66±0,10*	2,27±0,07**
Час появи максимуму, хв	4,33±0,10	4,06±0,14	3,98±0,09*	3,66±0,12**
Час появи максимуму, с	273±6	243,6±7,8	239,4±5,5**	219,6±8,9***
Тривалість гемолізу, хв	3,60±0,11	3,36±0,14	3,21±0,08*	2,87±0,09***
Тривалість гемолізу, с	240,0±6,7	201,6±8,5**	192,6±5,4***	172,2±6,4****
Висота максимуму гемолізу, %	17,5±0,4	18,66±0,57	19,70±0,65***	21,70±0,83****
Кількість максимумів, ум. од.	1,00±0,01	1,05±0,02	1,40±0,04***	1,52±0,05****

Примітка. * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001; **** p<0,001 порівняно з референтною нормою.

Експозиція еритроцитів крові людини з толуолом протягом 1 години викликала найменші зміни кислотної резистентності. Час сферуляції еритроцитів скоротився відносно референтної норми в 1,09 раза, що статистично значущим не було (p>0,05), але було інтерпретовано як тенденція до скорочення часу сферуляции еритроцитів, оскільки в експериментах з 2- і 3-годинною експозицією з толуолом час сферуляції скорочувався статистично значуще.

Після 1-годинної інкубації еритроцитів з толуолом також мало місце скорочення часу появи максимуму гемолізу, який був в 1,07 раза менше при розрахунку в хвилинах і в 1,12 раза менше при розрахунку в секундах, що в обох порівняннях значущої різниці з

у 2-годинному експерименті проти (273±6) с для референтної норми; p<0,01].

Вплив толуолу на еритроцити протягом двох годин супроводжувався істотним скороченням тривалості гемолізу еритроцитів. Даний показник в аналізованому експерименті склав (3,21±0,14) хв, або (192,6±5,4) с, що відносно показників референтної норми було в 1,12 і 1,25 раза менше (p<0,05 і p<0,001). У порівнянні з аналогічними показниками, зареєстрованими в 1-годинному експерименті з толуолом, ступені скорочення тривалості гемолізу склали відповідно 1,05 і 1,04 раза, що, однак, статистично значущим не було.

Внаслідок більш масового гемолізу еритроцитів, стимульованого 2-годинним кон-

тактом з толуолом, висота максимуму гемолізу зростала. Якщо у інтактних еритроцитів (референтна норма) висота максимуму гемолізу в середньому становила (17,5± 0,4) %, то в кінці 2-ї години взаємодії еритроцитів з толуолом цей показник склав (19,7± 0,65) %, що було в 1,25 раза вище (p<0,001). Ступінь такого розходження щодо висоти максимуму гемолізу в 1-годинному експерименті становив 1,06 раза (p>0,05).

Експозиція еритроцитів з толуолом протягом двох годин супроводжувалася також збільшенням кількості максимумів гемолізу. Середнє число останніх у 2-годинному експерименті склало (1,4±0,04) ум. од., що в 1,4 раза перевищувало аналогічний показник референтної норми, а також було в 1,33 раза вище подібного показника в 1-годинному експерименті (p<0,01 для обох зіставлень).

В кінці експерименту з 3-годинною експозицією еритроцитів і толуолу час сферуляції зазначених клітин скоротився в 1,33 раза (p<0,01). При цьому час настання максимуму гемолізу еритроцитів наступав при обчисленні в хвилинах в 1,18 раза (p<0,01) швидше, ніж це мало місце у випадку інтактних еритроцитів (референтна норма). При обчисленні цього показника в секундах час появи максимуму гемолізу склав у середньому (219,6± 8,9) с, що було в 1,25 раза менше референтної норми (p<0,01).

Під впливом 3-годинної дії толуолу тривалість гемолізу еритроцитів скорочувалася відносно референтної норми в 1,25 раза при обчисленні даного показника в хвилинах (p<0,01) і в 1,39 раза при обчисленні в секундах (p<0,0001). Проти аналогічних показників, зазначених у 2-годинному експерименті з толуолом, ступені відмінності склали 1,12 раза при обчисленні як в хвилинах, так і в секундах (p<0,05), а проти аналогічних показників, зазначених в 1-годинному експерименті з толуолом, в 1,17 раза також в обох зіставленнях (p<0,05). Тобто із збільшенням тривалості контакту еритроцитів з толуолом тривалість гемолізу прогресивно скорочується.

Висота максимуму гемолізу еритроцитів після 3-годинного контакту з толуолом при проведенні тесту кислотної резистентності склала в середньому (21,7±0,83) %, опинившись тим самим вище референтної норми в 1,24 раза (p<0,001), а також в 1,10 і в 1,16 раза вище аналогічних показників, зареєстрованих у 2- і 1-годинному експериментах відповідно (p>0,05 і p<0,05 для двох останніх зіставлень).

Експозиція еритроцитів з толуолом протягом трьох годин супроводжувалася збільшенням кількості максимумів гемолізу при виконанні тесту кислотної резистентності. Наприкінці зазначеного досліду кількість максимумів склала в середньому (1,52±0,05) ум. од., що відносно референтної норми було в 1,52 раза більше (p<0,0001). Проти такого показника, зареєстрованого в досліді з 2-годинною експозицією еритроцитів з толуолом, ступінь збільшення склав 1,09 раза, що статистично значущим не було. Відносно цього ж показника в 1-годинному експерименті з толуолом ступінь збільшення дорівнював 1,44 раза (p<0,001).

Обговорення результатів. Хімічний гемоліз викликає широкий спектр хімічних сполук: ефір, хлороформ, бензин, бензол, толуол тощо. Такі речовини, як бензол, толуол, динітробензол, хлороформ діють безпосередньо на мембрану еритроцитів, руйнуючи її. Інші утворюють метгемоглобін, і гемоліз, що розвивається при інтоксикації ними, є вторинним явищем [1–4, 6, 8].

Клітинні мембрани є надзвичайно динамічним елементом. Їх будова змінюється у відповідності з умовами навколишнього середовища і потреб клітини. Токсична дія багатьох речовин пов'язана з їх впливом на стан мембранних структур. Вплив може бути прямим і опосередкованим. Найбільш ймовірними механізмами опосередкованого пошкодження біологічних мембран при інтоксикаціях є: 1) активація перекисного окиснення ліпідів; 2) активація фосфоліпазної активності. Можлива дія ксенобіотиків і безпосередньо на ліпідний бішар або білкові компоненти біомембран [2, 5]. Ефекти, які розвиваються внаслідок цього, можуть бути як неспецифічними (відсутність суворої залежності між структурою токсиканту і динамічним ефектом), так і суворо специфічними. Специфічність є наслідком дії токсикантів на ензими і рецепторні білкові комплекси. Часто дія носить змішаний «напівспецифічний» характер. В результаті неспецифічної дії численних токсикантів (бензолу, толуолу, динітробензолу, хлороформу, мил, сапонінів, змочуючих речовин, важких металів та інших денатуруючих агентів) може порушуватися структурна цілісність мембран, що призводить до деформації, лізису клітини та її заги-

белі. При дії таких речовин на мембрани еритроцитів розвивається гемоліз [2, 4, 6–8].

Зміни кислотної резистентності еритроцитів під впливом толуолу свідчать про зниження стабільності еритроцитарних цитоплазматичних мембран. У зв'язку з тим, що віковий склад еритроцитів, що циркулюють у крові, неоднорідний (маються їх юні, зрілі та старіючі фракції), то зміни зовнішніх мембран цих фракцій не можуть бути однаковими за часовим показником, що обумовлено різним ступенем стійкості самих мембран до агресивного впливу. Це знайшло своє відображення в кількостях максимумів гемолізу.

Висновки

1. Контакт еритроцитів крові людини з толуолом *in vitro* негативно впливає на кислотну резистентність еритроцитів, а саме знижує її. Це має прояв у скороченні часу сферуляции еритроцитів, часу появи максимуму гемолізу і тривалості останнього, у збільшенні висоти максимуму і кількості цих максимумів.

2. Ступінь виразності негативного впливу толуолу на кислотну резистентність еритроцитів збільшується по мірі збільшення тривалості контакту еритроцитів з толуолом. Найменші негативні зміни кислотної резистентності еритроцитів розвиваються при впливі на них толуолу протягом однієї години, найбільші – при тривалості впливу толуолу на еритроцити протягом трьох годин.

Перспективність дослідження. В подальшому планується вивчення метаболічного статусу еритроцитів під впливом толуолу, а також розробка способу стабілізації мембран еритроцитів за допомогою фармакологічних препаратів.

Література

1. *Гордон А.* Спутник химика. Перевод на русский язык / А. Гордон, Р. Форд ; пер. с англ. Е.Л. Розенберг, С.И. Коппель. – М.: Мир, 1976. - 544 с.

2. *Шпагина Л.А.* Структура и функция эритроцитов при воздействии комплекса токсических веществ / Л.А. Шпагина, Т.М. Сухаревская, М.И. Лосева // Здоровье человека в Сибири: Тез. докл. – Красноярск, 1990. – С. 140–141.

3. *Гительзон И.И.* Эритрограммы как метод клинического исследования крови / И.И. Гительзон, И.А. Терсков. – Красноярск, 1959. – 249 с.

4. Влияние физических нагрузок у спортсменов, занимающихся греко-римской борьбой, на морфологию и кислотную резистентность эритроцитов / В.П. Ляпин, Е.В. Яковлева, С.Н. Галий, В.В. Андреева // Український медичний альманах. – 2007. – № 3. – С. 12–15.

5. *Маматаева А.Т.* Егеукүйрыктар эритроциттерінін мембранасы резистенттілігіне жүзім сүйегі сығындысынын әсері / А.Т. Маматаева, М.К. Мырзахметова, Р.С. Өтегалиева // Вестник КазНУ (сер. Экол.), 2008. – Т. 23, № 2. – С. 84–88.

6. Вплив амізону на кислотну резистентність еритроцитів in vitro / І.С. Гайдаш, В.В. Флегонтова, І.О. Лаврінчук та ін. // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2001. – № 2. – С. 21–24.

7. *Казімірко Н.К.* Кислотна резистентність еритроцитів при постгеморагічній анемії в умовах попереднього перегрівання організму // Фізіологічний журнал АН УРСР. – 1969. – № 1. – С. 108–110.

8. *Омарова А.С.* К механизму адаптации к гипоксии, вызванной воздействием ксенобиотика-толуола на организм крыс / А.С. Омарова, Б.Н. Алибаева // Хирургия, морфология, лимфология. Научно-практический журнал. – 2007. – Т. 4, № 7. – С. 66–67.

И.В. Иоффе, И.С. Гайдаш, А.В. Бурцев

ВЛИЯНИЕ ТОЛУОЛА НА КИСЛОТНУЮ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ЭРИТРОЦИТОВ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА *IN VITRO*

Статья посвящена изучению влияния толуола на кислотную резистентность эритроцитов крови человека *in vitro*. Установлено, что толуол при контакте с эритроцитами крови человека *in vitro* снижает их кислотную резистентность, что проявляется сокращением времени сферуляции эритроцитов, времени появления максимума и длительности гемолиза, а также в увеличении высоты максимума и количества максимумов гемолиза. Степень выраженности негативного влияния толуола на кислотную резистентность эритроцитов увеличивается по мере увеличения длительности контакта эритроцитов с толуолом. Минимальные негативные изменения кислотной резистентности

эритроцитов развиваются при воздействии толуола в течение 1 часа, максимальные – при воздействия в течение 3 часов.

Ключевые слова: *эритроциты, толуол, кислотная резистентность, клеточные мембраны.*

I.V. Ioffe, I.S. Gaidash, A.V. Burcev

INFLUENCE OF TOLUENE ON THE ACID RESISTANCE OF ERYTHROCYTES OF HUMAN BLOOD *IN VITRO*

The article is devoted to the study of the influence of toluene on the acid resistance of erythrocytes of human blood in vitro. It is established that the toluene in contact with human blood cell in vitro reduces their acid resistance, which is manifested by reduced time of spherulation of red blood cells, the time of occurrence of maximum of hemolysis and duration of hemolysis, as well as to increase the maximum height and number of peaks of hemolysis. The severity of the negative impact of toluene on the acid resistance of erythrocytes increases with duration of contact of erythrocytes with toluene. Minimum negative change of the acid resistance of erythrocytes develop when exposed to toluene for 1 hour, maximum with exposure for 3 hours.

Key words: *erythrocytes, toluene, acid resistance, cell membrane.*

Поступила 12.05.16

УДК 612. 017.1:615.443

І.В. Іоффе, О.П. Храброва, І.С. Гайдаш

ДЗ «Луганський державний медичний університет» МОЗ України, м. Рубіжне

ЦИТОКІНОВИЙ СТАТУС ХВОРИХ НА АУТОІМУННІ ЗАХВОРЮВАННЯ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЯ ПОЛІБІОЛІНОМ

Вивчали цитокіновий статус у хворих на хронічний аутоімунний тиреоїдит (ХАІТ) і дифузний токсичний зоб (ДТЗ) та вплив на цитокіновий статус полібіоліну. Встановили, що у хворих на ХАІТ і ТДЗ має місце зменшення в крові концентрації інтерлейкіну-1β, збільшення концентрацій інтерлейкінів-6, -8, фактора некрозу пухлин-α та інтерферонів α і γ. Використання полібіоліну в комплексній терапії хворих на аутоімунні захворювання щитоподібної залози зменшує в крові хворих на ХАІТ і ДТЗ рівні інтерлейкінів-6, -8, фактора некрозу пухлин-α, інтерферонів α і γ та збільшує рівень інтерлейкіну-1β.

Ключові слова: *щитоподібна залоза, аутоімунний тиреоїдит, дифузний токсичний зоб, інтерлейкіни, інтерферони, фактор некрозу пухлин.*

За сучасними даними, захворюваність в Україні на хронічний аутоімунний тиреоїдит (ХАІТ) складає 1,9 хворих на 1000 населення і 1,7 на дифузний токсичний зоб (ДТЗ) [1]. Основною ланкою патогенезу даної групи захворювань є аутоімунне запалення, яке супроводжується порушенням метаболічного статусу, а саме зміною цитокінового профілю, складовими якого є такі біологічно активні сполуки, як інтерлейкіни, інтерферони, фактор некрозу пухлин [2, 3].

Наявність змін цитокінового статусу у хворих з аутоімунними захворюваннями щитоподібної залози вимагає розробки методу його медикаментозної корекції. Нашу увагу привернув фармакологічний препарат «Полібіолін» [4–7], який для лікування хворих з ХАІТ і ДТЗ раніше не використовувався.

Мета дослідження – вивчити цитокіновий статус у хворих на аутоімунні захворювання щитоподібної залози і визначити метаболічну ефективність полібіоліну.

Матеріал і методи. Обстежено 137 пацієнтів з аутоімунними захворюваннями щитоподібної залози: 71 хворий (7 чоловіків і 64 жінки) у віці від 29 до 77 років, середній вік (55,3±2,2) року, мали діагноз ХАІТ; 66 хворих (9 чоловіків і 57 жінок) у віці від 17 до 58 років, середній вік (34,1±2,6) року, мали діагноз ДТЗ.

Усі пацієнти з ХАІТ (n=71) були розподілені на дві групи: основна група (n=35) – хворі, які отримували традиційне медикаментозне лікування; група порівняння (n=36) – хворі, які приймали комплексне медикаментозне лікування з використанням препарату «Полібіолін». Лікування групи порівняння хворих з ХАІТ полягало в прийомі L-тироксину, який призначили вранці за 30 хв до їжі в дозі 50–150 мкг. В основній групі хворих з ХАІТ лікування L-тироксином було доповнено 10 внутрішньом'язовими ін'єкціями полібіоліну, виробленого Луганською обласною станцією переливання крові. Ін'єкції по 0,5 г полібіоліну, розведеного 5 мл 0,5%-вого розчину новокаїну, вводили в сідничну ділянку: перші 5 ін'єкцій через день, наступні 5 ін'єкцій – один раз в три дні. Тривалість курсу лікування складала 25 днів.

Пацієнтів з ДТЗ, маніфестним тиреотоксикозом (n=66) також було розділено на дві групи. Групу порівняння хворих з ДТЗ склали 34 хворих (4 чоловіки та 30 жінок), які приймали традиційне медикаментозне лікування: тирозол по 30 мг/добу, анаприлін – 40 мг/добу. Основна група хворих на ДТЗ – 32 пацієнти (5 чоловіків і 27 жінок), додатково до традиційної терапії отримувала полібіолін за аналогічною схемою. Контрольну групу (референтна норма) склали 49 донорів (11 чоловіків, 38 жінок) у віці від 20 до 60 років, середній вік (53,5±1,4) року.

Визначення концентрації ІЛ-1β, ІЛ-6, ІЛ-8, ІНФ-γ, ІНФ-α, ФНП-α проводили мето-

© І.В. Іоффе, О.П. Храброва, І.С. Гайдаш, 2016

дом твердофазного імуноферментного аналізу наборами реагентів ЗАТ «Вектор-Бест» (м. Новосибірськ, РФ). Основними реагентами наборів були моноклональні антитіла до ІЛ-1β, ІЛ-6, ІЛ-8, ІНФ-γ, ІНФ-α, ФНП-α, сорбовані на поверхні лунок розбірного полістеролового планшета. Концентрацію цитокінів виражали в пг/мл.

Для обробки отриманих цифрових даних застосовували інтерквартильний аналіз з обчисленням медіан (Ме), квартилів (25 % – 75 %), мінімального і максимального значень. Відмінності імунологічних показників у порівнюваних незалежних групах визначали за непараметричним критерієм Краскала–Уоллеса. Критерій Уілкоксона застосовували для пов'язаних вибірок. Відмінності між групами вважалися статистично значущими при p<0,05.

Результати. Встановлено, що цитокіновий статус хворих з аутоімунними захворюваннями щитоподібної залози істотно змінений. При цьому в залежності від клінічного варіанта аутоімунного захворювання щитоподібної залози виявлені зміни мали особливості (табл. 1).

няно з контрольною групою у хворих на ДТЗ рівень α-ІНФ сироватки був у 6,83 раза вище (p=0,005), а у хворих на ДТЗ – в 9,76 раза. У хворих на ХАІТ α-ІНФ був підвищеним у 5,26 раза (p=0,004).

Інтерлейкін-1β у хворих на ДТЗ був знижений в крові в 1,61 раза, (p=0,04), у хворих на ХАІТ – в 3,27 раза до величини 12,85 (10,54–17,62) пг/мл (p<0,001), що також було в 2 рази менше, ніж у хворих на ДТЗ (p<0,001). ІЛ-6 у хворих на аутоімунні захворювання щитоподібної залози був підвищеним у 1,5 раза і склав 1,38 (0,97–2,01) пг/мл у хворих на ХАІТ та 1,41 (0,43–2,09) пг/мл у хворих на ДТЗ. Концентрація ІЛ-8 в сироватці крові у хворих на ДТЗ була підвищеною в 1,88 раза порівняно з контрольною групою (p=0,036), у хворих на ХАІТ – в 4,26 раза (p=0,004). Рівень ФНП-α в плазмі крові був вище контрольних значень показника у хворих на ДТЗ у 8 разів (p<0,01), при ХАІТ – в 4,87 раза (p<0,001) відносно норми. Причому у хворих на ХАІТ концентрація ФНП-α сироватки була на 64,29 % нижче, ніж у пацієнтів з ДТЗ (p<0,05).

Таблиця 1. Вміст цитокінів у плазмі крові у хворих на аутоімунні захворювання щитоподібної залози, Ме (25 %–75 %), пг/мл

Показник	Контрольна група (n=49)	Хворі на ХАІТ (n=71)	Хворі на ДТЗ (n=66)
γ-ІНФ	0,48 (0,35–0,54)	15,26 (11,58–18,77) p<0,001	4,38 (0,55–23,85) p=0,003
α-ІНФ	1,43 (0,00–2,67)	7,52 (0,16–12,23) p=0,004	9,76 (6,29–17,43) p=0,005
ІЛ-1β	41,98 (38,73–46,07)	12,85 (10,54–17,62) p<0,001	26,07 (19,83–40,58) p=0,04
ІЛ-6	0,92 (0,38–1,68)	1,38 (0,97–2,01) p=0,025	1,41 (0,43–2,09) p=0,044
ІЛ-8	18,14 (16,21–34,92)	77,36 (21,17–122,74) p=0,004	34,05 (28,33–59,17) p=0,036
ФНП-α	1,38 (1,08–1,64)	6,72 (5,47–7,88) p=0,001	11,04 (10,28–11,69) p<0,001

Примітка. Достовірність розраховано при порівнянні з контрольною групою.

У хворих на аутоімунні захворювання щитоподібної залози відзначалося значне підвищення рівня γ-ІНФ сироватки крові, даний цитокін пропонується нами як маркер активності імунопатологічного процесу в щитоподібній залозі. У хворих на ДТЗ γ-ІНФ сироватки був в 9,13 раза більше γ-ІНФ у контрольній групі (p=0,03). У хворих на ХАІТ γ-ІНФ був ще вище і становив 15,26 (11,58–18,77) пг/мл, що було в 31,79 раза вище, ніж у контрольній групі (p=0,004). Також відзначалося значне підвищення рівня α-ІНФ. Порів-

При визначенні концентрації цитокінів через 25 днів після проходження курсу лікування позитивна динаміка відзначалася як в основній групі, так і в групі порівняння (табл. 2).

Комплексне лікування хворих на ХАІТ з використанням полібіоліну (основна група) супроводжувалось порівняно з вихідним рівнем зниженням в сироватці крові концентрації γ-ІНФ в 22,8 раза, α-ІНФ в 3 рази, ІЛ-6 в 1,7 раза, ІЛ-8 в 3,9 раза, ФНП-α в 5,05 раза при збільшенні концентрації ІЛ-1β

Таблиця 2. Вплив полібіоліну на концентрацію цитокінів сироватки у хворих на ХАІТ, Me (25 %–75 %), пг/мл

Показник	Контрольна група (n=49)	Хворі на ХАІТ, маніфестний гіпотиреоз		
		до лікування (n=71)	після лікування	
			основна група (n=35)	група порівняння (n=35)
γ-ІНФ	0,48 (0,35–0,54)	15,26* (11,58–18,77) p<0,001	0,67$^{\Delta}$ (0,22–2,75) p_1<0,001 p_2=0,058	5,48* (2,24–11,93) p<0,001 p_1=0,012
α-ІНФ	1,43 (0,00–2,67)	7,52* (0,16–12,23) p=0,004	2,51 (0,00–8,37)	6,34 (0,08–11,04)
ІЛ-1β	41,98 (38,73–46,07)	12,85* (10,54–17,62) p<0,001	38,91$^{\Delta}$ (22,76–46,18) p_1, p_2<0,001	17,86* (9,35–22,83) p<0,001
ІЛ-6	0,92 (0,38–1,68)	1,38 (0,97–2,01) p=0,025	0,81 (0,44–1,79)	1,36 (0,93–1,95)
ІЛ-8	18,14 (16,21–34,92)	77,36* (21,17–122,74) p=0,004	19,67 (15,14–73,85)	57,06 (17,23–104,11)
ФНП-α	1,38 (1,08–1,64)	6,72* (5,47–7,88) p=0,001	1,33$^{\Delta}$ (0,97–3,76) p_1<0,001 p_2=0,047	5,18* (3,21–10,65) p<0,001

Примітка. p – достовірність відмінності з контрольною групою; p_1 – достовірність відмінності до і після лікування; p_2 – достовірність відмінності основної групи і групи порівняння; * достовірність відмінності з контрольною групою (p<0,05); $^{\Delta}$ достовірність відмінності основної групи і групи порівняння (p<0,05).

в 2 рази (всі порівняння статистично значущі). При цьому абсолютні показники цитокінів, що вивчалися, були в межах референтної норми.

У пацієнтів групи порівняння, які полібіолін не отримували, ступінь зниження в сироватці крові концентрації γ-ІНФ склав відносно вихідного рівня 2,8 раза, α-ІНФ – 1,2 раза, ІЛ-8 – 1,36 раза, ФНП-α – 1,3 раза при відсутності позитивної динаміки для ІЛ-6 і збільшенні концентрації ІЛ-1β в 1,4 раза. При цьому абсолютні показники цитокінів, що вивчалися, значно відрізнялись від референтної норми.

Результати дослідження концентрації цитокінів у периферичній крові хворих на ДТЗ наведені в табл. 3.

Комплексне лікування хворих на ДТЗ з використанням полібіоліну (основна група) супроводжувалось порівняно з вихідним рівнем зниженням в сироватці крові концентрації γ-ІНФ в 5,4 раза (p=0,05), α-ІНФ – в 5,8 раза (p<0,001), ІЛ-6 – в 1,8 раза (p>0,05), ІЛ-8 – в 1,7 раза (p>0,05), ФНП-α – в 2,9 раза (p<0,001) при збільшенні концентрації ІЛ-1β в 1,11 раза (p=0,05). При цьому для більшості цитокінів, які вивчались, медіани були в межах референтної норми.

У пацієнтів з ДТЗ групи порівняння, які полібіолін не отримували, позитивні зміни концентрацій цитокінів у сироватці крові були або не суттєвими, або відсутніми.

Обговорення результатів. Позитивний вплив полібіоліну на цитокіновий статус хворих на ХАІТ пов'язаний з його протизапальною здатністю. Полібіолін – білкова фракція плазми крові людини. Склад полібіоліну: альбумін – 10–24 %, α-глобуліни – 55–68 %, β-глобуліни – 15–30 %. Полібіолін містить білки гострої фази: С-реактивний білок, сироватковий амілоїд А, гаптоглобін, α_2-макроглобулін, церулоплазмін, α_1-глікопротеїн, α_1-антитрипсин, орозомукоїд, компоненти комплементу C_1, C_4, C_9, трансферин [4–6].

Полібіолін інгібує антитілоутворення. За даними [8], відомо, що α-глобуліни містять компонент (імунорегуляторний α-глобулін або нормальний імунопригнічуючий білок), який гальмує як реакції клітинного імунітету, так і антитілоутворення. Введення мишам 6–20 мг цієї речовини за 48 год до імунізації

Таблиця 3. Вплив полібіоліну на вміст цитокінів сироватки у хворих на ДТЗ, Me (25 %–75 %)

Показник	Контрольна група (n=49)	Хворі на ХАІТ, маніфестний гіпотиреоз		
		до лікування (n=71)	після лікування	
			основна група (n=35)	група порівняння (n=36)
γ-ІНФ	0,48 (0,35–0,54)	15,26* (11,58–18,77) p<0,001	0,67$^{\Delta}$ (0,22–2,75) p_1<0,001 p_2=0,058	5,48* (2,24–11,93) p<0,001 p_1=0,012
α-ІНФ	1,43 (0,00–2,67)	7,52* (0,16–12,23) p=0,004	2,51 (0,00–8,37)	6,34 (0,08–11,04)
ІЛ-1β	41,98 (38,73–46,07)	12,85* (10,54–17,62) p<0,001	38,91$^{\Delta}$ (22,76–46,18) p_1, p_2<0,001	17,86* (9,35–22,83) p<0,001
ІЛ-6	0,92 (0,38–1,68)	1,38 (0,97–2,01) p=0,025	0,81 (0,44–1,79)	1,36 (0,93–1,95)
ІЛ-8	18,14 (16,21–34,92)	77,36* (21,17–122,74) p=0,004	19,67 (15,14–73,85)	57,06 (17,23–104,11)
ФНП-α	1,38 (1,08–1,64)	6,72* (5,47–7,88) p=0,001	1,33$^{\Delta}$ (0,97–3,76) p_1<0,001 p_2=0,047	5,18* (3,21–10,65) p<0,001

Примітка. p розраховано при порівнянні з контрольною групою; p_1 – достовірність відмінності середніх до і після лікування; p_2 – достовірність відмінності результату в основній групі та групі порівняння.

гальмує антитілоутворення на 85 %. Вказаний фактор впливає на кількість антитілоутворюючих клітин не прямо, а через Т-клітини [8].

Саме з білками гострої фази пов'язана протизапальна і репаративна дія полібіоліну. Білки гострої фази сприяють розвитку захисту клітин організму-господаря. Їх фізіологічна функція полягає в мінімізації локального пошкодження, активації відновлення пошкоджених тканин. Інгібітори протеїназ нейтралізують лізосомальні ферменти, що виділені активованими нейтрофілами і макрофагами, контролюють активність прозапального ферментного каскаду. Гаптоглобін і церулоплазмін захищають клітину від лейкоцит-індукованого оксидативного стресу шляхом інгібування OCl^-, O_2^- [9–11]. Характер впливу гаптоглобіну на функції лейкоцитів свідчить про його протизапальну активність. Гаптоглобін інгібує метаболізм нейтрофілів, знижує реакцію моноцитів на хемоатрактанти, пригнічує проліферативну відповідь мононуклеарів крові людини *in vitro* на мітогени і пригнічує продукцію антитіл [11].

Вказані властивості полібіоліну, мабуть, сприяють зменшенню стимулюючої дії факторів аутоімунітету на секреторну функцію макрофагів, нейтрофілів і лімфоцитів – головних продуцентів прозапальних цитокінів.

Висновки

1. Аутоімунні захворювання щитоподібної залози супроводжуються підвищенням концентрації γ-ІНФ, α-ІНФ, ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП-α сироватки крові та зниженням концентрації ІЛ-1β у порівнянні зі здоровими донорами. Підвищення всіх названих цитокінів, крім α-ІНФ, було більш вираженим у хворих на хронічний аутоімунний тиреоїдит (ступінь імунних розладів I–III).

2. Використання в комплексній терапії полібіоліну у пацієнтів з аутоімунними захворюваннями щитоподібної залози призводить до зниження підвищених концентрацій γ-ІНФ, α-ІНФ, ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП-α сироватки і підвищення концентрації ІЛ-1β.

Перспективність дослідження. Планується вивчення протягу позитивної дії полібіоліну у пацієнтів з аутоімунними захворюваннями щитоподібної залози.

Література

1. Паньків В.І. Практична тиреоїдологія / В.І. Паньків, О.Ю. Заславський. – Донецьк, 2011. – 223 с.

2. *Глазанова Т.В.* Продукция некоторых цитокинов у больных с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы / Т.В. Глазанова, Л.Н. Бубнова, Е.М. Трунин // Проблемы эндокринологии. – 2004. – № 3. – С. 29–32.

3. Сучасні уявлення про аутоімунний тиреоїдит: етіологія та патогенез / Н.І. Чекаліна, Ю.М. Казаков, Є.Є. Петров та ін. // Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». – 2013. – Т. 12, вип. 4 (40). – С. 229–232.

4. Клинико-патогенетические особенности применения антигомотоксических препаратов у пациенток с острым сальпингоофоритом / О.В. Грищенко, И.В. Лахно, А.Э. Ткачёв и др. // Вестник науки. – 2012. – № 4. – С. 21–25.

5. *Любчак В.А.* Лечение хронического простатита препаратом донорской крови полибиолином / В.А. Любчак // Гематология и переливание крови. – 1990. – Вып. 25. – С. 20–22.

6. *Chopyak V.V.* Human immunoglobulin and retroplacental polybiolin in treatment of systemic vasculites / V.V. Chopyak, O.V. Brodyk, A.V. Besedin // IX Zjazd Polskiego Towarzystwa immunologii doswiadczalnej i klinicznej: Materialy Zjazdowe, Warszawa, 16–18 wrzesnia 1998. – S. 187.

7. *Constantian M.B.* Association of sepsis with an immunosuppressive polypeptide in the serum of burn patients // Ann. Surg. – 1978. – Vol. 188, № 2. – P. 209–215.

8. A comparative analysis of acute-phase proteins as inflammatory biomarkers in preclinical toxicology studies: implications for preclinical to clinical translation / C. Watterson, A. Lanevschi, J. Horner, et al. // Toxicologic Pathology. – 2009. – Vol. 37. – P. 28–33.

9. Acute phase reaction and acute phase proteins / E. Gruis, M.J.M. Toussaint, T.A. Niewold, et al. // J. Zhejiang University science B. – 2005. – Vol. 6, № 11. – P. 1045–1056.

10. *Pepys M.B.* C-reactive protein: a critical update / M.B. Pepys, G.M. Hirschfield // J. Clin. Invest. – 2003. – Vol. 111. – P. 1805–1812.

11. *Vansovych V.I.* Phenotype of haptoglobin and characteristics of biopolymer metabolism in the connective tissue in adhesive peritoneal disease / V.I. Vansovych, M.E. Nychytailo // Klin. Khir. – 2007. – № 11–12. – P. 88–90.

И.В. Иоффе, Е.П. Храброва, И.С. Гайдаш

ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС У БОЛЬНЫХ АУТОИММУННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ ПОЛИБИОЛИНОМ

Изучали цитокиновый статус у больных хроническим аутоиммунным тиреоидитом (ХАИТ) и диффузным токсическим зобом (ДТЗ) и влияние на цитокиновый статус полибиолина. Установлено, что у больных ХАИТ и ДТЗ имеет место уменьшение в крови концентрации интерлейкина-1β, увеличение концентраций интерлейкинов-6, -8, фактора некроза опухолей-α, интерферонов α и γ. Использование полибиолина в комплексной терапии больных аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы уменьшает в крови больных ХАИТ и ДТЗ уровни интерлейкинов-6, -8, фактора некроза опухолей-α, интерферонов α и γ и увеличивает уровень интерлейкина-1β.

Ключевые слова: *щитовидная железа, аутоиммунный тиреоидит, диффузный токсический зоб, интерлейкины, интерфероны, фактор некроза опухолей.*

I.V. Ioffe, E.P. Khrabrova, I.S. Gaidash

CYTOKINE STATUS IN PATIENTS WITH AUTOIMMUNE THYROID DISEASES AND ITS CORRECTION BY POLYBIOLINUM

The article is devoted to the study of cytokine status in patients with chronic autoimmune thyroiditis (CAIT) and diffuse toxic goiter (DTG), and influence on cytokine status of Pribylina. Found that in patients with CAIT and DTG is reduction in the blood concentration of interleukin-1β, increased concentrations of interleukins -6, -8, tumor necrosis factor-α, interferons α and γ. The use of polybiolinum in complex therapy of patients with autoimmune thyroid diseases (ATD) decreases in blood of patients with CAIT and DTG the levels of interleukins-6, -8, tumor necrosis factor-α, interferons α and γ, and increases the level of interleukin-1β.

Key words: *autoimmune thyroid disease, chronic autoimmune thyroiditis, diffuse toxic goiter, interleukins, interferons, tumor necrosis factor.*

Поступила 12.05.16

УДК 796.015.6: [612.017.1 + 612.015.3

Н.К. Казімірко, В.М. Шанько, Н.С. Ступницька, І.С. Мочалова, Т.Л. Мовчан

ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рубіжне

ВПЛИВ ФІЗИЧНИХ НАВАНТАЖЕНЬ НА ІМУННИЙ, МЕТАБОЛІЧНИЙ ТА МІКРОБІОЛОГІЧНИЙ СТАТУС СПОРТСМЕНІВ І КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ, ЯКІ РОЗВИВАЮТЬСЯ

Вивчали вплив фізичних навантажень різної інтенсивності в різних видах спорту на імунний, метаболічний та мікробіологічний статус спортсменів. Встановили, що фізичні навантаження високої інтенсивності знижують кислотну резистентність і енергетичний потенціал еритроцитів, активують процеси перекисного окиснення ліпідів, призводять до недостачі антиоксидантного захисту, а також пригнічують клітинну та гуморальну ланки імунітету. Доведена ефективність використання циклоферону, кверцетину, амізону, селену разом з іншими реабілітаційними заходами у цих спортсменів.

Ключові слова: *спортсмени, фізичні навантаження, імунний статус, метаболічний статус, реабілітаційні заходи.*

Заняття спортом супроводжуються тривалим впливом на організм фізичних навантажень значної інтенсивності, які суттєво впливають на стан усіх органів і систем і ведуть до порушень гомеостазу [1, 2].

Сьогодні гостро встала проблема розробки нової методології тренувального процесу, яка дозволить суттєво розширити діапазон адаптаційних можливостей організму спортсменів і підвищити ефективність м'язової діяльності. Однак високі тренувальні навантаження, які виконуються з метою досягнення максимальних спортивних результатів, можуть негативно вплинути на імунний і метаболічний статус спортсменів [3, 4]. Тривала помірна зміна гомеостазу розцінюється сучасною медициною як стан «передхвороби» та вимагає відповідної корекції.

Високі фізичні і психоемоційні напруги викликають розвиток перевтоми організму і несприятливо впливають на систему імунітету, що ініціює підвищення захворюваності спортсменів, особливо в період відповідальних змагань [5]. Нерідко інфекційні захворювання у спортсменів мають тяжкий перебіг і схильність до переходу в хронічні форми [6]. Втрати тренувального часу через захворювання негативно позначаються на загальній фізичній підготовці спортсменів і їх спортивних результатах. Тому слід розібратися в причинах і механізмах виникнення таких закономірностей. На жаль, досі залишається недостатньо вивченим взаємозв'язок порушень структурно-функціонального стану еритроцитів, лейкоцитів та виникнення тимчасової анемії при інтенсивних фізичних навантаженнях, стану клітинного і гуморального імунітету, порушень обміну речовин. Тому дослідження механізмів порушень системи еритрону, лейкону, системи антиокислювального захисту, природної резистентності організму при екстремальних навантаженнях набуває важливого значення. Усунення негативних наслідків під час дії тривалих і інтенсивних фізичних навантажень припускає використання комплексу реабілітаційних заходів, спрямованих на боротьбу зі стомленням, ендогенною інтоксикацією, розвитком імунодефіциту та на відновлення енергетичних і пластичних втрат. Зважаючи на те, що механізми впливу тривалих і тяжких навантажень на імунний, метаболічний та мікробіологічний статус спортсменів вивчені недостатньо, дані про дозозалежний вплив фізичних навантажень різної інтенсивності на показники імунітету, а також імунологічні критерії, які б дозволили своєчасно проводити адекватні заходи серед даного контингенту спортсменів, відсутні, нами вивчено вплив різних навантажень у різних видах спорту на стан імунологічної реактивності спортсменів і своєчасне відновлення імунних та метаболічних порушень.

© Н.К. Казімірко, В.М. Шанько, Н.С. Ступницька та ін, 2016

Ціллю дослідження було вивчити вплив фізичних навантажень різної інтенсивності в різних видах спорту (пауерліфтинг, греко-римська боротьба, біг на середні дистанції, дзюдо, плавання, тайський бокс, бодибілдинг) на імунний, метаболічний та мікробіологічний статус спортсменів і розробити комплекс реабілітаційних заходів для усунення негативних наслідків дії довготривалих і інтенсивних фізичних навантажень та відновлення імунологічного, мікробіологічного статусу, енергетичних і пластичних втрат організму спортсменів.

Спостереження проводили на 108 спортсменах-чоловіках, які займались паверліфтингом, віком 17–25 років, 108 юнаках віком 14–18 років і 210 чоловіках віком 18–22 роки, які займалися греко-римською боротьбою; 70 плавцях віком 18–20 років, 198 спортсменах 18–24 років, які займалися бігом на середні дистанції та боротьбою дзюдо; 125 спортсменах 18–22 років, які займалися тайським боксом; 379 віком 18–26 років, які займались бодибілдингом у спортивних клубах.

В кожній групі контролем служили практично здорові чоловіки такого ж віку без спортивних розрядів. За допомогою антропометричних, функціональних, імунологічних, мікробіологічних, статистичних методів визначали зміни в організмі спортсменів при фізичних навантаженнях різної інтенсивності та розробляли адекватні заходи реабілітації: застосували препарати без допінгового ефекту: циклоферон – індуктор продукції ендогенного інтерферону; енергетично і пластично значущий комплекс амінокислот, вітамінів і мінералів, креатину моногідрату, інозиту, а також ентеральні фітосорбенти з детоксикуючою дією; препарат «Селен-актив», аскорбінову кислоту та сорбіт для підвищення активності антиоксидантної системи; кверцетин; комбінацію «Три-Ві-Плюс», «Селен-актив», ентеральні фітосорбенти; амізон – противірусний та імуномоделюючий препарат, індуктор синтезу інтерферонів.

Виявлено, що фізичні навантаження великої інтенсивності знижували кислотну резистентність, енергетичний потенціал еритроцитів, активували процеси перекисного окиснення ліпідів та призводили до недостатності антиоксидантного захисту.

Пікові фізичні навантаження пригнічують клітинну та гуморальну ланки імунітету: пригнічують фагоцитарну активність нейтрофілів і моноцитів, знижують продукцію імуноглобулінів, інтерферону; розвивається Т-лімфопенія, дисбаланс в системі Т-хелперів/індукторів і Т-супресорів, цитотоксичних за типом відносного гіперсупресорного варіанта вторинного імунодефіциту та зниження абсолютної кількості В-лімфоцитів, пригнічення синтезу IgA, M і G. Реабілітаційні заходи, застосування «Селен-активу», циклоферону, кверцетину, фітозборів, амізону або комбінацій цих препаратів позитивно впливали на імунний і метаболічний гомеостаз організму спортсменів.

Отримані дані дозволили встановити зв'язок між рівнем фізичного навантаження та змінами в імунному і метаболічному гомеостазі організму спортсменів, що піддаються інтенсивним фізичним навантаженням; оптимізувати тренувальний процес з урахуванням індивідуальних показників адаптаційних можливостей серцево-судинної системи, рівнем фізичного стану та фізичної працездатності організму спортсменів. Застосування вказаних препаратів без допінгового ефекту позитивно впливало на гомеостаз організму спортсменів, тобто вказані речовини відновлюють імунний, метаболічний та мікробіологічний статус спортсменів.

Література

1. Значение физического перенапряжения в развитии дефектов иммунной защиты и воспалительных заболеваний у спортсменов / И.Н. Антонова, И.А. Афанасьева, М.Я. Левин, Л.С. Косицкая // Медицинская иммунология. – 2006. – Т. 8, № 2/3. – С. 362.

2. *Романюк К.Б.* Кислотна резистентність в аспекті біохімічних реакцій еритроцитів у спортсменів – бігунів різної кваліфікації на короткі дистанції / К.Б. Романюк, О.В. Білик // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2012. – Т. 7, № 4, додаток Б. – С. 197–201.

3. *Афанасьева И.А.* Изучение патогенетической роли различных иммунофизиологических факторов в развитии состояния перетренированности с помощью метода корреляционных плеяд / И.А. Афанасьева // Учёные записки университета им. П.Ф. Лесгафта. – 2007. – № 12. – С. 13–22.

4. *Ясько Г.В.* Обоснование количества силовых учебно-тренировочных занятий в программах физического воспитания высших учебных заведений / Г.В. Ясько // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2012. – Т. 7, № 4, додаток Б. – С. 201–208.

5. *Галій С.М.* Мікробіологічна діагностика гнійно-запальних захворювань в спортсменів, які займаються пауерліфтингом / С.М. Галій // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2006. – № 2. – С. 27–30.

6. *Флегонтова В.* Етіологічна діагностика гнійно-запальних захворювань спортсменів, які займаються пауерліфтингом / В. Флегонтова, С. Галій, Є. Душенко // Зб. наук. праць в галузі фізичної культури та спорту «Молода спортивна наука України». – Львів, 2005. – С. 269–272.

Н.К. Казимирко, В.М. Шанько, Н.С. Ступницкая, И.С. Мочалова, Т.Л. Мовчан

ВЛИЯНИЕ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК НА ИММУННЫЙ, МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУССПОРТСМЕНОВ И КОРРЕКЦИЯ РАЗВИВАЮЩИХСЯ НАРУШЕНИЙ

Изучали влияние физических нагрузок различной интенсивности в разных видах спорта на иммунный, метаболический и микробиологический статус спортсменов. Установлено, что физические нагрузки высокой интенсивности снижают кислотную резистентность и энергетический потенциал эритроцитов, активируют процессы перекисного окисления липидов, приводят к недостатку антиоксидантной защиты, а также угнетают клеточное и гуморальное звенья иммунитета. Доказана эффективность применения циклоферона, кверцетина, амизона, селена совместно с другими реабилитационными мерами у данных спортсменов.

Ключевые слова: *спортсмены, физические нагрузки, иммунный статус, метаболический статус, реабилитационные меры.*

N.K. Kazimirko, V.M. Shtan'ko, N.S. Stupnitska, I.S. Mochalova, T.L. Movchan

INFLUENCE OF PHYSICAL ACTIVITY ON THE IMMUNE, METABOLIC AND MICROBIOLOGICAL STATUS OF SPORTSMEN AND CORRECTION OF DEVELOPED DISTURBANCES

A study of the influence of varying intensity physical activity in different sports on the immune, metabolic and microbiological status of sportsmen has been conducted. It was found that high-intensity physical activity reduced the acid resistance and the energy potential of red blood cells, activated the processes of lipid peroxidation, lead to a lack of antioxidant defense, as well as inhibited the cellular and humoral immunity. The efficiency of Cycloferon, Quercetin, Amizonum, Selenium use, together with other rehabilitative measures in these sportsmen, was established.

Key words: *sportsmen, physical activity, immune status, metabolic status, rehabilitation measures.*

Поступила 10.05.16

УДК 616-092.18:378.147-057.87-054.6

В.В. Колдунов, В.М. Бібікова, Н.М.Терещенко*,О.В. Анісімова

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
****ОКЗ «Дніпропетровське медичне училище»***

МЕТОДОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ВИКЛАДАННЯ ПАТОЛОГІЧНОЇ ФІЗІОЛОГІЇ СТУДЕНТАМ СТОМАТОЛОГІЧНОГО ФАКУЛЬТЕТУ

Основним завданням викладання є формування знань, вмінь та навичок, які забезпечують в подальшому певні професійні компетенції. Підвищення ефективності навчального процесу з патологічної фізіології безпосередньо пов'язано з використанням нових системних підходів до вивчення матеріалу. В роботі зі студентами стоматологічного факультету слід додержуватися наступних підходів: підвищувати рівень мотивації студентів, стимулювати оволодіння специфічною термінологією (мовна компетенція), впроваджувати інтегративний підхід до вивчення предмету.
Ключові слова: *мотивація, компетенція, інтеграційний підхід.*

Навчальний процес включає низку аспектів, ефективна взаємодія яких дозволяє зробити якість навчання більш високою. Основним завданням викладання є формування знань, вмінь та навичок, які забезпечують в подальшому певні професійні компетенції. Слід зазначити, що викладання дисциплін різних циклів має свої особливості: фундаментальні дисципліни вимагають переважно запам'ятовування інформації, у той час як дисципліни клінічного напрямку потребують більшою мірою осмислення й синтезу, що й формує комплексне поняття «клінічне мислення». Крім того, більшою мірою студенти стоматологічного факультету спрямовують свою увагу на спеціальні предмети, які дозволяють відпрацювати практичні навички, необхідні для їхньої майбутньої спеціальності, а питання загального розвитку тих чи інших хвороб організму, на їх погляд, не потребують великих зусиль, оскільки стикатися з ними стоматологу не прийдеться. Процес викладання патофізіології студентам-стоматологам як науки про життєдіяльність хворого організму в цілому має певні труднощі, що викликані наступними факторами:

• відсутністю або низьким рівнем мотивації до навчання взагалі та безпосередньо патофізіології;

• низьким рівнем комунікативної компетенції студентів;

• складністю предмета для вивчення (сприйняття), що пов'язано з багаторівневим процесом навчання й низьким рівнем знань базових предметів медицини.

Проблема професійної мотивації набуває сьогодні особливого значення [1]. Мотивація є головною рушійною силою в поведінці і діяльності людини, у тому числі і в процесі формування майбутнього професіонала [2, 3]. Тому особливо важливим стає питання про стимули та мотиви навчально-професійної діяльності студентів стоматологічного факультету.

Мотив відзначається, як «спрямованість учня на окремі сторони навчальної роботи, пов'язаної із внутрішнім відношенням учня до неї» [4].

При розгляді мотивації як аспекту педагогіки її можна оцінювати як мобільну систему, на яку можна впливати. Навіть якщо вибір майбутньої професії студентом був зроблений не цілком самостійно й недостатньо усвідомлено, але, цілеспрямовано формуючи стійку систему мотивів діяльності, можна допомогти майбутньому фахівцеві у професійній адаптації та професійному становленні. Ретельне вивчення мотивів вибору професії дасть можливість коректувати мотива-

© В.В. Колдунов, В.М. Бібікова, Н.М.Терещенко,О.В. Анісімова, 2016

цію до навчання та впливати на професійне становлення студентів [5].

Ефективність навчального процесу безпосередньо пов'язана з тим, наскільки високими є мотивація й стимул оволодіння майбутньою професією [6]. Саме готовність студента – майбутнього фахівця – до рішення професійних завдань є метою вищого рівня.

Слід зазначити, що при роботі зі студентами-стоматологами поряд з низькою мотивацією стоїть недостатня комунікативна компетенція. Комунікативна компетенція має наступні структурні складові:

• психофізичні особливості особистості, які значною мірою визначають мовно-міркувальну та власне комунікативну здатність людини;

• соціальну характеристику і статус особистості (походження, стать, вік, професія, належність до певної соціальної групи);

• культурний фонд особистості (енциклопедичні знання й власні цінності);

• мовну компетенцію, що включає набір умінь і здатності передавати певний зміст різними способами, визначати зміст зі сказаного, відрізняти вірні в семантичному аспекті висловлення від невірних, вибирати з безлічі засобів вираження думки ті, що відповідають ситуації спілкування;

• власне комунікативну здатність, що включає в себе мотиваційну сферу та комунікативні знання, уміння й навички, володіння комунікативними нормами, навички встановлювати та підтримувати комунікативний контакт, так званий прагматикон особистості. Відповідно до досліджень С.І. Виноградова підвищення рівня комунікативної компетенції людини прямо та безпосередньо визначає рівень його культури спілкування. Розвиток комунікативної компетенції визначається С.І. Виноградовим як основне завдання викладання й навчання культурі мови в школі й вузі.

Особлива увага при цьому приділяється підвищенню рівня мовної компетенції та комунікативних знань, умінь і навичок, здатності встановлювати та підтримувати комунікативні контакти. Ці складові взаємопов'язані з усіма іншими структурними компонентами комунікативної компетенції. Всі компоненти комунікативної компетенції мають розвиватися при навчанні у взаємозв'язку.

Якщо предметом вивчення є такий складний предмет, як патофізіологія в його системному, процесуальному, змістовному, результативному й прогностичному аспектах, то опанування даної дисципліни може бути надзвичайно широким й залежати від мети й завдань вивчення предмета з огляду на особливості методології викладання, способів активації пізнавальних інтересів студента, що впроваджуються викладачем. Взагалі можна вести мову про доцільність використання міждисциплінарного взаємозв'язку, системного сприйняття явищ і процесів у поєднанні теоретичних і емпіричних методів дослідження.

В процесі вивчення патофізіології як науки й навчанні студентів патофізіології як дисципліни доцільно починати із системно-структурного обговорення основних понять того або іншого розділу дисципліни й теми, що виражають його специфіку й обґрунтовують низку ключових понять. Важливо також виявити тенденції структуризації понять і використати синергічний підхід, після чого доцільно переходити від загального до спеціальних розділів – коротко визначати основні питання й формувати висновки для кожного основного питання теми, для кожного підрозділу, використовуючи метод «підходи-слова-акценти».

Таким чином, ми пропонуємо наступне:

• підвищувати рівень мотивації студента, використовуючи метод персоніфікації, що моделює психологічний перенос абстрактної проблеми на вагомий для студентів об'єкт при розгляді «побутових» прикладів, сімейних хвороб членів родини, картини нозологічної одиниці, ситуаційних клінічних завдань;

• при роботі зі студентами з метою підвищення комунікативної компетенції стимулювати більш продуктивне вивчення термінології;

• при вивченні проблеми впроваджувати інтегративний підхід – проводити як горизонтальну, так і вертикальну інтеграцію: тему й основні питання теми розглядати починаючи від загального до детального.

Література

1. *Пилюгина Е.И.* Социально-психологические особенности профессиональной мотивации студентов вуза / Е.И. Пилюгина, О.В. Бережнова // Современная психология : матер. междунар. научн. конф. (г. Пермь, июнь 2012 г.). – Пермь: Меркурий, 2012. – С. 87–89.

2. Современные образовательные технологии: учеб. пособие / под. ред. Н.В. Бордовской. – М.: КРОНУС, 2010. – 432 с.

3. *Мормужева Н.В*. Мотивация обучения студентов профессиональных учреждений // Педагогика: традиции и инновации: матер. IV Междунар. научн. конф. (г. Челябинск, декабрь 2013 г.). – Челябинск: Два комсомольца, 2013. – С. 160–163.

4. *Долгополова С.В.* Учебно-профессиональная мотивация студентов как фактор готовности к трудовой деятельности / С.В. Долгополова, Н.Е. Назарова, О.Н. Зуева // Человек и образование. – 2015. – № 2 (43). – С. 91–94.

5. *Стародубцева В.К.* Мотивация студентов к обучению / В.К. Стародубцева // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 6. – С. 432.

6. *Дудковская Е.Е.* Развитие коммуникативной компетенции учащегося при использовании деятельностного подхода к обучению / Е.Е. Дудковская // Человек и образование. – 2015. – № 3 (44). – С. 98–102.

В.В. Колдунов, В.Н. Бибикова, Н.Н. Терещенко, О.В. Анисимова

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРЕПОДАВАНИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ФИЗИОЛОГИИ ИНОСТРАННЫМ СТУДЕНТАМ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА

Основной задачей преподавания является формирование знаний, умений и навыков, которые обеспечивают в дальнейшем определенные профессиональные компетенции. Повышение эффективности учебного процесса по патологической физиологии непосредственно связано с использованием новых системных подходов к изучению материала. В работе со студентами стоматологического факультета следует придерживаться следующих подходов: повышать уровень мотивации студентов, стимулировать овладение специфической терминологией (языковая компетенция), внедрять интегративный подход к изучению предмета.

Ключевые слова: *мотивация, компетенция, интегративный подход.*

V.V. Koldunov, V.N. Bibikova, N.N. Tereschenko, O.V. Anisimova

METHODOLOGICAL FEATURES OF TEACHING PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY TO THE STUDENTS OF STOMATOLOGY FACULTY

The main task of the teaching process is to form knowledge, skills and abilities that provide in future certain professional competence. Improving the efficiency of the studying process, speaking about pathological physiology, is directly linked with the using of the new complex approaches to study the subject. Working with the students from the faculty of dentistry it is necessary to follow the following approaches: to increase the level of students motivation, to encourage the assimilation of the specific terminology (language competence), to implement the integrative approach to the study of subject.

Key words: *motivation, competence, integrative approach.*

Поступила 12.03.16

УДК [616.98:578.825.13]-092:612.017.1:57.083.3

О.Н. Коляда

Харьковский национальный медицинский университет

ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНПРОДУЦИРУЮЩИХ СВОЙСТВ МОНОЦИТАРНОЙ ФРАКЦИИ МОНОНУКЛЕАРОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ ВЭБ-ИНФЕКЦИИ

Установлена связь степени тяжести клинических проявлений ВЭБ-инфекции и продукции цитокинов моноцитами, что указывает на непосредственное участие этих клеток в противовирусной защите. Показано, что повышение уровня таких цитокинов, как IL-1RA, IL-12p40 и IL-12 является отрицательным прогностическим признаком.

Ключевые слова: *моноцитарная фракция мононуклеаров, ВЭБ-инфекция, цитокины.*

Несмотря на достигнутые успехи в изучении иммунопатогенеза инфекционного мононуклеоза, механизмы развития иммунодефицитных состояний еще недостаточно изучены [1, 2]. По мнению большинства авторов, основными элементами противовирусной защиты являются система интерферонов, натуральные киллеры и специфические противовирусные Т-лимфоциты [3, 4]. В последние годы значительное внимание уделяется роли клеток моноцитарного ряда, осуществляющих положительный противовирусный эффект как напрямую, так и опосредованно, через цитокинзависимую кооперацию иммунокомпетентных клеток. Одной из важнейших функций моноцитов является их способность дифференцироваться в макрофаги и ДК [5–8].

Целью работы было изучение особенностей продукции клетками моноцитарной фракции мононуклеаров периферической крови цитокинов в патогенезе вирусной инфекции.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 97 пациентов в возрасте от 18 до 29 лет с клиническими проявлениями иммунодефицитних нарушений, которые классифицируются по МКБ-10 как «другие иммунодефицитные нарушения уточненные» (D 84.8). Пациентов обследовали в лаборатории клинической иммунологии и аллергологии ГУ «НАМНУ». Их разделили на две группы в зависимости от степени тяжести клинических симптомов: 1-я группа – с относительно легкой степенью заболевания (n=51); 2-я – пациенты со средней степенью тяжести течения болезни (n=35). Контрольную группу составили 25 практически здоровых людей.

Выделение мононуклеарных клеток проводили на градиенте плотности фиколл-верографина (ρ=1,077 г/см^3) и доводили до концентрации $5 \cdot 10^6$/мл, инкубировали в стерильных планшетах в полной среде культивирования в течение 2 часов при температуре 37 °С и атмосфере 5 % CO_2. Выделение клеток моноцитов проводили путем отбора адгезированной фракции. Затем их культивировали в трех вариантах: 1) спонтанно – без добавления индуктора; 2) с добавлением ЛПС *E.coli* производства Serva (США) в концентрации 1 мкг/мл; 3) с добавлением рекомбинантного человеческого ИФН-α в концентрации 10 ед/мл. Содержание цитокинов ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-1RA, ИЛ-10 определяли иммуноферментным методом с использованием тест-систем производства ЗАО «Вектор-Бест» (Россия), ИЛ-12p70/p40-тест-систем производства eBioScience (США).

Полученные цифровые данные статистически обработали с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Результаты исследования продукции цитокинов клетками моноцитарной фракции периферической крови представлены в таблице.

Уровень спонтанной продукции ФНО-α моноцитами после 24-часовой инкубации

© *О.Н. Коляда, 2016*

Продукция цитокинов клетками моноцитарной фракции периферической крови пациентов с различной степенью тяжести ВЭБ-инфекции (M±m)

Показатель, пг/мл		1-я группа (легкая степень тяжести)	2-я группа (средняя степень тяжести)	Контроль
ФНО-α	С	78,3±8,6	63,7±5,3[1)]	89,1±10,3
	ЛПС	201,2±44,6	207,8±69,6	266,5±57,1
	ИФН	96,2±7,2[1,2)]	75,5±10,9[2)]	77,5±9,7
ИЛ-1β	С	130,2±14,8[1,2)]	196,5±31,7[1,2)]	54,4±6,7
	ВПГ	257,9±23,9[1,2)]	342,2±28,6[1,2)]	187,7±14,1
	ИФН	163,2±19,4[1,2)]	230,6±31,2[1,2)]	67,3±8,1
ИЛ-1RA	С	1027,4±244,6[2)]	2246,1±161,5[1,2)]	1237,2±112,4
	ВПГ	1108,2±159,9[1,2)]	3780,9±181,6[1,2)]	2576,7±137,1
	ИФН	1044,5±115,7[1,2)]	1989,1±211,4[1,2)]	1405,1±162,2
ИЛ-10	С	1,6±0,2[2)]	9,3±1,1[1,2)]	1,4±0,4
	ВПГ	2,8±0,2[2)]	12,5±1,6[1,2)]	2,1±0,3
	ИФН	2,1±0,3[2)]	12,9±1,4[1,2)]	1,5±0,2
ИЛ-12р70	С	31,5±3,1[2)]	31,5±3,1[2)]	27,3±2,9
	ВПГ	112,4±15,1[1,2)]	180,5±8,7[1,2)]	157,7±14,4
	ИФН	36,8±4,2	45,7±4,9[1)]	31,1±3,3
ИЛ-12р40	С	469,4±51,3[1,2)]	1769,8±66,7[1,2)]	988,5±141,1
	ВПГ	932,8±155,3[1,2)]	3811,5±195,7[1,2)]	2807,1±254,4
	ИФН	513,1±61,2[1,2)]	1640,2±212,4[1,2)]	870,2±91,4

Примечания: 1. С – спонтанная продукція.

2. $p<0,05$ – [1)] различия достоверны при сравнении с контрольной группой; [2)] различия достоверны при сравнении с 1-й и 2-й группами.

у пациентов с более тяжелым течением заболевания был снижен по сравнению с уровнем в контрольной группе и в группе с более легким течением. При использовании в качестве индукторов ЛПС и рекомбинантного ИФН-α продукция ФНО-α не различалась.

Спонтанная продукция моноцитами ИЛ-10 у всех пациентов была достоверно выше, чем в контроле. Достоверное увеличение индуцированной продукции ИЛ-10 под влиянием ЛПС и ИФН-α было выявлено только у пациентов с более тяжелой степенью течения заболевания (таблица).

Спонтанная продукция моноцитами ИЛ-1β по сравнению с контролем была достоверно повышена во всех группах: в 1-й группе – в 3,6 раза, во 2-й – также в 3,6 раза. Увеличение продукции ИЛ-1β в ответ на стимуляцию ЛПС наблюдалось у всех пациентов с ВЭБ-инфекцией: индекс стимуляции ИЛ-1β в 1-й и 2-й группах составлял 2,0 и 1,7, в контрольной группе – 3,5. При этом стимуляция ИФН-α как у пациентов 1-й, так и 2-й групп увеличивала уровень ИЛ-1β в 3,6 раза.

Регуляция активности ИЛ-1β осуществляется растворимым рецепторным антагонистом ИЛ-1, способным конкурентно связываться с рецептором к ИЛ-1. Не обладая провоспалительной активностью, ИЛ-1RA действует как естественный ингибитор ИЛ-1β. Соотношение уровня продукции ИЛ-1β и ИЛ-1RA клетками моноцитарной фракции МНК является важным маркером активности воспалительного процесса [9].

У пациентов со средней степенью тяжести заболевания уровень спонтанной продукции растворимого антагониста ИЛ-1 – ИЛ-1RA во 2-й группе значительно увеличивался. Стимуляция ЛПС не вызывала достоверного повышения уровня ИЛ-1RA во всех группах. Однако использование в качестве индуктора ИФН-α приводило к увеличению индуцированной продукции ИЛ-1RA во всех группах. Наибольшее значение этой продукции было выявлено у пациентов с более тяжелой степенью заболевания.

При оценке продукции ИЛ-12 рекомендовано учитывать не только продукцию димера ИЛ-12р70, но и продукцию субъединицы ИЛ-12р40, синтезируемой преимущественно клетками моноцитарно-макрофагальной системы. Выявлено, что у пациентов 2-й группы уровень спонтанной продукции ИЛ-12р70 был в 1,9 раза выше, чем в контроле. У пациентов с более тяжелым течением на фоне повышенной относительно контроля и 1-й группы продукции ИЛ-12р70 выявлена повышенная продукция субъединицы

ИЛ-12р40 в 3,8 раза выше, чем в 1-й группе, и в 1,8 раза выше, чем в контроле (p<0,05).

Продукция ИЛ-12р70, индуцированная антигеном ЛПС, в 1-й группе была снижена относительно контроля в 1,4 раза, а во 2-й группе, напротив, выше, чем в контроле в 1,2 раза (p<0,05). Уровни ИФН-α-индуцированной продукции как ИЛ-12р70, так и ИЛ-12р40 не имели отличий от уровня спонтанной продукции во всех группах.

Таким образом, выявлено, что спонтанный и стимулированный синтез ИЛ-12р70 выше у пациентов с более тяжелой формой течения заболевания, что сочетается с увеличенной относительно показателя 1-й группы продукцией ИЛ-10 и повышенным синтезом субъединицы ИЛ-12р40. В связи с тем, что ИЛ-12 реализует свои эффекты, связываясь с ИЛ-12RA, дисбаланс в продукции субъединиц ИЛ-12 может приводить к блокированию эффектов ИЛ-12р70 вследствие конкурентного связывания ИЛ-12RA с ИЛ-12р40.

Согласно современным представлениям о роли ИЛ-12 в противовирусном иммунитете, высокий уровень продукции ИЛ-12 положительно влияет на поляризацию в направлении Th1 (12). Однако у пациентов с более тяжелой формой заболевания на фоне повышенной относительно 1-й группы продукции ИЛ-12 выявлена гиперпродукция субъединицы ИЛ-12р40. Дисбаланс в продукции субъединиц ИЛ-12 может приводить к блокированию эффектов ИЛ-12р70 вследствие конкурентного связывания ИЛ-12 с ИЛ-12р40, что ведет к блокированию эффектов ИЛ-12 и смещению иммунного ответа в сторону Th2. В то же время у пациентов 2-й группы наблюдается повышенная относительно 1-й группы продукция ИЛ-10.

Таким образом, показано, что развитие более тяжелой формы ВЭБ-инфекции сопровождается снижением уровня ФНО-α, повышением спонтанной и индуцированной продукции ИЛ-10 (у 76 % больных), а также ИЛ-12 и ИЛ-1β клетками моноцитарной фракции мононуклеаров периферической крови (в 85 % случаев). При этом у 67 % пациентов выявлен дисбаланс продукции ИЛ-12р70/ИЛ-12р40, а у 43 % – повышенная продукция растворимого антагониста ИЛ-1. Блокировка эффектов ИЛ-12 и ИЛ-1β вследствие конкурентного связывания ИЛ-12р40 и ИЛ-1RA с соответствующими рецепторами рассматривается как важный механизм нарушения межклеточной кооперации, способный вызывать смещение иммунного ответа в сторону Th2, что может вести к снижению эффективности противовирусной защиты и способствовать более тяжелому течению ВЭБ-инфекции.

Литература

1. Особливості клінічного перебігу інфекційного мононуклеозу в дорослих / Л.Ю. Шевченко, Т.В. Покровська, В.І. Бельдій, Т.І. Алексанян // Інфекційні хвороби. – 2005. – № 3. – С. 26–30.

2. *Борисов А.Г.* Особенности иммунного реагирования при вирусных инфекциях / А.Г. Борисов, А.А. Савченко, И.В. Кудрявцев // Инфекция и иммунитет. – 2015. – Т. 5, № 2. – С. 148–156.

3. *Титов Л.П.* Противовирусный иммунитет: молекулярно-клеточные механизмы, закономерности развития и иммунопатология / Л.П. Титов, И.А. Карпов // Белорусский медицинский журнал. – 2008. – № 3. – С. 28–35.

4. *Braciale T.J.* Immunity to viruses / T.J. Braciale, Y.S. Hahn // Immunol Rev. – 2013. – Vol. 255, № 1. – P. 5–12.

5. Janeway's Immunobiology. 8th ed. / K. Murphy, P. Travers, M. Walport, C. Janeway. – N.Y.: Garland Science, 2012. – 888 p.

6. Development of monocytes, macrophages and dendritic cells / F. Geissmann, M.G. Manz, S. Jung et al. // Science. – 2010. – Vol. 327(5966). – P. 656–661.

7. *Gordon S.* Monocyte and macrophage heterogeneity / S. Gordon, P.R. Taylor // Nature Reviews Immunology. – 2005. – Vol. 5. – P. 953–964.

8. *Leon B.* Monocyte-derived dendritic cells in innate and adaptive immunity / B. Leon, C. Ardavin // Immunology and Cell Biology. – 2008. – Vol. 86. – № 4. – P. 320–324.

9. Mucosal imbalance of IL-1 and IL-1β receptor antagonist in inflammatory bowel disease. A novel mechanism of chronic intestinal inflammation / V. Casini-Raggi, L. Kam, Y.J. Chong et al. // J. Immunol. – 1995. – Vol. 15, № 5. – P. 2434–2440.

10. Система фактора некроза опухоли а и его рецепторов в иммунопатогенезе персистентных вирусных инфекций / А.П. Зима, Н.В. Рязянцева, В.В. Новицкий и др. // Иммунология. – 2007. – Т. 28, № 6. – С. 357–361.

11. Направленная коррекция цитокиновой регуляторной сети при вирусных инфекциях / М.В. Мезенцева, Р.Я. Подчерняева, Л.В. Урываев // Вестник Рос. акад. естественных наук. – 2011. – № 1. – С. 9–13.

12. Дисбаланс иммунорегуляторных Th1- и Th2-цитокинов при персистентных вирусных инфекциях / И.О. Наследникова, Н.В. Рязанцева, В.В. Новицкий и др. // Медицинская иммунология. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 53–60.

О.М. Коляда

ОСОБЛИВОСТІ ЦІТОКІНПРОДУКУЮЧИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ МОНОЦИТАРНОЇ ФРАКЦІЇ МОНОНУКЛЕАРІВ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ПРИ ВЕБ-ІНФЕКЦІЇ

Встановлено зв'язок ступеня тяжкості клінічних проявів ВЕБ-інфекції та продукції цитокінів моноцитами, що вказує на безпосередню участь цих клітин в противірусному захисті. Показано що підвищення рівнів таких цитокінів, як IL-1RA, IL-12p40 та IL-12, є негативною прогностичною ознакою.

Ключові слова: *моноцитарна фракція мононуклеарів, ВЕБ-інфекція, цитокіни.*

O.N. Kolyada

FEATURES OF CYTOKINE PRODUCTION PROPERTIES OF MONOCYTIC FRACTON OF MONONUCLEAR CELLS OF PERIFERAL BLOOD IN EBV-INFECTION

There have been found correlations between severity of clinical manifestations of EBV-infection and the production of cytokines by monocytes, which indicates that these cells directly involved to the antiviral defense. Increasing of the level of such cytokines as IL-1RA, IL-12p40 and IL-12 is a negative prognostic sign.

Key words: *monocytic fraction of peripheral blood mononuclear cells, EBV-infection, cytokines.*

Поступила 08.04.16

УДК 617.51-001-06:616.8:613.11]-097

В.А. Коршняк, А.И. Гоженко, Б.А. Насибуллин

ГП «Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта» МЗ Украины, г. Одесса

ВЛИЯНИЕ МАГНИТНЫХ БУРЬ НА СОДЕРЖАНИЕ АНТИТЕЛ К НЕЙРОСПЕЦИФИЧЕСКИМ БЕЛКАМ У БОЛЬНЫХ С НЕВРОЛОГИЧЕСКИМИ ПОСЛЕДСТВИЯМИ ЗАКРЫТОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

Обследовано 70 больных с неврологическими последствиями закрытой черепно-мозговой травмы. Показано, что под влиянием измененных параметров геомагнитного поля (ГМП), обусловленных магнитными бурями, повышается содержание антител к нейроспецифическим белкам ОБМ, ГФКБ и 3G-9-Д6. На содержание антител к белкам S-100 изменение параметров ГМП не оказывает влияния. Авторы полагают, что изменение параметров ГМП как основного экзогенного водителя ритма процессов жизнедеятельности определяет интенсивность протекания аутоиммунных реакций. Поскольку наличие и интенсивность аутоиммунных реакций влияют на повреждение вещества мозга у больных с закрытой черепно-мозговой травмой, авторы полагают, что магнитные бури, изменяющие параметры ГМП, могут рассматриваться как патогенетические факторы этого страдания.

Ключевые слова: *геомагнитное поле, магнитные бури, аутоиммунные реакции, закрытая черепно-мозговая травма.*

Одной из основных проблем поддержания постоянства процессов жизнедеятельности в большой, открытой, сложной системе, каковой является человеческий организм, есть проблема синхронизации деятельности ее структурных элементов и состоящих из них органов и систем [1]. Решение этой проблемы было достигнуто использованием в качестве внешнего водителя ритма процессов жизнедеятельности геомагнитного поля Земли [2, 3]. Это стало возможным в связи с тем, что в основе процессов жизнедеятельности лежат электромагнитные явления, а геомагнитное поле Земли является ритмично меняющимся электромагнитным полем [3, 4]. В то же время само геомагнитное поле подвергается влиянию внешних (космических) возмущений, в частности влиянию электромагнитного поля Солнца, что проявляется в виде магнитных бурь. Возникающие при этом искажения геомагнитного поля должны влиять на протекание процессов жизнедеятельности в здоровом и/или больном организме. В доступной литературе мы не встретили данных о влиянии искажений показателей геомагнитного поля, связанных с магнитными бурями, на разные стороны патогенеза наиболее распространенных патологий человека.

Одной из наиболее распространенных неврологических патологий на сегодняшний день является закрытая черепно-мозговая травма (ЗЧМТ) и связанные с нею неврологические расстройства [5]. Частота возникновения ЗЧМТ в Украине составляет до 200 тыс. случаев в год, причем у примерно 1/3 пораженных формируются стойкие последствия [2, 6].

В предыдущих работах мы показали, что в патогенезе ЗЧМТ и связанных с нею неврологических нарушений основную роль играет дизрегуляционная патология [7, 8], обусловленная, в том числе, и нарушениями ритмичности процессов жизнедеятельности. Кроме того, в патогенезе ЗЧМТ принимают участие и нарушения деятельности иммунной системы [8].

В силу изложенного целью нашей работы было выявление влияния возмущений геомагнитного поля («магнитных бурь») на состояние аутоиммунных реакций у больных с неврологическими последствиями ЗЧМТ.

Материал и методы. Материалом настоящего исследования послужили данные,

© В.А. Коршняк, А.И. Гоженко, Б.А. Насибуллин, 2016

полученные при определении содержания антител к нейроспецифическим белкам у 70 больных с неврологическими последствиями черепно-мозговой травмы в виде синдрома вегетативной дисфункции, проходивших лечение в отделении патологии ВНС ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», г. Харьков, и у 20 практически здоровых людей. Возраст больных колебался от 21 до 45 лет, среди них женщины составляли 3–4 %. Давность травмы у большинства составляла 3–5 лет. Все больные 1–2 раза в год проходили курс стационарного лечения в связи с проявлениями декомпенсации. У обследованных больных определяли содержание антител к белкам S-100, ОБМ, ГФКБ и 3G-9-Д6 определяли до начала лечения в соответствии с сообщениями геофизической обсерватории университета им. Н.И. Каразина о датах геомагнитных бурь. Исследование проводили накануне магнитной бури, в день ее действия и в день после окончания магнитной бури. Полученные данные подвергали стандартной статистической обработке с использованием коэффициента достоверности p.

Результаты и их обсуждение. Данные о содержании антител к нейроспецифическим белкам приведены в таблице.

Изменение содержания аутоантител к нейроспецифическим белкам в крови больных с ЗЧМТ в зависимости от наличия магнитных бурь (МБ)

Показатель	Здоровые (контроль)	Больные		
		с ЗЧМТ накануне МБ	с ЗЧМТ в день МБ	с ЗЧМТ после МБ
S-100	0,115±0,120	0,200±0,020	0,113±0,040	0,110±0,020
ОБМ	0,688±0,100	3,300±0,300*	3,607±1,600	3,683±0,340*
ГФКБ	1,266±0,130	1,817±0,160*	1,117±0,150	1,238±0,300
3G-9-Д6	0,872±0,090	1,363±0,620*	1,680±0,220*	1,260±0,120*

Примечание. * $p < 0,05$ с показателями контрольной группы.

Согласно данным таблицы, содержание антител к S-100 не зависит от изменения регулирующего внешнего электромагнитного поля. Содержание ОБМ, ГФКБ и 3G-9-Д6 у обследованных больных повышалось накануне ожидаемых магнитных бурь. Можно полагать, что сверхслабые колебания параметров геомагнитного поля, предшествующие мощному потоку электромагнитных волн, падающих на Землю, вызывают столь значимые изменения исследуемых параметров.

Подъем содержания аутоантител к специфическим нейробелкам свидетельствует об активации аутоиммунных реакций у больных с последствиями ЗЧМТ, что, очевидно, ухудшает их состояние. На пике магнитной бури исследуемые показатели ведут себя неодинаково. Если содержание антител к S-100 и ГФКБ соответствует нормативному, то к ОБМ и 3G-9Д6 остается достоверно выше нормы. Можно полагать, что имеет место дисбаланс активности аутоиммунных реакций, что создает условия для углубления патологического процесса.

Через сутки после окончания магнитной бури величины исследуемых показателей соответствовали данным предыдущего срока наблюдений. Можно полагать, что сдвиги в активности аутоиммунных реакций обладают замедленной способностью к нормализации.

Таким образом, изменение параметров геомагнитного поля в результате внешнего его возмущения потоком электромагнитных волн приводит к активации и дисбалансу аутоиммунных реакций к нейроспецифическим белкам. Эти изменения развиваются начиная с действия предшественников электромагнитной атаки и сохраняются после ее завершения.

Следует отметить, что происходит активация аутоиммунных процессов, направленных против глиальных клеток (ГФКБ и 3G-9Д6) и миелиновых структур (ОБМ). Образование комплекса антитело-нейроспецифический белок приводит к повреждению элементов нервной ткани, в частности глиальных клеток (обеспечение деятельности нейронов) и проводящих путей (миелиновые оболочки). Следовательно, активация аутоиммунных реакций против этих структур под влиянием магнитных бурь будет ухудшать течение патологического процесса у больных с последствиями закрытой черепно-мозговой травмы.

Литература

1. *Чернавский Д.С.* Синергетика и информация. Динамическая теория информации / Д.С. Чернавский. – Москва: Едиториал УРСС, 2004. – 288 с.

2. *Фомин Н.А.* Адаптация: общебиологические и психофизиологические основы / Н.А. Фомин // Теория и практика физической культуры. – Москва, 2003. – 383 с.

3. *Clement G.* Fundamentals of Space Medicine / G. Clement // Microcosm Press and New York. – 2005. – 674 p.

4. *Холодов Ю.А.* Влияние электромагнитных и магнитных полей на центральную нервную систему / Ю.А. Холодов. – Москва: Наука, 1996. – 280 с.

5. *Лихтерман Л.Б.* Сотрясение головного мозга: тактика, лечение, исходы // Л.Б. Лихтерман, А.Д. Кравчук, М.И. Филатов. – Москва, 2008. – 158 с.

6. *Григорова І.А.* Динаміка когнітивних змін у хворих із наслідками закритої черепно-мозкової травми / І.А. Григорова, Н.С. Куфтеріна // Міжнародний неврологічний журнал. – 2012. – № 3 (44). – С. 145–149.

7. *Коршняк В.О.* Реабілітація хворих з наслідками закритих черепно-мозкових травм / В.О. Коршняк, Б.А. Насібуллін, О.В. Коршняк. – Харків: ВД Інжек. – 2002. – 160 с.

8. *Коршняк В.Д.* Вплив надвисокочастотної електромагнітної терапії на динаміку вмісту нейроспецифічних білків та нейротрофічного фактора мозку у хворих з наслідками ЗЧМТ / В.О. Коршняк, Б.А. Насібуллін // Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія. – 2015. – № 2. – С. 25–29.

В.О. Коршняк, А.І. Гоженко, Б.А. Насібуллін

ВПЛИВ МАГНІТНИХ БУР НА ВМІСТ АНТИТІЛ ДО НЕЙРОСПЕЦИФІЧНИХ БІЛКІВ У ХВОРИХ З НЕВРОЛОГІЧНИМИ НАСЛІДКАМИ ЗАКРИТОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ

Обстежено 70 хворих з неврологічними наслідками закритої черепно-мозкової травми. Показано, що під впливом змінених параметрів геомагнітного поля (ГМП), обумовлених магнітними бурями, підвищується вміст антитіл до нейроспецифічних білків ОБМ, ГФКБ і 3G-9-Д6. На вміст антитіл до білків S-100 зміна параметрів ГМП не впливає. Автори вважають, що зміна параметрів ГМП як основного екзогенного водія ритму процесів життєдіяльності визначає інтенсивність протікання аутоімунних реакцій. Оскільки наявність і інтенсивність аутоімунних реакцій впливає на пошкодження речовини мозку у хворих з закритою черепно-мозковою травмою, автори вважають, що магнітні бурі, які змінюють параметри ГМП, можуть розглядатися як патогенетичні фактори цього страждання.

Ключові слова: *геомагнітне поле, магнітні бурі, аутоімунні реакції, закрита черепно-мозкова травма.*

V.A. Korshnyak, A.I. Gozhenko, B.A. Nasibullin

INFLUENCE OF MAGNETIC STORMS ON THE CONTENT OF ANTIBODIES TO NON-SPECIFIC LIPIDS IN PATIENTS WITH NEUROLOGICAL CONSEQUENCES OF CLOSED CRANIOCEREBRAL INJURY

70 patients with neurological consequences of closed craniocerebral injury have been examined. It has been revealed that under influence of changed parameters of geomagnetic field (GMF) caused by magnetic storms the content of antibodies to GMF non-specific lipids MBP, GFAP and 3G-9-D6 increases. Changes of GMF parameters did not influence on the content of antibodies to S-100 lipids. The Authors suppose that changes of GMF parameters, as main exogenic driver of vital activity processes, determine the intensity of autoimmune reactions. As presence and intensity of autoimmune reactions influence on the damage of brain substance in the patients with closed craniocerebral injury the Authors believe that magnetic storms changing GMF's parameters may be considered as pathogenic factors of this anguish.

Key words: *geomagnetic field, magnetic storm, autoimmune reaction, closed craniocerebral injury.*

Поступила 24.03.16

УДК 616.72-002:612.015.1

С.Г. Котюжинская, Д.А. Уманский

Одесский национальный медицинский университет

РОЛЬ ГЕПАРИНА В ПАТОЛОГИИ ЛИПИД-ТРАНСПОРТНОЙ СИСТЕМЫ

Исследования выявили зависимость состояния липид-транспортной системы от уровня гепарина в организме человека. Показано, что развитие патологических состояний, связанных с низкой концентрацией гепарина в крови, способствует антиатерогенным изменениям жирнокислотного профиля крови, а гипогепаринемия – проатерогенным. Гипогепаринемия влияет на количественные и качественные показатели работы липопротеинлипазы, приводя к изменению содержания полиненасыщенных жирных кислот в плазме крови, что является одним из основных звеньев в патогенезе атеросклероза.

Ключевые слова: *гепарин, липопротеинлипаза, жирные кислоты, липид-транспортная система.*

Известно, что тучные клетки и синтезируемые ими медиаторы принимают активное участие в метаболизме липопротеидов. По результатам исследований, проведенных рядом авторов, химаза тучных клеток вызывает протеолитическую деградацию липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), что ведет к высвобождению медьсодержащих апо-В-100 пептидов от ЛПНП [1, 2]. Кроме того, гистамин, выделяемый активированными тучными клетками, связывает ионы меди в хелаты, тем самым предотвращая окисление ЛПНП. Гепарин секретируется в ответ на пищевую нагрузку и является независимым фактором, который усиливает липолиз в результате высвобождения молекул липопротеинлипазы в кровоток из связи с эндотелием сосудистой сети [3–5]. Параллельно проходит угнетение этерификации холестерола и торможение его обратного транспорта системой сывороточных липопротеинов в печень [6, 7]. В то же время гепарин, образовывая комплексы с протеазами (химазой, триптазой), с высоким отрицательным зарядом и большой молекулярной массой (до 750 кДа) наделяет эти структуры очень большим сродством к ЛПНП [1, 8].

В современных представлениях о причинах нарушения липидного обмена основное внимание уделяется изменениям липопротеинового спектра крови, где главная роль отводится изменениям апопротеинового их состава, а также избыточному поступлению в организм экзогенных липидов. Между тем в цепочке обмена липидов в организме можно выделить три основных этапа – всасывание, транспорт в водной фазе внеклеточной жидкости и, наконец, усвоение тканями. Последний этап начинается с действия на липопротеины липопротеинлипазы, которая расщепляет основные энергетически значимые липиды – триглицериды – на жирные кислоты и глицерин. Увеличение активности липопротеинлипазы приводит к повышению концентрации жирных кислот в плазме крови [9].

Ингибирование липолиза в ЛПНП нарушает поглощение клетками эссенциальных полиеновых жирных кислот и приводит к избытку насыщенных жирных кислот (НЖК) [5, 7]. При блокаде поглощения клетками ЛПНП через апоВ-100 рецепторы возникают две проблемы: как клетке жить дальше в условиях дефицита полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), жизненно необходимых, и как удалить ЛПНП (основной переносчик ПНЖК), которые в крови, по сути, стали инородными телами. Невозможность физиологического решения двух этих проблем на уровне целостного организма и приводит к нарушению липидного обмена на уровне тканей.

Целью настоящей работы явилась оценка характера взаимодействия системы гепарин – липопротеинлипаза в механизмах нарушения липидного обмена.

Материал и методы. Обследовано 53 пациента (27 мужчин и 26 женщин) в возрасте

© С.Г. Котюжинская, Д. А. Уманский, 2016

47–69 лет со стабильной ИБС без инструментальных признаков коронарного атеросклероза и 23 больных с железодефицитной анемией (16 женщин и 7 мужчин) в возрасте 45–58 лет, находившихся на стационарном лечении в Одесском областном клиническом медицинском центре. Контрольную группу составили 56 лиц в возрасте 35–40 лет, из них 33 мужчины и 23 женщины, без признаков нарушений липидного обмена и с нормальным уровнем гепарина в крови.

Для оценки жирнокислотного статуса определяли концентрацию жирных кислот методом газовой хроматографии по методике F. Marangoni (2004) на хромато-масс-спектрометре Agilent MS D 1100 (Hewlett Packard, США). Всего в крови идентифицировали 8 жирных кислот, из них 2 – насыщенного ряда – пальмитиновая и стеариновая, и 6 – ненасыщенного ряда: мононенасыщенная – олеиновая и 5 полиненасыщенных, из них две ω-6: линолевая и арахидоновая, три – ω-3: α-линоленовая, эйкозапентаеновая (ЭПК) и докозагексаеновая кислоты (ДГК).

Активность липопротеинлипазы плазмы крови определяли титрованием по методу T. Olivecrona (1992) в модификации В. Н. Титова (2003), полученной из локтевой вены спустя 15 мин после введения гепарина фирмы «Биолек» (Украина) в дозе 50 МЕ/кг. Показателем активности фермента является количество освобожденных жирных кислот из триглицеридов в течение 1 ч (ммоль/л·ч).

В ходе исследований проводилась оценка эффективности липолиза плазменных триглицеридов (ТГ) *in vivo*, которая основана на активации липопротеинлипазы гепарином. С этой целью использовали плазму крови из локтевой вены до и после введения гепарина. Об эффективности липолиза судили по разнице концентраций ТГ (ΔТГ) в плазме крови до и после введения гепарина (через 15 мин). Величину коэффициента, характеризующего эффективность липолиза, рассчитывали по формуле Ю.В. Фроловой и др. (2005) как отношение абсолютного снижения концентрации ТГ к ферментативной активности липопротеинлипазы.

Статистический анализ результатов исследований проводили по общепринятым в экспериментальной медицине методам. Достоверность различий между средними значениями в группах определяли по t-критерию Стьюдента, оценивая вероятность полученных результатов на уровне значимости не менее 95 % ($p<0,05$).

Результаты и их обсуждение. Проведенные нами ранее исследования показали, что уровень гепарина в плазме крови у больных железодефицитной анемией составил (14,39±0,23) против (6,03±0,27) МЕд/мл у здоровых добровольцев ($p\leq0,05$), в то время как у пациентов с ИБС концентрация гепарина была на уровне (4,62±0,15) МЕд/мл ($p\leq0,05$) [9, 10].

Анализ жирнокислотного профиля на фоне значительного дефицита гепарина (22,56 %) у пациентов с ИБС выявил увеличение содержания НЖК в основном за счет доли пальмитиновой кислоты (на 30,12 %), в то время как концентрация стеариновой кислоты по сравнению с контрольными данными не претерпевала изменений (таблица). Аналогичная динамика наблюдалась и со стороны олеиновой кислоты, что свидетельствовало об отсутствии достоверных различий уровней мононенасыщенных ЖК (МНЖК) относительно группы контроля.

Отмечали достоверное снижение суммарной концентрации ПНЖК в 1,22 раза. Так, неблагоприятные изменения сопровождались уменьшением уровня всех ω-3 кислот: титр α-линоленовой кислоты падал в 2 раза, ДГК – на 41,96 %, а ЭПК – на 39,53 % по сравнению

Жирнокислотный состав крови в зависимости от уровня в ней гепарина, (M±m) %

Жирные кислоты	Контроль (n=56)	ИБС (n=53)	ЖДА (n=25)
Пальмитиновая	26,71±3,25	34,59±5,28*	31,62±4,13
Стеариновая	14,58±3,33	14,91±2,30	17,87±2,43
Олеиновая	17,66±3,20	17,79±3,17	21,90±2,97*
Арахидоновая	9,03±4,62	6,74±1,16	4,20±1,26*
Линолевая	24,18±5,10	22,36±4,09	18,61±2,86*
α-линоленовая	0,88±0,43	0,48±0,13*	0,38±0,83
Эйкозапентаеновая	4,25±1,72	3,01±0,40	3,07±2,43
Докозагексаеновая	2,71±2,54	1,12±0,87	2,35±1,37

Примечания: 1. ЖДА – железодефицитная анемия.
2. * $p<0,05$ – достоверность различий с контрольной группой.

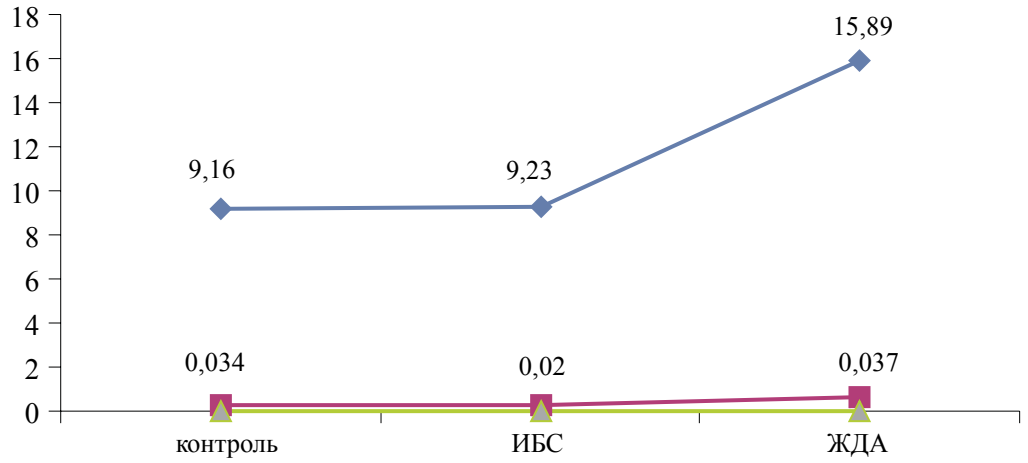
с показателями контрольной группы. При этом была выявлена тенденция к более низкому содержанию ω-6 кислот: концентрация арахидоновой кислоты уменьшалась на 34,37 %, в то время как уровень линолевой кислоты снижался на 8,14 %.

Исследование состава жирных кислот в крови больных железодефицитной анемией указывало на увеличение фракции НЖК на 19,86 % в основном за счет пальмитиновой кислоты, уровень которой возрастал в 1,18 раза, при этом концентрация стеариновой кислоты повышалась на 22,57 % относительно контрольных величин (таблица). Уровень МНЖК, представленный олеиновой кислотой, увеличивался на 24,01 % ($p<0,05$).

В то же время наблюдалось уменьшение ПНЖК в липидах сыворотки крови. Во фракции ω-6 ПНЖК было снижено содержание арахидоновой кислоты в 2,2 раза по сравнению с контролем, в то время как концентрация линоленовой кислоты уменьшалась на 29,93 %. Что касается ω-3 ПНЖК, то в данной группе пациентов на фоне уменьшения суммарного количества кислот в 1,35 раза отмечали снижение α-линоленовой кислоты на 26,14 %, ЭПК на 27,73 % и ДГК на 13,16 % относительно данных группы контроля.

При этом у больных ИБС при средней активности липопротеинлипазы и повышенной исходной концентрации ТГ отмечали низкий уровень липолиза и сниженный коэффициент его эффективности относительно контрольных величин (рисунок), в то время как при максимальной активности липопротеинлипазы и максимальном уровне липолиза у больных железодефицитной анемией коэффициент эффективности был достоверно выше контрольных данных.

Таким образом, прослеживалась зависимость состояния липид-транспортной системы от уровня гепарина и степени активности липопротеинлипазы. Следует отметить, что на фоне гипогепаринемии и нормальной активности липропротеинлипазы содержание пула НЖК увеличивалось на 30 % за счет концентрации пальмитиной кислоты, а уровень ПНЖК уменьшался в результате падения почти в 2 раза концентрации α-линоленовой и достоверно низкого содержания ДГК и ЭПК по сравнению с лицами контрольной группы. В то же время повышение содержания НЖК и МНЖК плазменных липидов при более низких значениях ПНЖК при гипергепаринемии можно рассматривать как компенсаторный механизм в ответ на гипоксию, направленный на поддержание концентрации полиеновых жирных кислот. С одной стороны, гипоксия, которая сопровождает это патологическое состояние, оказывает самостоятельное и весьма выраженное влияние на обмен регуляторных молекул и соответственно на обмен ПНЖК, являющихся исходным материалом для их синтеза. С другой стороны, поскольку ПНЖК являются источником образования биологически активных молекул, принимающих участие в регуляции метаболических процессов, можно полагать, что нарушение их содержания оказывает непосредственное влияние и на течение самих этих процессов.



Динамика изменения липопротеилипазной активности в зависимости от уровня гепарина: активность липопротеинлипазы, ммоль/л/ч; липолиз ТГ, ммоль/л; эффективность липолиза

Мы считаем, что снижение концентрации ПНЖК может быть отражением основных патогенетических механизмов, лежащих в основе последующего усугубления патологии липидного обмена и развития атеросклероза коронарных сосудов у данных пациентов.

Выводы

Полученные результаты свидетельствуют о том, что низкая активность липопротеинлипазы при дефиците гепарина в крови приводит к увеличению пула насыщенных жирных кислот в основном за счет пальмитиновой кислоты, снижению содержания полиеновых жирных кислот и нарушению функционирования липид-транспортной системы в целом. Изменения транспорта липидов на тканевом уровне за счет депрессии системы гепарин – липопротеиинлипаза является одним из важных механизмов нарушения усвоения тканями (клетками) жирных кислот и в дальнейшем приводит к развитию дислипидемии и атеросклероза.

Перспективы дальнейших исследований: изучение состояния ферментативной активности липопротеинлипазы как одной из звеньев липид-транспортной системы при блокаде тучных клеток позволит в перспективе получить новые данные о патогенезе атеросклероза.

Литература

1. *Kovanen P.T.* Mast cells in atherogenesis: actions and reactions / P.T. Kovanen // Curr. Atheroscler. Rep. – 2009. – Vol. 11, № 3. – P. 214–219.

2. Mast cells promote atherosclerosis by releasing proinflammatory cytokines / J. Sun, G. K. Sukhova, P.J. Wolters, et al. // Nat. Med. – 2007. – Vol. 13. – P. 719–724.

3. *Арташян О.С.* Морфологические аспекты участия тучных клеток в формировании общего адаптационного синдрома / О.С. Арташян, Б.Г. Юшков, Ю. С. Храмцова // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 3, Ч. 1. – С. 22–28.

4. *Жданов В.С.* Воспалительная клеточная реакция и тучные клетки в интиме аорты и легочной артерии человека на ранних стадиях атеросклероза / В.С. Жданов, П.В. Чумаченко, И.П. Дробкова // Архив патологии. – 2006. – № 2. – С. 19–23.

5. *Yasuda T.* Update on the role of endothelial lipase in high-density lipoprotein metabolism, reverse cholesterol transport, and atherosclerosis / T. Yasuda, T. Ishida, D.J. Rader // Circ. J. – 2010. – Vol. 74. – P. 2263–2270.

6. *Кондашевская М.В.* Тучные клетки и гепарин – ключевые звенья в адаптивных и патологических процессах / М.В. Кондрашевская // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2010. – № 6. – С. 49–54.

7. Metabolic regulation of fatty acid esterification and effects of conjugated linoleic acid on glucose homeostasis in pig hepatocytes / J.A. Conde-Aguilera, M. Lachica, R. Nieto, et al. // Animal. – 2012. – Vol. 6. – P. 254–261.

8. Pathophysiological role of oxidized low-density lipoprotein in plaque instability in coronary artery disease / S. Ehara, M. Ueda, T. Naruko, et al. // J. Diabetes. – 2012. – Vol. 16. – P. 60–64.

9. *Котюжинська С.Г.* Ліпопротеїнліпазна активність ліпідтранспортної системи при гіпергепаринемії / С.Г. Котюжинська, В.Л. Васюк // Медична хімія. – 2014. – Т. 16, № 1. – С. 17–20.

10. *Котюжинская С.Г.* Характеристика липидтранспортной системы при гипогепаринемии / С.Г. Котюжинская, А.И. Гоженко // Буковинський медичний вісник. – 2014. – Т. 18, № 2. – С. 57–59.

С.Г. Котюжинська, Д.А. Уманський

РОЛЬ ГЕПАРИНУ В ПАТОЛОГІЇ ЛІПІД-ТРАНСПОРТНОЇ СИСТЕМИ

Дослідження виявили залежність стану ліпід-транспортної системи від рівня гепарину в організмі людини. Показано, що розвиток патологічних станів, пов'язаних з низькою концентрацією гепарину в крові, сприяє антиатерогенній зміні жирнокислотного профілю крові, а гіпогепаринемія – проатерогенній. Гіпогепаринемія впливає на кількісні і якісні показники роботи ліпопротеїнліпази, приводячи до зміни вмісту поліненасичених жирних кислот в плазмі крові, що є одним з основних ланок у патогенезі атеросклерозу.

Ключові слова: *гепарин, ліпопротеїнліпаза, жирні кислоти, ліпід-транспортна система.*

S.G. Kotiuzhynska, D.A. Umanskyi

THE ROLE OF HEPARIN IN THE PATHOLOGY OF LIPID TRANSPORT SYSTEM

Studies have revealed the dependence of the condition of lipid transport system from the level of heparin in the human body. It is shown that the development of pathological conditions associated with low concentrations of heparin in the blood contribute to anti-atherogenic changes of the fatty acid profile of blood, and hypoheparinemia – proatherogenic. Hypoheparinemia affect the quantitative and qualitative indicators of lipoprotein lipase activity, leading to changes in the content of polyunsaturated fatty acids in plasma, which is one of the main links in the pathogenesis of atherosclerosis.

Key words: *heparin, lipoprotein lipase, fatty acids, lipid transport system.*

Поступила 20.04.16

УДК 616-071+616.13-004.6+616.717+616-07

І.Б. Кремінська, Л.М. Заяць, М.Р. Герасимчук, Ю.В. Федорченко, Н.Ю. Водославська, М.Т. Сікомас

Івано-Франківський національний медичний університет

ПАТОГЕНЕТИЧНІ ТА МОРФОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПРИ ФІЗИЧНИХ НАВАНТАЖЕННЯХ РІЗНОЇ ІНТЕНСИВНОСТІ

Встановлено, що фізичні навантаження високої інтенсивності супроводжуються розвитком вираженої ендотеліальної дисфункції, що проявляється атерогенним пошкодженням стегнових артерій. Використання фізичних навантажень помірної інтенсивності характеризується антиатерогенними змінами сироватки крові тварин і збереженням нормальної структури стінки стегнової артерії.

Ключові слова: *фізичні навантаження, гіперхолестеринемія, ендотеліальна дисфункція, стегнова артерія.*

Рухова діяльність є невід'ємним повсякденним елементом життя кожної людини, основою активної життєдіяльності організму і його стійкості до несприятливих впливів. Відповідно, пристосування до фізичних навантажень забезпечується оптимальною взаємодією систем організму, при якій досягається динамічна відповідність між потребами організму, обумовленими даним навантаженням і надходженням до органів опорно-рухового апарату кисню і різних субстратів [1]. Структурне забезпечення адаптації до фізичних навантажень проявляється на різних ієрархічних рівнях його організації – від молекулярного до системного. Незважаючи на те, що пристосувальні можливості організму значні, разом з тим вони обмежені: за межами їх наступає стан дезадаптації, обумовлюючи розвиток деструктивних зворотних і незворотних патологічних процесів. У процесі адаптації до посиленої м'язової діяльності серцево-судинна система однією з перших адаптується до цих умов. При цьому фізичні навантаження різної інтенсивності суттєво впливають на структуру і функцію як серця, різних судин, так і на систему крові [2, 3]. Актуальність цієї проблеми обумовлена як питаннями практичного використання фізичних навантажень різної інтенсивності, так і необхідністю розуміння ключових механізмів, через які вони можуть впливати на процеси атерогенезу.

Незважаючи на велику кількість робіт, присвячених вивченню ендотеліальної дисфункції судин, багато питань до сьогоднішнього дня залишаються нез'ясованими. Зокрема, не вивченими є особливості розвитку ендотеліальної дисфункції та ушкодження інших шарів стінки такої магістральної судини, як стегнова артерія, на фоні різних фізичних навантажень.

Мета дослідження – дослідити зміни ліпідного спектра крові та глибину ушкоджень стінки стегнової артерії при фізичних навантаженнях різної інтенсивності.

Матеріал і методи. Дослідження проводили на 30 безпородних білих щурах-самцях масою 180–240 г. Фізичне навантаження високої та помірної інтенсивності (ФНВІ і ФНПІ) моделювали на 20 щурах-самцях бігом у тредбані зі швидкістю відповідно 36 і 24 м/хв упродовж 1 год, щоденно, тривалістю 2 міс згідно методики (основна група). Контрольну групу склали 10 тварин. Досліди проводили у відповідності до положень «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001). Кров для дослідження брали з черевної аорти під нембуталовим наркозом, натще. Для визначення загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) в сироватці крові викори-

© І.Б. Кремінська, Л.М. Заяць, М.Р. Герасимчук та ін., 2016

стовували набори фірми «Ольвекс Діагностикум», тригліцеридів (ТГ) та загальних ліпідів (ЗЛ) – PLIVA-Lachema a.s. ХС ЛПНЩ обчислювали за формулою Фрідвальда: ХС ЛПНЩ=ЗХС – ХС ЛПВЩ/2,2 [1], а коефіцієнт атерогенності (КА) – за формулою А.Н. Клімова: КА= (ЗХС – ХС ЛПВЩ)/ХС ЛПВЩ [4]. Макроскопічну оцінку атеросклеротичних змін стегнової артерії проводили за Г.Г. Автанділовим, мікроскопічну – на гістологічних препаратах, забарвлених гематоксилін-еозином та фуксином.

Отримані цифрові дані статистично обробили.

Результати та їх обговорення. Як показав аналіз літератури, суттєвий вплив на рівень різних фракцій ліпідів у сироватці крові та на стан ендотелію артеріальних судин мають різні види фізичних навантажень, а саме помірної чи високої інтенсивності, динамічні чи статичні [5–7].

При дослідженні впливу високої та помірної інтенсивності фізичних навантажень на рівень окремих представників ліпідів системи крові (таблиця) та на структуру стінки стегнової артерії ми відмітили, що ФНВІ негативно впливають на згадані аспекти, а ФНПІ – позитивно. Так, під впливом ФНВІ рівень загальних ліпідів у сироватці крові збільшується на 26 % (p<0,001), ЗХС – на 61 % (p<0,001), ХС ЛПНЩ – на 52 % (p<0,001), вміст ТГ зростає в 2,56 раза (p<0,001), а концентрація ХС ЛПВЩ збільшується на 141 % (p<0,001). При цьому коефіцієнт атерогенності зростає в 3,76 раза (p<0,001) у порівнянні з контрольною групою тварин.

Вміст ліпідів у сироватці крові різних груп експериментальних тварин (M±m, n=10)

Показник	Контроль	ФНВІ	ФНПІ
ЗЛ, г/л	3,88±0,13	4,90±0,02*	3,75±0,15
ЗХС, ммоль/л	1,27±0,02	2,05±0,30*	1,20±0,04
ТГ, ммоль/л	1,21±0,03	3,10±0,01*	1,24±0,04
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	1,14±0,01	1,73±0,02*	0,80±0,01*
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,29±0,02	0,70±0,08*	0,88±0,01*
КА	0,51±0,03	1,92±0,07*	0,36±0,05*

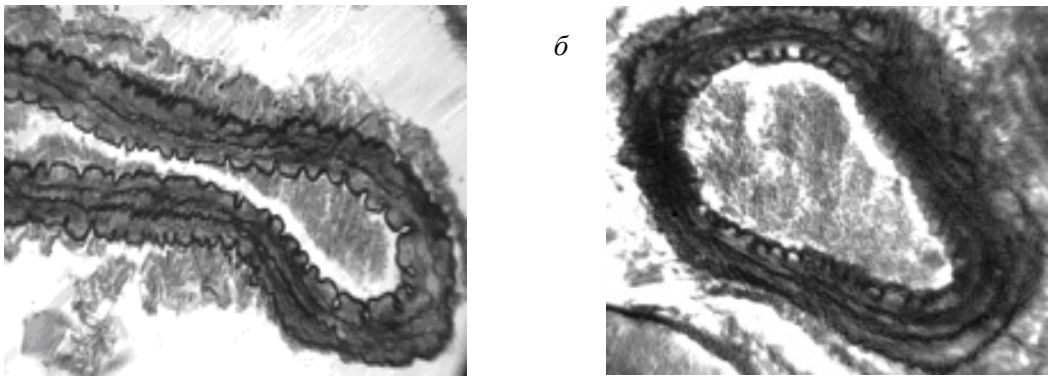
Примітка. * p<0,05, зміни вірогідні відносно контролю.

Згідно тверджень окремих дослідників [6, 7], підвищений рівень ТГ і ЗХС при ФНВІ є компенсаторною реакцією, яка направлена на енергозабезпечення скелетної мускулатури, що працює в режимі максимального напруження. Відбувається інтенсивний механізм мобілізації жирів із жирових депо та їх окиснення в скелетних м'язах. Це швидко призводить до утворення кисневого боргу і розвитку гіпоксії напруження та переходу на анаеробний шлях енергозабезпечення (анаеробний гліколіз) із розвитком метаболічного ацидозу за рахунок накопичення молочної та піровиноградної кислот. У таких умовах жирні кислоти повністю не окиснюються. В умовах метаболічного ацидозу значно знижується активність ліпопротеїнової ліпази, яка каталізує реакції гідролізу ліпопротеїдів у кровоносному руслі. Надлишок жирних кислот і ліпопротеїдів залишається в циркулюючій крові до тих пір, поки організм знову не перейде на аеробний шлях енергозабезпечення і не завершиться захоплення ліпідів у печінці.

Збільшення вмісту атерогенних ліпідів у сироватці крові призводить до ушкодження внутрішньої судинної оболонки, у тому числі й стегнової артерії, що супроводжується розвитком ендотеліальної дисфункції і значними порушеннями гемодинаміки. За результатами гістологічного дослідження, основними структурними проявами ушкодження інтими є локальні руйнування ендотелію, набряк та розшарування внутрішньої еластичної мембрани, набряк м'язової оболонки, локальні руйнування зовнішньої еластичної мембрани. Такі зміни особливо добре прослідковуються при порівнянні з нормальною будовою стінки стегнової артерії (рис. 1, *а*, *б*), що узгоджується з даними літератури [2, 7].

На відміну від ФНВІ, під впливом ФНПІ відбувається зниження в сироватці крові концентрації ЗЛ на 3,4 % , ЗХС на 6 %, ХС ЛПНЩ на 30 %, тоді як вміст ТГ і ХС ЛПВЩ зростає відповідно на 2 і 203 %. При цьому коефіцієнт атерогенності в порівнянні з контролем зменшується в 1,42 раза. Відомо, що при помірних фізичних навантаженнях задіяними є переважно червоні м'язи із повільним типом скорочення і щільною капілярною сіткою, волокна яких містять багато мітохондрій. Це забезпечує високий рівень аеробного окиснення в м'язах і надійне підтримання

а *б*



Будова стінки стегнової артерії контрольного щура (*а*) та локальне її ушкодження при ФНВІ (*б*). Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб.: 8х10

гомеостазу крові [4, 6], що передбачає оптимальні умови для транспортних процесів. У зв'язку з цим помірні фізичні навантаження мають антиатерогенні властивості і забезпечують збереження нормальної структури стінки артеріальних судин, що підтверджується гістологічними дослідженнями стегнової артерії.

Таким чином, фізичні навантаження помірної інтенсивності мають антиатерогенний характер у ліпідному спектрі сироватки крові. Це є наслідком підсилення кровотоку через капіляри м'язів та активації ендотеліальної ліпопротеїнової ліпази, що сприяє виведенню атерогенних форм ліпідів із крові та збільшенню вмісту в ній ліпопротеїдів з антиатерогенними властивостями [1, 7]. Отже, фізичні навантаження в помірному режимі рекомендовано застосовувати з метою корекції ліпідних змін системи крові.

Висновки

1. Фізичні навантаження високої інтенсивності супроводжуються вираженими змінами ліпід-транспортної системи крові, що проявляється збільшенням вмісту в сироватці крові загальних ліпідів, загального холестерину, тригліцеридів, ХС ЛПНЩ, коефіцієнта атерогенності та зменшенням концентраціі ХС ЛПВЩ.

2. Помірні фізичні навантаження, навпаки, сприяють збільшенню концентрації ХС ЛПВЩ та зменшенню рівнів загальних ліпідів, загального холестерину, тригліцеридів, ХС ЛПНЩ та коефіцієнта атерогенності.

3. Структурна перебудова стінки стегнової артерії при фізичному навантаженні високої інтенсивності характеризується руйнуванням і відшаруванням ендотеліального шару, набряком і розшаруванням внутрішньої еластичної мембрани і м'язової оболонки, тоді як при фізичному навантаженні помірної інтенвивності таких змін не спостерігається.

Перспективи подальших досліджень. Планується вивчення корелятивних взаємозв'язків між продукцією ендотелієм судин різнонаправлених за властивостями субстанцій (NO і ендотеліну-1) з дослідженням ліпідного спектра крові при гіперхолестеринемії та фізичних навантаженнях різної інтенсивності та його електронно-мікроскопічним обґрунтуванням.

Література

1. Circulating endothelial cells and von Willebrand factor as indices of endothelial damage/dysfunction in coronary artery disease: a comparison of central vs. peripheral levels and effects of coronary angioplasty / C. Boos, R.J. Jaumdally, R.J. MacFadyen, et al. / J. Thrombosis and Haemostasis. – 2007. – Vol. 5, № 3. – P. 630–632 (3).

2. Evaluation of oxidative stress in patients with hyperlipidemia / F.B. Araujo, D.S. Barbosa, C.Y. Hsin, et al. // Atherosclerosis. – 2006. – Vol. 117, № 2. – P. 61–71.

3. *Belardinelli R.* Skeletal muscle oxygenation during constant work rate exercise / R. Belardinelli, T.J. Barstow // Med. Sci Sports Exer. – 2013. – № 27. – P. 512–519.

4. *MacAuley D.* Physical activity, lipids, apolipoproteins and Lp(a) in Northern Ireland Health and Activity Survey / D. MacAuley // Sci Sports Exer. – 2009. – № 28. – P. 720–736.

5. *Абидова К.Р.* Взаимоотношения содержания ендотелина-1 и показателей липидного обмена у больных ишемической болезнью сердца / К.Р. Абидова // Експериментальна і клінічна медицина. – 2011. – № 4. – С. 69–70.

6. *Какауридзе Н.Г.* Морфофункциональные показатели гистогематического барьера при экспериментальной гиперхолестеринемии / Н.Г. Какауридзе // Лікарська справа. – 2011. – № 2. – С. 103–106.

7. NIH Consensus development panel on physical activity and vascular health. Physical activity and cardiovascular health // JAMA. – 2011. – № 276. – P. 241–246.

И.Б. Креминская, Л.М. Заяц, М.Р. Герасимчук, Ю.В. Федорченко, Н.Ю. Водославская, М.Т. Сикомас

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗКАХ РАЗНОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ

Установлено, что физические нагрузки высокой интенсивности сопровождаются развитием выраженной эндотелиальной дисфункции, что проявляется атерогенным повреждением бедренных артерий. Использование физических нагрузок умеренной интенсивности характеризуется антиатерогенными изменениями сыворотки крови животных и сохранением нормальной структуры стенки бедренной артерии.

Ключевые слова: *физические нагрузки, гиперхолестеринемия, эндотелиальная дисфункция, бедренная артерия.*

I.B. Kreminska, L.M. Zaiats, M.R. Gerasymchuk, Yu.V. Fedorchenko, N.Yu. Vodoslavska, M.T. Sikomas

PATHOGENETIC AND MORPHOLOGICAL ASPECTS OF ENDOTHELIAL DISFUNCTION AT THE PHYSICAL LOADINGS OF DIFFERENT INTENSITY

Set that the physical loadings of high intensity were accompanied development of the expressed endothelial disfunction, that shows up the atherogenic damage of femoral arteries. The use of the physical loadings of moderate intensity characterized antiatherogenic changes the serum of blood of animals and maintainance of normal structure of wall femoral artery.

Key words: *physical loading, hypercholesterolemia, endothelial disfunction, femoral artery.*

Поступила 16.03.16

612.017.11:616.12-005.8-06

Е.В. Маркелова, Н.И. Грачев, А.А. Семенихин

ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Владивосток

СОСТОЯНИЕ ГУМОРАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА, ПОДВЕРГШИХСЯ ЧРЕСКОЖНОМУ КОРОНАРНОМУ ВМЕШАТЕЛЬСТВУ

Представлены результаты исследования ФНО-α, ММП-1, ММП-9, комплекса ММП-9/ТИМП-1 у 70 больных с острым инфарктом миокарда, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам. Установлено достоверное системное увеличение уровней ФНО-α и ММП-1 в группе с рестенозом внутри стента по сравнению с группой без рестеноза. Выявлено достоверное увеличение ФНО-α, ММП-1, ММП-9 и снижение комплекса ММП-9/ТИМП-1 в группах I и II по сравнению с группой контроля.

Ключевые слова: *инфаркт миокарда, стентирование, рестеноз, ФНО, ММП.*

Атеросклероз и коронарные заболевания сердца – одно из приоритетных направлений в кардиологии вследствие высокой частоты распространенности данной патологии и высокой смертности пациентов.

Введение в клиническую практику коронарного стентирования привело к существенному пересмотру тактики ведения пациентов с ишемической болезнью сердца. На сегодняшний день коронарное стентирование является «золотым стандартом» лечения этой категории больных [1–4].

Рестеноз внутри стента (РВС) является одной из ключевых проблем интервенционной кардиологии. РВС представляет собой процесс заживления повреждённого сосуда после стентирования и связан с альтернативными изменениями эндотелия, интимы, внутренней эластической мембраны. Данный процесс по своим механизмам во многом напоминает заживление раны [5, 6].

Несмотря на значительные достижения, касающиеся совершенствования техники коронарного стентирования и послеоперационной фармакотерапии, РВС при использовании стентов без лекарственного покрытия развиваются примерно в 20 % случаев, в значительной степени обусловливая неудовлетворительные результаты вмешательства [5]. В группах пациентов высокого риска частота развития данного осложнения может достигать 30–50 %. Развитие РВС часто требует проведения повторных процедур реваскуляризации, увеличивает заболеваемость и затраты на лечение. Использование стентов с лекарственным покрытием, несмотря на заметное снижение (до 8 %) риска развития РВС, не привело к окончательному решению данной проблемы [5, 7]. В связи с этим большое значение имеет дальнейшее изучение патогенетических механизмов развития РВС и выделение факторов риска развития данного осложнения.

В настоящее время получены убедительные доказательства важной роли иммунного воспаления в развитии РВС, в связи с чем активно изучается возможность использования иммунологических маркёров в качестве предикторов возникновения данного осложнения. В ряде исследований показано, что риск возникновения РВС значительно повышен при увеличении плазменных концентраций С-реактивного белка, фактора некроза опухолей альфа (ФНО-α), трансформирующего ростового фактора бета (ТРФ-α), интерлейкинов-6 и 10 (IL-6 и IL-10) [8, 9]. С.А. Бернс и соавт. при обследовании 122 больных с острым коронарным синдромом, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству, выявили, что риск развития РВС увеличен у пациентов с высокими концентрациями IL-6 и ФНО-α в 1-е

© Е.В. Маркелова, Н.И. Грачев, А.А. Семенихин, 2016

сутки после чрескожного коронарного вмешательства [10]. Авторами не было обнаружено статистически значимых различий в концентрации других провоспалительных цитокинов между группами больных с РВС и без развития данного осложнения. В схожем исследовании на небольшой выборке (n=42) было показано, что высокая концентрация IL-6 (4,4+/-6,6 против 0,7+/-1,3 нг/мл) ассоциирована с рестенозом [11, 12]. Однако A. Segevetal не выявил прогностической значимости концентраций интерлейкина-6 и С-реактивного белка [13]. В исследовании, проведенном B. Hudzik et al. также такой связи выявлено не было [14]. Таким образом, данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Целью нашего исследования было выявление иммунологических предикторов РВС у пациентов с острым инфарктом миокарда, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству.

Материал и методы. В исследование вошли 70 пациентов с острым инфарктом миокарда, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству, обоего пола, в возрасте 45–74 лет. Выявление РВС (сужение стентированного сегмента более 50 %) через 6 месяцев выполнялось с помощью телефонных звонков, в ходе которых пациентов с рецидивом стенокардии вызывали в стационар для проведения контрольной коронарографии. Группы пациентов были сформированы следующим образом: группа I – пациенты без рестеноза (62 пациента – 88,5 %); группа II – пациенты с рестенозом (8 пациентов – 11,5 %). В группу контроля (группа III) вошли 30 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу. Забор крови производился до операции стентирования, на 1-е и 7-е сутки после операции. ФНО-α, ММП-1, ММП-9, комплекс ММП-9/ТИМП-1 в сыворотке крови определяли методом твердофазного ИФА с использованием реактивов «R&D DiagnosticsInc.», США. Результаты выражали в пг/мл или нг/мл. Для математической обработки полученных данных использовали программу StatPlus 2009 и непараметрический U-критерий Вилкоксона–Манна–Уитни. Статистически достоверными считали различия при уровне значимости p<0,05.

Результаты. Результаты проведенного исследования представлены в таблице.

Нами выявлены более высокие значения ФНО-α в группе с рестенозом по сравнению с группой с благоприятным исходом. Так, до операции концентрация данного цитокина в группе I составляла 6,64 (3,68; 13,07) пг/мл

Содержание цитокинов в сыворотке крови пациентов исследуемых групп

Показатель	Группа I (без рестеноза)	Группа II (с рестенозом)	Группа III (контроль)	Уровень значимости *p*
ФНО-α, пг/мл				
до операции	6,64 (3,68; 13,07)	8,15 (3,9; 14,34)	1,04 (0,06; 3,4)	>0,05*; 0,001**; 0,004***
1-е сутки	3,5 (2,23; 7,36)	11,86 (5,98; 27,6)	–	0,023
7-е сутки	5,68 (4,38; 12,14)	7,13 (4,16; 15,44)	–	>0,05
ММП-1, нг/мл				
до операции	2,36 (1,52; 4,23)	2,78 (1,67; 4,98)	0,56 (0,33; 0,89)	>0,05*; <0,05**; <0,05***;
1-е сутки	2,83 (2,22; 3,98)	2,99 (2,45; 4,56)	–	>0,05
7-е сутки	2,5 (1,29; 3,02)	3,18 (2,71; 4,45)	–	0,022
ММП-9, нг/мл				
до операции	519,53 (188,72)	634,22 (219,6)	274,4 (64,07)	>0,05*; 0,002**; <0,001***
1-е сутки	547,98 (143,93)	602,35 (187,33)	–	>0,05
7-е сутки	439,37 (159,06)	551,14 (163,18)	–	>0,05
ММП-9/ТИМП-1, нг/мл				
до операции	9,79 (8,89; 10,28)	10,11 (8,99; 11,26)	11,91 (9,76; 12,41)	>0,05*; 0,001**; <0,001***
1-е сутки	9,75 (8,89; 10,28)	9,98 (8,31; 10,57)	–	>0,05
7-е сутки	9,16 (8,73; 9,82)	9,18 (8,74; 9,81)	–	>0,05

Примечание. Статистическая достоверность различий между * I и II группами; ** I и III; *** II и III.

против 8,15 (3,9; 14,34) пг/мл в группе II, на 1-е сутки после операции 3,5 (2,23; 7,36) пг/мл против 11,86 (5,98; 27,6) пг/мл, на 7-е сутки 5,68 (4,38; 12,14) пг/мл и 7,13 (4,16; 15,44) пг/мл соответственно. Однако статистическая достоверность различий была достигнута только на 1-е сутки после вмешательства (p= 0,023). Также выявлено, что у пациентов групп I и II уровень ФНО-α в сыворотке крови значительно превосходил таковой в группе контроля – 1,04 (0,06; 3,4) пг/мл, p<0,05.

Сывороточный уровень ММП-1 оказался выше в группе с РВС как до операции – 2,78 (1,67; 4,98) нг/мл против 2,36 (1,52; 4,23) нг/мл, p>0,05, так и на 1-е сутки – 2,99 (2,45; 4,56) нг/мл против 2,83 (2,22; 3,98) нг/мл, p>0,05, и на 7-е сутки после стентирования – 3,18 (2,71; 4,45) нг/мл против 2,5 (1,29; 3,02) нг/мл, p=0,022. Значения ММП-1 статистически достоверно превышали таковые пациентов как группы без рестеноза, так и с рестенозом относительно контрольной группы – 0,56 (0,33; 0,89) нг/мл, p<0,05.

Концентрации ММП-9 и комплекса ММП-9/ТИМП-1 в сыворотке крови на всех этапах забора показали более высокий уровень в группе пациентов, у которых в дальнейшем развился рестеноз, по сравнению с группой благоприятного исхода, но показатели не достигали статистически значимых различий (p>0,05). Однако сывороточный уровень ММП-9 значительно превосходил таковой у пациентов группы I – 519,53 (188,72) нг/мл, p=0,002, и группы II – 634,22 (219,6) нг/мл, p<0,001, по сравнению с контрольной группой – 274,4 (64,07) нг/мл, в то время как значения комплекса ММП-9/ТИМП-1 в этих группах 9,79 (8,89; 10,28) нг/мл, p=0,001, и 10,11 (8,99; 11,26) нг/мл, p<0,001), были статистически достоверно ниже контроля – 11,91 (9,76;12,41) нг/мл.

Обсуждение результатов. Повышенная экспрессия цитокинов в группе II связана с более выраженным повреждением внутри сосуда, продолжающейся воспалительной реакцией в интиме артерии в ответ на ишемическое повреждение и имплантацию стента, что и способствовало в дальнейшем развитию рестеноза. Более агрессивное воздействие на сосудистую стенку и миокард активирует инициацию цитокинового каскада клетками, тем самым способствуя развитию гиперпролиферации интимы, что и является основным морфологическим субстратом рестеноза внутри стента. Полученные статистически достоверные данные о высокой концентрации ФНО-α в сыворотке крови у больных с высоким риском рестеноза совпадают с исследованиями других авторов [8–10]. Однако схожих результатов по изучению ММП-1 и влияния ее на прогноз пациентов с инфарктом миокарда в плане развития рестеноза внутри стента в мировой литературе нам найти не удалось, работы по анализу данной ММП носят экспериментальный характер и недостаточно изучены.

Выводы

Для разработки новых подходов к диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда необходимо дальнейшее изучение гуморальных механизмов, которые участвуют в иммунопатогенезе заболевания. Важно отметить, что гуморальные факторы могут выступать в качестве предикторов клинического исхода. Измерение концентраций цитокинов, металлопротеиназ и оценка их динамики могут служить и предикторами эффективности чрескожного коронарного вмешательства. Более детальное изучение ряда гуморальных факторов врожденного иммунитета у больных острым инфарктом миокарда может дать теоретическое обоснование новых методов терапии.

Таким образом, в связи с новыми данными по иммунопатогенезу атеросклероза и реакции миокарда на ишемию и имплантацию стента, с внедрением инновационных методов лечения больных острым инфарктом миокарда изучение новых диагностических и прогностических факторов является актуальным и объясняется высокой частотой распространенности данной патологии, частотой осложнений и смертности.

Литература

1. *Савченко А.П.* Интервенционная кардиология. Коронарная ангиография и стентирование / А.П. Савченко, О.В. Черкавская, Б.А. Руденко // Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 448 с.

2. *Kolh P.* Essential messages from the ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization / P. Kolh, W. Wijns // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2012. – Vol. 41(5). – P. 983–985.

3. Current status and outcomes of coronary revascularization 1999 to 2002: 148,396 surgical and percutaneous procedures / M.J. Mack, P.P. Brown, A.D. Kugelmass, et al. // Ann. Thorac. Surg. – 2004. – Vol. 77. – P. 761–766.

4. *Redwood S.R.* The Year in Cardiology 2012: coronary intervention / S.R. Redwood // Eur. Heart J. – 2013. – Vol. 34(5). – P. 338–344.

5. *Kim M.S.* In-stent restenosis / M.S. Kim, L.S. Dean // Cardiovasc. Ther. – 2011. – Vol. 29 (3). – P. 190–198.

6. Stent restenosis, pathophysiology and treatment options: a 2010 update / G.G. Tsigkas, V. Karantalis, G. Hahalis, et al. // Hellenic J. Cardiol. – 2011. – Vol. 52 (2). – P. 149–157.

7. *Minha S.* In-stent restenosis of drug-eluting stents / S. Minha, A.D. Pichard, R. Waksman // Future Cardiol. – 2013. – Vol. 9(5). – P. 721–731.

8. The role of interleukin-6 and transforming growth factor-beta1 in predicting restenosis within stented infarct-related artery / J. Szkodzinski, A. Blazelonis, K. Wilczek, et al. // Int. J. Immunopathol Pharmacol. – 2009. – Vol. 22 (2). – P. 493–500.

9. Plasma levels of C-reactive protein and interleukin-10 predict late coronary in-stent restenosis 6 months after elective stenting / A. Zurakowski, W. Wojakowski, T. Dzielski, et al. // Kardiol. Pol. – 2009. – Vol. 67 (6). – P. 623–630.

10. *Бернс С.А.* Причины рестеноза в стенте после интервенционного лечения пациентов с острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST / С.А. Бернс, Е.А. Шмидт, О.Л. Барбараш // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2011. – № 3. – С. 29–34.

11. Лечение рестенозов у больных ИБС после эндопротезирования коронарных артерий / Л.А. Бокерия, Б.Г. Алекян, Ю.И. Бузиашвили и др. // Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Матер. Второго российск. конгресса и Восьмого Московского междунар. курса по рентгеноэндоваскулярной хирургии врожденных и приобретенных пороков сердца, коронарной и сосудистой патологии. – 2006. – Т. 7. – № 3. – С. 47.

12. Непосредственные и отдаленные результаты у больных ИБС после эндопротезирования коронарных артерий / Л.А. Бокерия, Б.Г. Алекян, Ю.И. Бузиашвили и др. // Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева РАМН. Матер. 11-й ежегодной сессии НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН с Всероссийской конференцией молодых ученых. – 2007. – Т. 8, № 3. – С. 103.

13. Pre-procedural plasma levels of C-reactive protein and interleukin-6 do not predict late coronary angiographic restenosis after elective stenting / A. Segev, S. Kassam, C.E. Buller, et al. // Eur. Heart J. – 2004. – Vol. 25 (12). – P. 1029–1035.

14. No predictive value of serum interleukin-6 and transforming growth factor-beta1 in identifying patients with a first restenosis, recurrent restenosis or a history of restenosis / B. Hudzik, J. Szkodzinski, W. Romanowski, et al. // Eur. Cytokine Netw. – 2009. – Vol. 20 (3). – P. 135–139.

Є.В. Маркелова, Н.І. Грачев, А.А. Семенихін

СТАН ГУМОРАЛЬНИХ ФАКТОРІВ УРОДЖЕНОГО ІМУНІТЕТУ У ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ ІНФАРКТОМ МІОКАРДА, ЯКІ ЗАЗНАЛИ ЧЕРЕЗШКІРНЕ КОРОНАРНЕ ВТРУЧАННЯ

У статті представлені результати дослідження ФНО-α, ММП-1, ММП-9, комплексу ММП-9/ТІМП-1 у 70 хворих на гострий інфаркт міокарда, які зазнали черезшкірного коронарного втручання. Встановлено достовірне системне збільшення рівнів ФНП-α і ММП-1 в групі з рестенозом в середині стента в порівнянні з групою без рестеноза. Виявлено достовірне збільшення ФНП-α, ММП-1, ММП-9 і зниження комплексу ММП-9/ТІМП-1 в группах I і II в порівнянні з групою контролю.

Ключові слова: *інфаркт міокарда, стентування, рестеноз, ФНП, ММП.*

E.V. Markelova, N.I. Grachov, A.A. Semenikhin

CONDITION OF HUMORAL FACTORS OF INNATE IMMUNITY IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION UNDERGOING PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION

The article presents the results of a study of TNF-α, MMP-1, MMP-9, MMP-complex 9/TIMP-1 in 70 patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. A significant increase in systemic levels of TNF-α and MMP-1 in the group of in-stent restenosis compared with the group without restenosis. A significant increase in TNF-α, MMP-1, MMP-9 and the reduction of the complex MMP-9/TIMP-1 in the groups I and II compared to the control group.

Key words: *myocardial infarction, stenting, restenosis, TNF, MMP.*

Поступила 10.03.16

УДК 616-001.14-092.9-085

С.И. Миронченко, Т.В. Звягинцева, М.М. Мишина*

Национальный фармацевтический университет
****Харьковский национальный медицинский университет***

МЕХАНИЗМЫ УЛЬТРАФИОЛЕТ-ИНДУЦИРОВАННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ КОЖИ И ИХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ

Воздействие ультрафиолетового облучения характеризуется нарушением окислительного гомеостаза в виде активации процессов перекисного окисления липидов с накоплением первичных и вторичных продуктов и истощения ферментативного звена антиоксидантной системы (каталазы и супероксиддисмутазы) в крови. В эритемный период УФ-индуцированных повреждений кожи поддержке состояния окислительного стресса способствует усиленная продукция оксида азота (NO) с резкой активацией индуцибельной NO-синтазы и накоплением метаболитов NO. При применении исследуемых мазей наблюдается снижение (мази тиотриазолина и метилурацила) или нормализация (мази тиотриазолина и метилурацила, содержащие наночастицы серебра) основных проявлений УФ-индуцированных повреждений кожи. Включение наночастиц серебра в субстанцию тиотриазолина нивелирует повышенную чувствительность к инфекционным агентам. В условиях *in vitro* исследуемые клинические штаммы *S. aureus*, *P. aureginosa*, *H. influenzae*, *S. pyogenes*, *E. coli* проявляют высокую чувствительность к субстанции тиотриазолина с наночастицами серебра в 18.00 и в то же время остаются резистентными в 8.00 и 12.00.

Ключевые слова: *ультрафиолет-индуцированные повреждения кожи, окислительно-антиоксидантные и NO-ергические механизмы, мазь тиотриазолина, мазь метилурацила, наночастицы серебра.*

Механизмы ультрафиолет(УФ)-индуцированных повреждений кожи разнообразны, однако ведущим является патологическое влияние оксидативного стресса и иммуносупрессии [1, 2]. Окислительный стресс формируется в результате дисбаланса между состоянием антиоксидантной (АО) защиты и интенсивностью действия прооксидантных факторов. Ультрафиолетовое облучение (УФО) также индуцирует продукцию оксида азота (NO) – основного медиатора межклеточных взаимодействий, в том числе и в иммунной системе [3]. Под воздействием воспалительных цитокинов и активных форм кислорода экспрессируется индуцибельная NO-синтаза (iNOS), обеспечивающая синтез большого количества NO, способного оказывать токсическое, повреждающее действие на клетку [3]. Оксидативные процессы актуализируют проблему нитрозивного стресса при УФО.

Для изучения механизмов действия УФО использовали препараты с установленной или потенциальной антиоксидантной активностью, способные блокировать УФО-индуцированное окисление.

Поскольку УФО обладает иммуносупрессорным эффектом, желательно, чтобы препараты обладали антимикробным действием. Из данных литературы известно, что наночастицы многих металлов проявляют антибактериальное действие, из них наиболее эффективными являются наночастицы серебра [4].

Нами совместно с Международным центром электронно-лучевых технологий Института электросварки им. Е.О. Патона НАН Украины созданы новые субстанции, которые содержат тиотриазолин (обладает антиоксидантным действием), метилурацил (обладает противовоспалительным действием) и наночастицы серебра [5]. Метод получения наночастиц серебра, предложенный акад. Б.О. Мовчаном [6], заключается в электронно-лучевом испарении и конденсации веществ в вакууме. На основе субстанции совместно с ОАО «Химфармзавод «Красная

© С.И. Миронченко, Т.В. Звягинцева, М.М. Мишина, 2016

звезда» изготовлены мази тиотриазолина и метилурацила, которые содержат наночастицы серебра [7].

Целью данного исследования было изучение окислительно-антиоксидантных и NO-ергических механизмов развития УФ-индуцированных повреждений кожи и возможность их фармакологической коррекции мазями тиотриазолина и метилурацила, содержащими наночастицы серебра.

Материал и методы. Исследования проведены *in vivo* и *in vitro*. *In vivo* выполнены на морских свинках-альбиносах, разделенных на шесть групп: 1-я – интактные; 2-я – подвергшиеся локальному УФО, без лечения (контроль); 3-я – подвергшиеся локальному УФО, с применением мази метилурациловой (ОАО «Нижфарм», Россия)); 4-я – подвергшиеся локальному УФО, с применением мази тиотриазолина 2 % (ОАО «Химфармзавод «Красная звезда», г. Харьков); 5-я – подвергшиеся локальному УФО, с применением мази, содержащей метилурацил и наночастицы серебра (0,0006 %); 6-я – подвергшиеся локальному УФО, с применением мази, содержащей тиотриазолин и наночастицы серебра (0,00081 %). Данные концентрации получены в результате скрининговых исследований противовоспалительного действия мазей с разной концентрацией наночастиц серебра [5].

Эритему вызывали облучением выбритого участка кожи УФ-лучами с помощью ртутно-кварцевого облучателя (ОКН-11-М), помещенного на расстоянии 10 см от животного, в течение 2 мин. Уровень повреждающего действия оценивали по интенсивности эритемной реакции [8]. Мази наносили на поврежденный участок кожи за 1 час до и через 2 часа после облучения, а затем ежедневно, вплоть до исчезновения эритемы. В крови через 4 часа и на 3-и сутки после облучения определяли содержание суммарных метаболитов NO, нитрит-аниона, нитратов спектрофотометрическим методом [9], концентрацию iNOS [10] и продуктов ПОЛ по уровню диеновых конъюгат (ДК), ТБК-активных продуктов (ТБК-АП) и антиоксидантной системы (АОС) по активности супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы [11–14]. В коже через 2 часа, 4 часа, на 3-и и 8-е сутки после облучения определяли содержание суммарных метаболитов NO, нитрит-аниона, нитратов спектрофотометрическим методом [9].

Антибактериальные свойства субстанции тиотриазолина с разной концентрацией наночастиц серебра (1,9; 0,95; 0,45; 0,025; 0,12; 0,06; 0,024; 0,012; 0,006 мг / мл) изучали *in vitro* по стандартной методике диффузии субстанции в агар (метод лунок) на клинические и референтные штаммы бактерий *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aureginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherchia coli* в разное время суток (в 8.00, 12.00, 18.00) [15, 16].

Полученные данные обработали статистическим методом с помощью t-критерия Стьюдента [17].

Результаты и их обсуждение. Под влиянием УФО у всех морских свинок развилась эритема. На фоне лечения мазями, в большей степени при использовании мазей тиотриазолина и метилурацила с наночастицами серебра, интенсивность эритемной реакции уменьшается [8].

Несмотря на то, что УФ-лучи глубоко не проникают в ткани, они все же обладают выраженным общим действием благодаря всасыванию в кровоток биологически активных веществ и токсических продуктов, образующихся в коже. Нами получены результаты, которые совпадают с данными литературы [1, 2] о том, что воздействие УФО приводит к оксидантно-антиоксидантному дисбалансу в крови – активации ПОЛ и уменьшению активности АО-ферментов. Установлено, что в крови увеличивается концентрация ДК (через 4 часа и на 3-и сутки после облучения) и ТБК-активных продуктов (на 3-и сутки после облучения), уменьшается АО-резерв крови (активность СОД и каталазы на 3-и сутки после облучения).

Одним из механизмов стабилизации нарастания каскадной реакции ПОЛ при УФО является наращивание АО-ресурсов, что может быть достигнуто использованием антиоксидантов. Препараты (в нашем случае мазь тиотриазолина с наночастицами серебра) с наиболее выраженной АО-активностью, ограничивая перекисный каскад, приводят к значительному снижению интенсивности эритемы.

Согласно современным представлениям, существует тесная взаимосвязь между процессами свободнорадикального окисления, инициаторами которого являются активные формы кислорода (АФК), АО-системой и системой NO [18].

Нами выявлено, что однократное УФО кожи вызывает активацию iNOS в течение трех суток и интенсификацию синтеза NO, что подтверждается увеличением его метаболитов в крови (суммарных, нитрит-аниона, нитратов в течение трех суток). Особого внимания заслуживают чрезмерно высокие концентрации наиболее токсичного метаболита – нитрит-аниона [19]. В норме iNOS, как известно, не синтезируется, но под влиянием супероксида и цитокинов происходит сверхэкспрессия iNOS и синтез NO в количествах на несколько порядков выше, чем при работе cNOS [1,18]. Поэтому избыточный уровень нитрит-аниона и нитратов свидетельствует о высокой интенсивности синтеза NO ферментом iNOS. Резкое повышение активности iNOS, приводящее к накоплению метаболитов NO в крови, свидетельствует о серьезных иммунологических сдвигах, возникающих под влиянием локального УФО кожи.

Под влиянием мази тиотриазолина и метилурацила при УФО кожи уменьшаются активность iNOS и концентрация суммарных метаболитов NO, нитратов и нитрит-аниона в крови на 3-и сутки.

NO играет важную роль в коже, регулируя многие физиологические процессы в ней. Повышение активности iNOS при различных патологических процессах обусловливает продукцию высоких концентраций NO, которые индуцируют ПОЛ, снижают АО-потенциал клеток, повреждают цепь ДНК [20].

Действительно, на протяжении всего эксперимента определяется повышение содержания суммарных метаболитов NO в коже. Так, через 2 часа после облучения наблюдается их увеличение в 1,7 раза, через 4 часа – в 1,8 раза по сравнению с интактными животными. Максимальное увеличение концентрации суммарных метаболитов NO отмечается на 3-и сутки после облучения: в 2,3 раза относительно интактных морских свинок и в 1,3 раза по сравнению с предыдущими сроками. В дальнейшем наблюдается их снижение, однако на 8-е сутки данный показатель остается выше нормы в 1,9 раза.

Уровень нитратов в коже также повышается. Так, через 2 и 4 часа после облучения уровень нитратов увеличивается в 1,7 и 1,8 раза соответственно по отношению к интактной группе. В дальнейшем — на 3-и сутки после облучения – уровень данного метаболита еще больше увеличивается (в 2,3 раза) относительно показателей интактных морских свинок. В последующем сроке (на 8-е сутки) отмечается тенденция к снижению содержания нитратов относительно предыдущего срока, однако их уровень остается высоким, превышая норму в 1,9 раза.

Выявлено увеличение продукции нитрит-аниона в коже животных на протяжении всего периода исследования. Так, содержание данного метаболита в коже повышается в 1,5 раза (через 2 и 4 часа после облучения) и 2,1 раза (на 3-и сутки) относительно интактной группы. По мере снижения интенсивности эритемы уровень нитрит-аниона имеет тенденцию к уменьшению, однако на 8-е сутки сохраняется высоким (в 1,8 раза) по сравнению с таковыми у интактных животных. Полученные данные свидетельствуют о значительном накоплении в коже концентрации всех метаболитов NO в условиях УФ-индуцированного стресса.

Использование в этих условиях препаратов, которые обусловливают, очевидно, торможение активности iNOS, выявилось достаточно эффективным. Так, при применении мази метилурациловой отмечается снижение метаболитов NO на 3-и сутки после облучения с нормализацией этих показателей к 8-м суткам. Использование мази метилурациловой с наночастицами серебра при УФО предупреждает возрастание концентрации всех метаболитов NO в коже. При этом величина исследуемых показателей на протяжении всего периода наблюдения не отличается от таковой в коже интактных морских свинок.

Следующим этапом исследования было изучение антибактериальной активности нанокомпозиции, содержащей тиотриазолин и наночастицы серебра, в зависимости от концентрации на клинические и референтные штаммы грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Исследования проводили в разное время суток, поскольку известно, что биоритмологический подход к изучению биологических свойств микроорганизмов позволяет выявить варьирование признака в течение суток, отражает адаптацию возбудителя к меняющимся условиям существования, в том числе антибиотикочувствительность [21].

Выявлено антибактериальное действие субстанции тиотриазолина, содержащий наночастицы серебра, на клинические штаммы *S. aureus*, *P. aureginosa*, *H. influenzae*, *S. pyogenes*, *E. coli*. Исследуемые клинические

штаммы проявляют высокую чувствительность к субстанции тиотриазолина с наночастицами серебра в 18.00 и были резистентны в 8.00 и 12.00 в то время, когда в данном стационаре проводятся антимикробная терапия и антисептические мероприятия, что выражается модификационной (адаптационной) изменчивостью тестируемых клинических штаммов по сравнению с референтными штаммами, проявляющими высокую чувствительность к субстанции тиотриазолина с наночастицами серебра, во всех концентрациях независимо от времени суток. Субстанция тиотриазолина с наночастицами серебра независимо от концентрации проявляет высокую активность в отношении *S. aureus* и *P. aureginosa*. Выявлена наиболее эффективная концентрация субстанции тиотриазолина с наночастцами серебра, которая характеризуется широким спектром антимикробного действия – 0,95 мг/мл.

Используя лекарственные средства как инструмент исследования механизмов действия УФО, мы не только получаем доказательную базу эффективности фармакологической коррекции, но и расширяем представление о патогенезе УФ-индуцированных повреждений кожи.

Выводы

1. Развитие ультрафиолетовой эритемы характеризуется нарушением окислительного гомеостаза в виде активации процессов ПОЛ с накоплением первичных и вторичных продуктов и истощения ферментативного звена антиоксидантной системы (каталазы и супероксиддисмутазы) в крови.

2. В эритемный период УФ-индуцированных повреждений кожи поддержке состояния окислительного стресса способствует усиленная продукция NO с резкой активацией iNOS и накоплением метаболитов NO, что свидетельствует об иммуносупрессии.

3. Включение наночастиц серебра в субстанцию тиотриазолниа нивелирует повышенную чувствительность к инфекционным агентам.

4. Исследуемые клинические штаммы бактерий проявляют высокую чувствительность к субстанции тиотриазолина с наночастицами серебра в 18.00 и в тоже время остаются резистентными в 8.00 и 12.00.

Использование лекарственных средств с антиоксидантной и iNOS-блокирующей активностью открывает широкие возможности профилактики и коррекции УФ-индуцированных повреждений.

Литература

1. *Janovska J.* Sun induced skin damage and immunesuppression / J. Janovska, J. Voicehovska, L. Kasparane // Romania J. Clinical and experimental dermatology. – 2015. – May. – P. 84–90.

2. Photoprotective effect of Tea and its extracts against ultraviolet radiation-induced skin disorders / Na-Na Li, Li Deng, Li-Ping Xiang, Yue-Rong Liang // Topical J. Pharmaceutical Research. – 2014. – № 13 (3). – P. 475–483.

3. *Opländer C.* The role of photolabile dermal nitric oxide derivates in ultraviolet radiation (UVR)-induced cell death / C. Opländer, C.V. Suschek // Intern. J. Molecular Sciences. – 2013. – № 14. – P. 191–204.

4. Silver nanoparticles as potential antibacterial agent / G. Franci, A. Falanga, S. Galdiero et al. // Molecules. – 2015. – № 20. – P. 8856–8874.

5. Пат. 77777 Україна, МПК A61K 9/06 (2006.01) A61K 33/38 (2006.01) A61P 29/00. Спосіб підвищення протизапальної активності фармацевтичних засобів у м'якій лікарській формі / Лісовий В. М., Звягінцева Т. В., Трутаєв І. В., Миронченко С. І.; заявник та власник Трутаєв І. В. – № u201210159 ; заявл. 27.08.2012 ; опубл. 25.02.2013. Бюл. № 4/2013.

6. *Мовчан Б.А.* Электронно-лучевая гибридная нанотехнология осаждения неорганических материалов в вакууме / Б.А. Мовчан // Актуальные проблемы современного материаловедения. – 2008. – Т. 1. – С. 227–247.

7. Пат. 77770 Україна, МПК A61K 9/06 (2006.01) A61K 33/38 (2006.01) A61P 29/00 Фармацевтичний засіб з протизапальною активністю, виконаний у м'якій лікарській формі / Лісовий В.М., Звягінцева Т.В., Трутаєв І.В., Миронченко С.І.; заявник та власник Трутаєв І.В. – № u201210131 ; заявл. 23.08.2012 ; опубл. 25.02.2013. Бюл. № 4/2013.

8. *Миронченко С.И.* Нарушения метаболизма оксида азота при ультрафиолет-индуцированных повреждениях кожи морских свинок и их фармакологическая коррекция / С.И. Ми-

ронченко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2015. – Т. 15. – № 3 (51), Ч. 1. – С. 199–204.

9. *Метельская В.А.* Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота / В.А. Метельская, Н.Г. Гуманова // Клин. лаб. диагностика. – 2005. – № 6. – С 15–18.

10. Вплив ентеросорбентів на активність NO-синтази у клітинах щурів за умов введення афлатоксину В1 / Х.М. Головчак, І.В. Панчук, Г.Л. Антоняк, О.Є. Возна // Біологія тварин. – 2014. – Т. 16, № 1. – С. 55–62.

11. *Скорняков В.И.* Продукты перекисного окисления липидов в спинномозговой жидкости у больных с черепно-мозговой травмой / В.И. Скорняков, Л.А. Кожемякин, В.В. Смирнов // Лаб. дело. – 1988. – № 8. – С. 14–16.

12. *Карпищенко А.И.* Медицинская лабораторная диагностика (программы и алгоритмы) / А.И. Карпищенко // Спектрофотометрическое определение продуктов перекисного окисления липидов. – С.-Петербург: Интермедика. – 1997. – С. 48–52.

13. *Костюк В.А.* Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина / В.А. Костюк, А.И. Потапович, Ж.В. Ковалева // Вопр. мед. химии. – 1990. – № 2. – С. 88–91.

14. *Барабой В.А.* Методические особенности исследования перекисного окисления и радиация / В.А. Барабой, В.Э. Орел, И.М. Карнаух. – К.: Наук. думка. – 1991. – С. 52–75.

15. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений. Приказ Минздрава СССР от 22.04.1985 г. № 535. – Москва, 1985. – 65 с.

16. Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів». Наказ МОЗ України від 05.04.07 № 167. – К., 2007. – 63 с.

17. *Гланц С.* Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М. : Практика, 1998. – 459 с.

18. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Меньщикова, В.З. Ланкин, Н.К. Зенков и др. – М.: Слово, 2006.– 556 с.

19. *Звягинцева Т.В.* Метаболиты оксида азота при ультрафиолет-индуцированных повреждениях кожи морских свинок / Т.В. Звягинцева, С.И. Миронченко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2014. – Т. 14, № 3 (47). – С. 231–234.

20. *Смирнова И.Ю.* Роль оксида азота в развитии заболеваний кожи / И.Ю. Смирнова, Л.М. Огородова, И.А. Деев // Вопросы современной педиатрии. – 2009. – Т. 8, № 4. – С. 90–94.

21. Биоритмы биологических свойств Staphylococcus aureus как фактор адаптации при госпитальной инфекции / Т.Х. Тимохина, В.В. Варницына, Я.И. Паромова и др. // Мед. наука и образование Урала. – 2009. – № 2/62. – С. 100–101.

С.І. Миронченко, Т.В. Звягінцева, М.М. Мішина

МЕХАНІЗМИ УЛЬТРАФІОЛЕТ-ІНДУКОВАНИХ УШКОДЖЕНЬ ШКІРИ ТА ЇХ ФАРМАКОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ

Вплив ультрафіолетового опромінення характеризується порушенням окисного гомеостазу у вигляді активації процесів перекисного окислення ліпідів з накопиченням первинних і вторинних продуктів та виснаження ферментативної ланки антиоксидантної системи (каталази і супероксиддисмутази) в крові. В еритемний період УФ-індукованих ушкоджень шкіри підтримці стану окисного стресу сприяє посилена продукція оксиду азоту (NO) з різкою активацією індуцибельної NO-синтази і накопиченням метаболітів NO. При застосуванні досліджуваних мазей спостерігається зниження(мазі тіотриазоліну і метилурацилу) або нормалізація (мазі тіотриазоліну і метилурацилу з наночастками срібла) основних проявів УФ-індукованих ушкоджень шкіри. Включення наночасток срібла в субстанцію тіотриазоліну нівелює підвищену чутливість до інфекційних агентів. В умовах *in vitro* досліджувані клінічні штами *S. aureus*, *P. aureginosa*, *H. influenzae*, *S. pyogenes*, *E. coli* проявляють високу чутливість до субстанції тіотриазоліну з наночастками срібла о 18.00 і в той же час залишаються резистентними о 8.00 і 12.00.

Ключові слова: *ультрафіолет-індуковані ушкодження шкіри, окислювально-антиоксидантні і NO-ергічні механізми, мазь тіотриазоліну, мазь метилурацилу, наночастки срібла.*

S.I. Myronchenko, T.V. Zvyagintseva, M.M. Mishina

MECHANISMS OF ULTRAVIOLET-INDUCED SKIN DAMAGES AND ITS PHARMACOLOGICAL CORRECTION

Exposure to ultraviolet radiation is characterized by impaired oxidative homeostasis in the form of activation of lipid peroxidation with accumulation of primary and secondary products and depletion of enzymatic link of antioxidant system (catalase and superoxide dismutase) in blood. In erythematous period of UV-induced skin damage oxidative stress is promoted by the enhanced production of nitric oxide (NO) with a sharp activation of inducible NO-synthase and accumulation of NO metabolites. Administration of the ointments under investigation was found to contribute to a reduction (thiotriazoline and methyluracil ointments) or normalization (thiotriazoline and methyluracil ointments containing silver nanoparticles) of the main manifestations of UV-induced skin damage. The inclusion of silver nanoparticles in thiotriazoline compound eliminates increased sensitivity to infectious agents. In vitro studies showed that clinical strains of S. aureus, P. aureginosa, H. influenzae, S.pyogenes, E. coli exhibit high sensitivity to thiotriazoline compound with silver nanoparticles in 18.00 and at the same time remain resistant at 8.00 and 12.00.

Key words: *UV-induced skin damages, oxidation-antioxidant and NO-ergic mechanisms, tiothriazoline ointment, methyluracil ointment, silver nanoparticles.*

Поступила 24.05.16

УДК 616.61-092.9-001.17

Л.Г. Нетюхайло, Я.О. Басараб

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

ДІЯ ЛІПІНУ НА ФЕРМЕНТАТИВНУ ЛАНКУ АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ НИРОК ЩУРІВ ПРИ ОПІКОВІЙ ХВОРОБІ

В експерименті на щурах встановлено, що змодельована опікова хвороба призводить до патологічних змін в тканинах нирок, а саме до зниження активності ферментних антиоксидантних систем. Найнижчі показники активності каталази та СОД відмічалися на 7-му та 14-ту добу опікової хвороби, що відповідає стадіям ранньої та пізньої токсемії. Застосування ліпіну має позитивний коригуючий вплив на пригнічення антиоксидантних систем, підвищується активність ферментів антиоксидантної системи порівняно з тваринами, яким моделювали опікову хворобу без корекції.

Ключові слова: *нирки, експериментальна опікова хвороба, ліпін.*

Проблема опіків в Україні, особливо в теперішній час, набула актуального значення. Більшість опіків супроводжуються розвитком опікової хвороби [1–6]. При опіковій травмі спостерігається розвиток синдрому поліорганної недостатності, який супроводжується порушенням функціонування усіх органів [7–19]. Проте вплив даної патології на видільну систему, зокрема нирки, досліджений недостатньо. Пошкодження ниркової тканини при даній патології значно погіршує прогноз [20–22], тому важливо знайти шляхи корекції таких змін.

Мета дослідження – вивчити дію ліпіну на ферментативну ланку антиоксидантної системи нирок щурів при опіковій хворобі.

Матеріал і методи. На 112 статевозрілих білих щурах-самцях масою 170–220 г змодельована опікова хвороба за методом Довганського [23]. Для цього занурювали задні кінцівки експериментальних тварин у гарячу воду (t=70–75 °С) під легким ефірним наркозом на 7 с. Розмір ділянки пошкодження визначали в залежності від площі шкіряного покриву, яка в середньому становила 12–15 % поверхні тіла тварини. Площу ураження розраховували за допомогою спеціальної таблиці Н.І. Кочетигова [11]. В таких умовах утворюється опік ІІІА-Б ступеня [8, 24–30], що, відповідно до сучасних уявлень, є стандартною моделлю розвитку експериментальної опікової хвороби [8, 24]. Евтаназію щурів проводили під ефірним наркозом на 1-шу, 7-му, 14-ту, 21-шу, 28-му добу, що відповідає стадіям розвитку опікового шоку, ранньої та пізньої токсемії та септикотоксемії. Одночасно забирали матеріал від інтактних щурів.

В тканинах нирок щурів в умовах експериментальної опікової хвороби визначали активність супероксиддисмутази (СОД) [31] і каталази [10] в докладній динаміці. Для корекції патологічних змін в тканинах нирок за умов опікової хвороби було використано препарат Ліпін – ліофілізований яєчний фосфатидилхолін, що випускається підприємством «Біолек», м. Харків. У воді й кристалоїдних розчинах ліпін добре переходить у суспензію з утворенням ліпосом. Клінічне застосування ліпіну при захворюваннях, які супроводжуються гіпоксією і активацією перекисного окиснення ліпідів, дозволено Державним фармакологічним центром МОЗ України. Експериментальним і контрольним тваринам вводили ліпін (50 мг/кг) внутрішньоочеревинно відразу після моделювання опікової хвороби.

Результати та їх обговорення. При введенні ліпіну в дозі 50 мг/кг внутрішньоочеревинно протягом 28 діб інтактним щурам не спостерігалось суттєвих змін вмісту СОД і каталази в нирках щурів (табл. 1).

Активність каталази в тканинах нирок щурів знижувалася порівняно з контролем у 1,77 раза ($p<0,05$) на 1-шу добу експериментальної опікової хвороби, на 7-му добу вона

© Л.Г. Нетюхайло, Я.О. Басараб, 2016

Таблиця 1. Активність каталази і СОД в тканинах нирок інтактних щурів при введенні ліпіну, (M±m) кмоль/(хв·мг) протеїну (n=7)

Група тварин, яким вводили ліпін на добу	Активність каталази	Активність СОД
Контрольна	6,57±0,11	2,74±0,16
1-шу добу	6,69±0,13	2,76±0,13
7-му	6,71±0,09	2,81±0,11
14-ту	6,74±0,12	2,84±0,12
21-шу	6,78±0,11	2,83±0,08
28-му	6,85±0,08	2,87±0,17

перевищувала контрольні показники в 1,99 раза (p<0,05), на 14-ту добу – в 2,35 раза (p<0,05), на 21-шу добу – в 1,91 раза (p<0,05), на 28-му добу – в 1,68 раза (p<0,05), табл. 2.

Активність СОД у тканинах нирок щурів падала у порівняні з контролем у 1,45 раза (p<0,05) на 1-шу добу експериментальної опікової хвороби, на 7-му добу вона перевищувала контрольні показники у 2,15 раза (p<0,05), на 14-ту добу – в 2,32 раза (p<0,05), на 21-шу добу – в 1,98 раза (p<0,05), на 28-му добу – в 1,69 раза (p<0,05), що свідчить про виснаження ферментативної ланки антиоксидантної системи. Найнижчі показники активності каталази та СОД відмічалися на 7-му та 14-ту добу опікової хвороби, що відповідає стадіям ранньої та пізньої токсемії (табл. 2).

Отже, опікова хвороба призводить до патологічних змін в тканинах нирок, а саме до зниження активності ферментативних антиоксидантних систем.

Активність каталази в тканинах нирок щурів при експериментальній опіковій хворобі та її корекції ліпіном знизилась у порівнянні з контролем у 1,49 раза (p<0,05) на 1-шу добу, на 7-му добу вона була вище за контрольні показники в 1,35 раза (p<0,05), на 14-ту добу в 1,23 раза (p<0,05), на 21-шу добу в 1,13 раза, на 28-му добу в 1,06 раза (табл. 2).

Активність СОД у тканинах нирок щурів при експериментальній опіковій хворобі та її корекції ліпіном знизилась у порівняні з контролем у 1,28 раза (p<0,05) на 1-шу добу, на 7-му добу вона була вище за контрольні показники в 1,45 раза (p<0,05), на 14-ту добу в 1,33 раза (p<0,05), на 21-шу добу в 1,25 раза (p<0,05), на 28-му добу в 1,1 раза (табл. 2).

Таким чином, введення ліпіну призводить до активації ферментативної ланки антиоксидантної системи.

Важливим показником ефективності ферментативної ланки антиоксидантної системи є збалансованість активності СОД і каталази [25, 32–35]. Відомо, що ці ферменти визначають стійкість клітин до дії вільних радикалів [25, 32–35]. Пригнічення активності одного з ферментів антиоксидантної системи може призвести до надлишкового накопичення вільних радикалів і загибелі клітини.

Таблиця 2. Активність каталази і СОД в тканинах нирок щурів при експериментальній опіковій хворобі за умов корекції ліпіном, (M±m) кмоль/(хв·мг) протеїну (n=7)

Група тварин з опіковою хворобою	Активність каталази	Активність СОД
Контрольна	6,57±0,11	2,74±0,16
ЕОХ		
1-ша доба	3,71±0,08*	1,89±0,13*
7-ма	3,29±0,09*	1,27±0,17*
14-та	2,79±0,11*	1,18±0,19*
21-ша	3,44±0,06*	1,38±0,15*
28-ма	3,91±0,05*	1,62±0,18*
ЕОХ+ліпін		
1-ша доба	4,39±0,12*#	2,13±0,13*#
7-ма	4,86±0,14*#	1,89±0,14*#
14-та	5,31±0,11*#	2,05±0,17*#
21-ша	5,79±0,15*#	2,18±0,12*#
28-ма	6,17±0,12#	2,49±0,18#

Примітка. p<0,05 *порівняно з контролем; # порівняно з відповідною групою ЕОХ без лікування.

Ці ферменти відіграють важливу роль у знешкодженні вільних радикалів: СОД відповідає за детоксикацію супероксидного радикала, а каталаза забезпечує руйнацію перекису водню, що при цьому утворюється. Наявність у клітині перекису водню в присутності перехідних металів, таких як мідь і залізо, призводить до утворення гідроксильних радикалів, що є набагато сильнішими окисниками, ніж власне перекис водню.

Крім того, перекис водню, на відміну від супероксиду, вільно проходить крізь клітинну мембрану, збільшуючи цим ушкоджуючий вплив вільнорадикального окиснення [33–36]. Перекис водню є вторинним месенджером в клітині, тому каталаза є не тільки ферментом антиоксидантного захисту, але й фактором впливу на передачу сигналу в клітині [33–36].

Фосфатидилхолінові ліпосоми проявляють антигіпоксичну, антиоксидантну та мембранопротекторну дію при патологічних процесах, у яких провідними ушкоджувальними механізмами є тканинна гіпоксія й активація процесів вільнорадикального окиснення, що викликають порушення структури і функції клітинних мембран.

Ліпін має антигіпоксичну, антиоксидантну, дезінтоксикаційну, протизапальну, гепатопротективну дію [14, 37, 38]. Застосування фосфоліпідів у вигляді ліпосом дозволяє покращити кисневе постачання тканин, знизити ступінь тканинної гіпоксії та супутнього метаболічного ацидозу, зменшити гіпоксичне пошкодження нирок і інших органів.

Результати доклінічного вивчення ліпіну показали, що введення його тваринам з експериментальною опіковою хворобою супроводжується зростанням у тканинах нирок активності ферментів антиоксидантного захисту організму.

Таким чином, у щурів, які отримували ліпін, відбувалась активація ферментативної ланки антиоксидантного захисту, і показники швидше нормалізувались.

Перспективами досліджень у даному напрямку є подальше вивчення неферментативної ланки антиоксидантної системи нирок в різні стадії опікової хвороби на тлі застосування ліпіну.

Література

1. *Агаева Р.К.* Свободнорадикальное окисление в тканях тонкой кишки, лёгких и печени при ожоговом шоке / Р.К. Агаева, И.А. Фастова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2009. – № 2. – С. 113–115.

2. Особенности реагирования структурно-метаболических параметров лимфоцитов детей на тяжелый ожоговый шок / С.А. Артемьев, В.В. Ломиворотов, Н.И. Камзалакова, Г.В. Булыгин // Иммунология. – 2009. – Т. 30, № 1. – С. 62–63.

3. Вплив термічного ушкодження на реактивність нейроендокринної системи / Е.Ф. Баринов, Е.Я. Фісталь, О.Е. Баринов та ін. // Фізіологічний журнал. – 2002. – Т. 48, № 4. – С. 43–46.

4. *Вазина И.Р.* Летальность и причины смерти обожженных / И.Р. Вазина, С.Н. Бугров // Российский медицинский журнал. – 2009. – № 3. – С. 14–17.

5. *Дужий І.Д.* Опіки: навчальний посібник / І.Д. Дужий, В.В. Мадяр, В.П. Шевченко. – Суми, 2007. – 102 с.

6. *Повстяной Н.Е.* Состояние помощи больным с ожогами и их последствиями в Украине / Н.Е. Повстяной // Международн. мед. журнал. – 2003. – Т. 9, № 2. – С. 97–101.

7. *Ермолов А.С.* Синдром полиорганной недостаточности у обожженных: проблемы диагностики, профилактики и лечения / А.С. Ермолов, С.В. Смирнов, Л.И. Герасимова // Комбустиология. – 2000. – № 3. – С. 1–8.

8. *Клименко М.О.* Опікова септикотоксемія / М.О. Клименко, Л.Г. Нетюхайло, А.Г. Костенко // Експериментальна і клінічна медицина. – 2008. – № 2. – С. 4–7.

9. *Коган Б.Й.* Макрометричні параметри деяких внутрішніх органів щурів при опіковій травмі шкіри / Б.Й. Коган, І.В. Гунас, І.Д. Кухар // Вісник морфології. – 1997. – Т. 3, № 2. – С. 79–80.

10. *Королюк М.А.* Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.

11. *Кочетыгов Н.И.* Ожоговая болезнь : Монография / Н.И. Кочетыгов. – Л.: Медицина, 1973. – 244 с.

12. *Кузин М.И.* Ожоговая болезнь: Монография / М.И. Кузин, В.К. Сологуб, В.В. Юденич. – М.: Медицина, 1982. – 160 с.

13. *Попов Д.О.* Патофізіологічні механізми зрушення стрес-реалізуючих процесів за умов термічних уражень : автореф. дис. … канд. мед. наук : 14.03.04 / Д.О. Попов. – Одеса, 2002. – 17 с.

14. *Сухомлин Т.А.* Біохімічні зміни в тканинах легень за умов експериментальної опікової хвороби та їх корекція ліпідом: автореф. дис.. канд. мед. наук: 14.03.04. – Вінниця, 2015. – 19 с.

15. *Сухомлин Т.А.* Стан антиоксидантної системи в легенях щурів при опіковій хворобі та його корекція препаратом «Ліпін» / Т.А. Сухомлин, Л.Г. Нетюхайло // Матеріали XI Українського біохімічного конгресу / Ukrainian biochemical J. – 2014. – Vol. 86, № 5. – С. 140–141.

16. *Фісталь Е.Я.* Профілактика синдрому поліорганної недостатності при тяжких опіках у дітей / Е.Я. Фисталь, Г.Є. Самойленко, В.М. Носенко // Українській журнал екстремальної медицини ім. Г.О. Можаєва. – 2004. – № 1. – С. 51–54.

17. Комбустіологія / Е.Я. Фісталь, Г.П. Козинець, Г.Є. Самойленко та ін. – К.: Інтерлінк, 2004. – 184 с.

18. *Boehm J.* Putative role of TNF-alpha, interleukin-8 and ICAM-1 as indicators of an early inflammatory reaction after burn: a morphological and immunohistochemical study of lung tissue of fire victims / J. Boehm, K. Fischer, M. Bohnert // J. Clin. Pathol. – 2010. – Vol. 63, № 11. – P. 967–971.

19. *Demling R.* The lung inflammatory response to thermal injury: relationship between physiologic and histologic changes / R. Demling, C. LaLonde, Y.P. Liu // Surgery. – 1989. – Vol. 106. – P. 52–59.

20. *Матвеенко А.В.* Прогнозирование исхода термических ожогов / А.В. Матвеенко // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2009. – Т. 168, № 6. – С. 101–104.

21. Активность антиоксидантных ферментов в ране при глубоких ожогах / Е.В. Михальчик, Ю.А. Питерская, В.А. Липатова и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2009. – Т. 147, № 6. – С. 696–699.

22. *Парамонов Б.А.* Ожоги: Руководство для врачей / Б.А. Парамонов, Я.О. Порембский, В.Г. Яблонский. – СПб.: СпецЛит, 2000. – 480 с.

23. *Довганский А.П.* Материалы к патогенезу ожоговой болезни : автореф. дис. на соискание уч. ст. докт. мед. наук: спец. 14765 «Патологическая физиология» / А.П. Довганский. – Кишинев, 1971. – 32 с.

24. *Нетюхайло Л.Г.* Механізми опікової хвороби та обґрунтування застосування препарату «Кріохор» для її лікування : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. мед. наук : спец. 14.03.04 «Патологічна фізіологія» / Л.Г. Нетюхайло. – Харків, 2007. – 34 с.

25. *Нетюхайло Л.Г.* Патогенез опікової хвороби; В 2 ч. / Л.Г. Нетюхайло, С.В. Харченко, А.Г. Костенко // Світ медицини та біології. – 2011. – № 1. – С. 127–131, 131–135.

26. *Нетюхайло Л.Г.* Патогенетичні механізми ушкодження легень при опіковій хворобі / Нетюхайло Л.Г., Сухомлин Т.А. // Світ медицини та біології. – 2011. – № 2. – С. 184–189.

27. *Нетюхайло Л.Г.* Стан вільнорадикальних процесів, системи антиоксидантного захисту та протеолізу в легенях щурів при експериментальній опіковій хворобі / Л.Г. Нетюхайло, Т.А. Сухомлин // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2012. – Т. 7, № 1. – С. 80–83.

28. Состояние антиоксидантной системы внутренних органов крыс при ожоговой болезни / Л.Г Нетюхайло, Т.А. Сухомлин, Я.А. Басараб и др. // Бюллетень сибирской медицины. – 2014. – Т. 13, № 3. – С. 51–55.

29. *Нетюхайло Л.Г.* Стан антиоксидантної системи в тканинах легень щурів при опіковій хворобі та їх корекція препаратом «Ліпін» / Л.Г. Нетюхайло, Т.А. Сухомлин // Матер. наук.-практ. конф. «Сучасні проблеми біологічної хімії» / Український біофармацевтичний журнал. – 2013. – № 4 (27). – С. 29.

30. *Ославська Т.М.* Стан прооксидантно-антиоксидантних процесів головного мозку і еритроцитів та їх значення у патогенезі опікової травми : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.04 / Т.М. Ославська. – Одеса, 2002. – 16 с.

31. Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині / Л.В. Беркало, О.В. Бобович, Н.О. Боброва та ін.; під ред. І.П. Кайдашева. – Полтава: Полімет, 2003. – 320 с.

32. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Меньщикова, В.З. Ланкин, Н.К. Зенков и др. – М.: Фирма «Слово», 2006. – 556 с.

33. *Armstrong D.* Oxidative stress biomarkers and antioxidant protocols / D. Armstrong. – Totowa, New Jersey: Humana Press Inc., 2002. – 186 p.

34. *Demling R.* Relationship of burn-induced lung lipid peroxidation on the degree of injury after smoke inhalation and a body burn / R. Demling, L. Picard, C. Campbell // Crit Care Med. – 1993. – Vol. 21. – P. 1935–1943.

35. Indices of antioxidant status in rats subjected to wood smoke inhalation and/or thermal injury / M.A. Dubick, S.C. Carden, B.S. Jordan, et al. // Toxicology. – 2002. – Vol. 176, № 1–2. – P. 145–157.

36. *Клименко М.О.* Неферментативна ланка антиоксидантної системи в різні стадії експериментальної опікової хвороби при використанні препарату «Кріохор» / М.О. Клименко, Н.П. Субота, Л.Г. Нетюхайло // Експериментальна і клінічна медицина. – 2006. – № 1. – С. 13–17.

37. *Лимарев В.А.* Влияние фосфатидилхолиновых липосом (Липина) на липополисахарид-индуцированную лимфоидную (лейкоцитарную) регуляцию синтеза цитокинов клетками эпителия бронхов у больных с сочетанным течением ХОЗЛ и анемического синдрома у лиц, перенесших туберкулез легких / В.А. Лимарев, М.Н. Гришин // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 14, № 1 (53). – С. 92–96.

38. *Netyukhaylo L.G.* Experimental treatment of oxidative stress in the lung tissues by «lipin» at burn disease / L.G. Netyukhaylo, T.A. Sukhomlyn // 7th Lviv-Lublin conference of experimental and clinical biochemistry. – Lviv, 2013. – P. 121.

Л.Г.Нетюхайло, Я.О.Басараб

ДЕЙСТВИЕ ЛИПИНА НА ФЕРМЕНТАТИВНОЕ ЗВЕНО АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ПОЧЕК КРЫС ПРИ ОЖОГОВОЙ БОЛЕЗНИ

В эксперименте на крысах установлено, что смоделированная ожоговая болезнь приводит к патологическим изменениям в тканях почек, а именно к снижению активности ферментных антиоксидантных систем. Самые низкие показатели активности каталазы и СОД отмечались на 7-е и 14-е сутки ожоговой болезни, которая отвечает стадиям ранней и поздней токсемии. Применение липина имеет положительное корригирующее влияние на угнетение антиоксидантных систем, повышается активность ферментов антиоксидантной системы в сравнении с животными, которым моделировали ожоговую болезнь без коррекции.

Ключевые слова: *почки, экспериментальная ожоговая болезнь, липин.*

L.G. Netyuhaylo, Ya.O. Basarab

EFFECT OF LIPIN ON ENZYMATIC LINK OF ANTIOXIDANT SYSTEM IN KIDNEY OF RATS AT BURN DISEASE

This study has demonstrated that modelled burn disease results in pathological changes in kidney tissues, and in particularly to the decrease in activity of antioxidant enzyme systems. The lowest rates of catalase and SOD were recorded on the 7th and 14th days of burn disease that corresponds to the early and late stages of toxemia. Application of lipin provides positive correcting effect towards the inhibition of antioxidant systems, the increase of enzyme activity of antioxidant system compared with the animals subjected to simulation of burn disease without following correction.

Key words: *kidney, modelled burn disease, lipin.*

Поступила 12.04.16

УДК 616.37-091.8-092.9:613.24

О.В. Ніколаєва, О.О. Павлова, В.А. Сіренко, М.В. Ковальцова, І.О. Сулхдост

Харківський національний медичний університет

ДИНАМІКА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗРУШЕНЬ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ПОТОМСТВА ЩУРІВ ВНАСЛІДОК ДІЇ НЕЗБАЛАНСОВАНОГО ХАРЧУВАННЯ

У підшлунковій залозі щурят від матерів, які отримали незбалансоване харчування, виявлені морфофункціональні зміни: збільшення обсягу паренхіми, площі ацинусів і острівців Лангерганса у щурят, які народжені від щурів на гіперкалорійній дієті; зменшення обсягу паренхіми, площі ацинусів та острівців Лангерганса, збільшення строми у щурят, які народжені від щурів на гіпокалорійній дієті; у тварин всіх груп також виявлено незрілість паренхіми, набряк, фіброз та ліпоматоз строми, її запальна інфільтрація, дистрофічні зміни ядер і цитоплазми екзо- та ендокриноцитів; у щурят також спостерігався дисбаланс цитокінів з переважанням маркерного цитокіну Th1-лімфоцитів (ІЛ-12). Подібні зміни підшлункової залози у тварин свідчать про те, що незбалансоване харчування вагітних щурів є чинником ризику розвитку хронічної патології підшлункової залози у їх потомства.

Ключові слова: *гіпер- та гіпокалорійна дієта, морфофункціональний стан підшлункової залози, щурята, цитокіни.*

На сучасному етапі розвитку суспільства захворювання підшлункової залози у дітей залишаються однією з найважливіших медичних проблем [1]. Відомо, що незбалансоване харчування з підвищеним вмістом жирів призводить до гіперглікемії, гіперхолестеринемії, підвищення рівня тригліцеридів, дисліпідемії, інсулінорезистентності [2], підвищення рівнів IL-1, IL-6, ФНО [3], а дієта зі зниженою кількістю білка у щурів призводить до гиперглікемії, гиперінсулінемії, гіперкортикостеронемії, інсулінорезистентності у нащадків [4]. Незважаючи на велику кількість досліджень розладів підшлункової залози, механізми формування патології підшлункової залози, особливо у дітей, що виникли внаслідок дії незбалансованого харчування на систему мати-плід, практично не вивчені та становлять актуальну медико-біологічну проблему.

Метою дослідження було вивчення динаміки змін морфофункціонального стану підшлункової залози і балансу про- і протизапальних цитокінів у потомства, обумовлених порушенням харчування самки під час вагітності.

Матеріал і методи. Для вивчення дії пренатального незбалансованого харчування на стан підшлункової залози потомства в раціон харчування самок-щурів вводили гіперкалорійну (1-ша група) або гіпокалорійну (2-га група) їжу [5, 6]. Контрольні тварини отримували збалансоване харчування (3-тя група).

Матеріал для гістологічного та біохімічного дослідження брали у потомства в динаміці: у новонароджених щурят, у 1- та 2-місячному віці.

Комплекс гістологічних, морфометричних, гістохімічних методів було використано у морфологічному дослідженні підшлункової залози [7]. Оцінка імунологічних порушень, пов'язаних із незбалансованим харчуванням, проводилась на підставі вивчення в сироватці крові рівнів інтерлейкіну-4 (ІЛ-4) («Вектор БЕСТ», Новосибірськ) та інтерлейкіну-12(ІЛ-12) (Elisa Kit, Finland) імуноферментним методом за прикладеними інструкціями.

Результати. Пренатальне незбалансоване харчування самок щурів негативно впливає на морфофункціональний стан підшлункової залози потомства у постнатальному онтогенезі (табл. 1): у 100 % новонароджених щурят 1-ї групи у порівнянні з тваринами групи контролю (3-тя група) спостерігається збіль-

© О.В. Ніколаєва, О.О. Павлова, В.А. Сіренко та ін., 2016

Таблиця 1. Порівняння морфометричних даних структурних елементів підшлункової залози у щурят 1-ї і 2-ї груп, (M±m) у % від нормативу

Показник	Вік (групи) щурят					
	новонароджені		1-місячні		2-місячні	
	1-ша група	2-га група	1-ша група	2-га група	1-ша група	2-га група
Відносний обсяг паренхіми	104,5±2,4	81,5±1,7*	90,4±3,0	88,1±1,4	85,2±2,9	70,9±1,2*
Відносний обсяг строми	90,0±5,6	141,4±3,8*	126,9±8,2	131,6±4,1	208,3±21,5	311,6±9,0*
Площа ацинусів	127,8±0,7	92,3±0,3*	95,2±0,3	81,5±0,2*	89,3±0,3	71,7±0,3*
Площа острівців Лангерганса	137,0±2,3	89,2±0,2*	97,2±0,3	79,0±0,5*	59,6±0,2	48,7±0,2*
Кількість β-клітин в острівці	139,0±0,4	78,4±0,4*	117,9±0,5	71,0±0,3*	104,2±0,3	69,4±0,3*
Кількість α-клітин в острівці	132,9±0,7	75,0±0,7*	118,0±0,4	71,6±0,4*	105,4±0,4	68,5±0,4*

Примітка. * достовірність відмін при порівнянні потомства щурів 1-ї та 2-ї груп.

шення обсягу паренхіми, ацинусів, острівців Лангерганса і зменшення обсягу стромальної частини підшлункової залози, тоді як у щурят 2-ї групи виявлені протилежні зміни. Подальше спостереження показало, що протягом наступних двох місяців життя у щурят спостерігається негативна динаміка розвитку: і в щурів, розвиток яких в пренатальному періоді відбувався в умовах аліментарного білкового дефіциту в матерів, і в щурів, які розвивалися в умовах аліментарного надлишку вуглеводів і жирів, відбувається зменшення площі ацинусів, відносного обсягу паренхіми, площі острівців Ленгерганса та збільшення стромальної частини підшлункової залози. Також звертає на себе увагу те, що зменшення площі острівців Лангерганса, на відміну від потомства щурів 1-ї групи, у щурят від матерів 2-ї групи відбувається за рахунок зменшення кількості ендокриноцитів.

Порівняння частоти виникнення морфологічних змін екзо- і ендокринної частини підшлункової залози у щурят від матерів 1-ї та 2-ї груп (табл. 2) показало, що характер морфологічних змін підшлункової залози і частота їх виникнення принципово не відрізняються в групах щурів, матері яких отримували різні варіанти незбалансованого харчування, що спричиняли різні умови пренатального розвитку тварин. Встановлені міжгрупові відмінності нечисленні і не мають принципової різниці у віковому аспекті.

Відомо, що пошкодження тканин, яке виникає внаслідок дії «подразника» (яким може з'явитися порушення харчування, особливо під час вагітності), призводить до системної гуморальної відповіді організму, основу якої складає активація експресії та підвищення вмісту в крові різних біологічно активних речовин, насамперед цитокінів [8]. Враховуючи напрямок диференціювання Т-лімфоцитів з $CD4^+$-Т-клітин з утворенням Т-хелперів 1-го (Th1) та 2-го (Th2) типів, ми дослідили у сироватці крові ІЛ-12 та ІЛ-4, які є маркерними цитокінами Th1- і Th2-лімфоцитів, що дозволило нам оцінити шляхи реалізації імунної відповіді на пошкодження тканини. Відомо, що реакції клітинного імунітету опосередковують Th1-клітини, які засновані на взаємодії антиген-Т-лімфоцит, а реакції гуморальної імунної відповіді опосередковують Th2-клітини, які пов'язані зі стимуляцією В-лімфоцитів і виробленням антитіл [9].

Порівняння частоти виникнення змін рівня цитокінів у крові щурят від матерів 1-ї та 2-ї груп показало їх ідентичність у тварин усіх груп (табл. 3), і полягають вони у сполученні збільшення вмісту ІЛ-12 і зниження вмісту ІЛ-4. Виняток складають показники у 1-місячних щурів від матерів 2-ї групи. В них має місце не тільки низький рівень ІЛ-4, як і в усіх інших групах, а й зниження рівня ІЛ-12. Це свідчить про недостатність імунної відповіді на пошкодження тканини підшлункової залози у щурів, пренатальний розвиток яких відбувався в умовах дефіциту поживних речовин. Показники середнього вмісту цитокінів цілком узгоджуються з частотою і характером змін їх рівня у експериментальних тварин: у одно- і двомісячних щурів всіх груп має місце суттєве зменшення показника ІЛ-4 і суттєве збільшення показника ІЛ-12 (за винятком тварин 2-ї групи, у яких рівень ІЛ-12 значно знижений).

Зіставлення середнього рівня цитокінів у одно- і двомісячних щурят показало, що

Таблиця 2. Порівняння морфологічних змін підшлункової залози (ПЗ) у щурят 1-ї та 2-ї груп у % від кількості тварин

Показник	Вік (групи) щурят					
	новонароджені		1-місячні		2-місячні	
	1-ша група	2-га група	1-ша група	2-га група	1-ша група	2-га група
Стан паренхіми						
Атрофія паренхіми	70,0±14,4	100*	70,0±14,4	100*	90,0±9,5	100
Ліпоматоз	30,0±14,5	50,0±15,8	30,0±14,5	50,0±15,8	10,0±9,5	0
Стан строми						
Незрілість строми	100	100	100	100	100	100
Склероз внутр. і міжчаст.	40,0±15,5	100 *	40,0±15,5	100*	40,0±15,5	20,0±12,6
Набряк строми	40,0±15,5	100 *	40,0±15,5	100 *	40,0±15,5	100*
Ліпоматоз	0	0	100	50±15*	0	50±15*
Запальна інфільтрація	40,0±15,5	100 *	40±15 *	0	40±15*	0
Повнокров'я капілярів	0	100*	0	100*	0	100*
Дистрофія протоків	0	0	0	100 *	0	100 *
Стан екзокринної частини ПЗ						
Дистрофія цитоплазми	100	100	100	100	0	100*
Каріопікноз, -рексис,-лізис	100	100	100	100	100	100
Ядерний поліморфізм, мітози	100*	0	100*	0	100*	0
Стан ендокринної частини ПЗ						
Зменшення кількості ОЛ	100	100	100	100	0	100*
Зміни форми ОЛ (стріч-коподібна, неправильна)	100	100	100	100	100	100
Гіпертрофія ОЛ (крупні ОЛ), гіперплазія ОЛ	100	100	100*	0	80,0±12,6*	0
Новоутворення дрібних ОЛ	0	100*	0	0	100*	0
Дегрануляція, вакуолі-зація цитоплазми	100	100	100	100	100	100
Каріопікноз,-рексис,-лізис, гіперхроматоз ядра	100	100	100	100	100	100
Конденсація та маргінація хроматину	100	100	100	100	100	100
Одиничні мітози	0	100*	0	0	0	0

Примітки: 1. ОЛ – острівці Лангерганса.

2. * достовірність відміни при порівнянні між групами потомства щурів 1-ї (на гіперкалорійному харчуванні) і 2-ї (на гіпокалорійному харчуванні) груп.

Таблиця 3. Вміст цитокінів у сироватці крові у щурят від матерів 1-ї та 2-ї груп (M±m) у % від нормативу

Показник	Вік (групи) щурят			
	1-місячні		2-місячні	
	1-ша група	2-га група	1-ша група	2-га група
ІЛ-12	163,6±2,4*	55±1,5* (p_1<0,001)	209,4±4,3 (p_X<0,001)	156 ±3,3* (p_1<0,001, p_Y<0,001)
ІЛ-4	23,7±1,1*	25,6±3,4*	23,1±4,0*	28,7±2,4*
ІЛ-12 / ІЛ-4	706,6±40,9*	264,1±45,7* (p_1<0,001)	610,7±66,7*	575,7±42,8* (p_1=0,036, p_Y<0,001)

Примітка. *p < 0,001 – порівняння з групою контролю; p_1 – достовірність відміни при порівнянні з групами потомства щурів 1-ї групи; p_X – достовірність відміни при порівнянні груп 1- та 2-місячних щурят від матерів 1-ї групи; p_Y – достовірність відміни при порівнянні груп 1- та 2-місячних щурят від матерів 2-ї групи.

у останніх відбувається достовірне збільшення вмісту ІЛ-12 в порівнянні з таким у 1-місячних щурят в усіх основних групах: у 1-місячних тварин 1-ї групи на 45,4 %, у 1-місячних щурят 2-ї групи – на 101 %. Середній вміст ІЛ-4 у 2-місячних тварин від матерів 1-

ї і 2-ї груп не відрізнявся від такого у 1-місячних, залишаючись зниженим порівняно з групами контролю майже в 4 рази.

Таким чином, отримані результати дослідження маніфестують наявність у потомства всіх експериментальних груп системної гуморальної відповіді у вигляді дисбалансу про- і протизапальних цитокінів з переважанням маркерного цитокіну Th1-лімфоцитів (ІЛ-12), що свідчить про переважне залучення в патогенез ушкодження підшлункової залози клітинної ланки імунітету. Це, безумовно, негативно позначається на внутрішньоклітинному метаболізмі панкреацитів, їх екзо- та ендокринній секреторній активності, що може ще більше посилити пошкодження підшлункової залози як у експериментальних тварин з морфологічними ознаками запалення, так і у щурів без ознак запалення, оскільки імунопатологічні реакції, які тривало зберігаються, а саме специфічна алергічна реакція уповільненого типу, з часом можуть сприяти розвитку хронічного панкреатиту і панкреатичної недостатності [8, 9].

Висновки

1. У всіх щурят, народжених від тварин, які знаходилися на гіпер- або гіпокалорійній дієтах, мають місце морфофункціональні зміни в підшлунковій залозі, які можуть бути в основі її екзо- або ендокринної недостатності.

2. У потомства щурів, які протягом вагітності отримували гіперкалорійну дієту (1-ша група), має місце гіперплазія екзокринної паренхіми, спостерігаються незрілість паренхіми та строми (у 100 % щурят), запальна інфільтрація (у 40 %), дистрофічні зміни в екзокриноцитах, набряк та внутрішньо- й міжчасточковий склероз (у 40 %), збільшення площі острівців Лангерганса і кількості в них α- і β-клітин з посиленням дистрофічних змін (у 100 %), новоутворення дрібних острівців Лангерганса (у 100 %).

3. У 100 % потомства щурів, які протягом вагітності отримували гіпокалорійне харчування (2-га група), виявлені морфофункціональні зміни підшлункової залози, аналогічні таким у тварин 1-ї групи, причому виразність цих порушень більша. Однак на відміну від останніх у 100 % щурів 2-ї групи спостерігалися атрофія паренхіми та збільшення обсягу строми підшлункової залози, зменшення площі ацинусів і острівців Лангерганса, зниження в частині острівців Лангерганса кількості ендокриноцитів; при цьому виявлено порушеня з боку гемокапілярів.

4. У 100 % потомства всіх експериментальних груп має місце системна гуморальна відповідь на пошкодження підшлункової залози у вигляді дисбалансу про- і протизапальних цитокінів. Суттєве підвищення в сироватці крові рівня маркерного цитокіну Th1-лімфоцитів (ІЛ-12) і зниження рівня маркерного цитокіну Th2-лімфоцитів (ІЛ-4) свідчить, що імунна відповідь на ушкодження підшлункової залози реалізується активацією реакцій клітинного імунітету на тлі зниження активності реакцій гуморальної відповіді.

5. Отримані дані свідчать про те, що незбалансоване харчування вагітних щурів є істотним чинником ризику розвитку органічної патології підшлункової залози їхнього потомства.

Література

1. Chronic fetal hyperglycemia as a predictor of neuroendocrine imbalance development with metabolic disturbances / Yu.M. Kolesnik, O.V. Gancheva, Yu.I. Varodeeva, et al. // Клінічна фармація. – 2013. – Т. 17, № 4. – С. 52–55.

2. *Khan S.* Valproic acid reduces insulin-resistance, fat deposition and FOXO1-mediated gluconeogenesis in type-2 diabetic rat / S. Khan, S. Kumar, G. Jena // Biochimie. – 2016. – № 9084 (16). – P. 30001–30003.

3. Therapeutic effects of quercetin on early inflammation in hypertriglyceridemia-related acute pancreatitis and its mechanism / J. Zheng, J. Wu, J. Chen, et al. // Pancreatology. – 2016. – № 16 (2). – P. 200–210.

4. Protein-restriction during the last third of pregnancy malprograms the neuroendocrine axes to induce metabolic syndrome in adult male rat offspring / Cezar de Oliveira, J.R. Gomes, R. Miranda, et al. // Endocrinology. – 2016 . – № 23. – P. 1883.

5. Пат. 80979 UA, G09B 23/28 (2006.01). Спосіб моделювання надмірної ваги / Ніколаєва О.В., Ковальцова М.В., Євтушенко Т.Г. (UA) – № u 2013 01221, заявл. 01.02.2013; опубл. 10.06.2013. Бюл. № 11. – 4 с.

6. Пат. 81453 UA, G09B 23/28 (2006.01), G09B 23/34 (2006.01). Спосіб моделювання аліментарної білкової недостатності / Ніколаєва О.В., Ковальцова М.В., Євтушенко Т.Г. (UA); – № u 2013 01910; заявл. 18.02.2013; опубл. 25.06.2013. Бюл. № 12. – 4 с.

7. *Меркулов Г.А.* Курс патолого-гистологической техники / Г.А. Меркулов. – М.: Медицина, 1961. – 339 с.

8. *Болевич С.Б.* Молекулярные механизмы в патологии человека: Руководство для врачей / С.Б. Болевич, В.А. Войнов – М.: Мед. информ. агентство, 2012. – С. 8–10.

9. *Тотолян А.А.* Клетки иммунной системы / А.А. Тотолян. – СПб.: Наука, 2000. – 231 с.

О.В. Николаева, Е.О. Павлова, В.А. Сиренко, М.В. Ковальцова, И.А. Сулхдост

ДИНАМИКА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОТОМСТВА КРЫС ВСЛЕДСТВИЕ ДЕЙСТВИЯ НЕСБАЛАНСИРОВАННОГО ПИТАНИЯ

В поджелудочной железе крысят от матерей, получивших несбалансированное питание, выявлены морфофункциональные изменения: увеличение объема паренхимы, площади ацинусов и островков Лангерганса у крысят, рожденных от крыс на гиперкалорийной диете; уменьшение объема паренхимы, площади ацинусов и островков Лангерганса, увеличение стромы у крысят, рожденных от крыс на гипокалорийной диете; у животных всех групп также выявлены незрелость паренхимы, отек, фиброз и липоматоз стромы, ее воспалительная инфильтрация, дистрофические изменения ядер и цитоплазмы экзо- и эндокриноцитов; у крысят также наблюдался дисбаланс цитокинов с преобладанием маркерного цитокина Th1-лимфоцитов (ИЛ-12). Подобные изменения поджелудочной железы у животных свидетельствуют о том, что несбалансированное питание беременных крыс является фактором риска развития хронической патологии поджелудочной железы у их потомства.

Ключевые слова: *гипер- и гипокалорийная диета, морфофункциональное состояние поджелудочной железы, крысята, цитокины.*

O.V. Nikolayeva, O.O. Pavlova, V.A. Sirenko, M.V. Kovaltsova, I.O. Sulhdost

DYNAMICS OF THE MORPHOFUNCTIONAL CHANGES OF OFFSPRING-RATS' PANCREASES RESULTING FROM AN ACTION OF THE UNBALANCED FEEDING

The pancreas of offspring-rats' that was born rats treated with unbalanced feeding revealed morphological changes: increased parenchymal area, acini and islets of Langerhans from babe-rats' was born of pregnant rats treated with hypercaloric diet; reduced parenchymal area, acini and islets of Langerhans from babe-rats' was born of pregnant rats treated with hypocaloric diet; the offspring-rats' all groups have immaturity parenchymal area, edema, fibrosis and lipomatosis stroma, its inflammatory infiltration, degenerative changes in the nuclei and cytoplasm exocrine and endocrine cells; young rats also presented pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines imbalance with marker cytokine Th1-lymphocytes (interleukin-12) domination. Such morphological changes of the pancreas of animals suggest that unbalanced feeding in pregnant rats is a significant risk factor for chronic diseases of the pancreas in their rats-progeny'.

Key words: *hyper- and hypocaloric diet, morphology and function of pancreas, offspring-rats', cytokines.*

Поступила 28.03.16

УДК 616.12-008.46-036.12-085.27:612.015.14

Е.А. Павлова

Харьковский национальный медицинский университет

ВЛИЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ ТЕРАПИИ НА СОСТОЯНИЕ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ

Установлено, что при хронической сердечной недостаточности тяжелой степени, возникшей на фоне ишемической болезни сердца, до проведения терапии выражена активация перекисного окисления липидов, которую, по-видимому, следует рассматривать как объективный критерий тяжести процесса. После проведения сочетанной стандартной и антиоксидантной терапии по сравнению с только стандартной в крови больных увеличивается активность каталазы и супероксиддисмутазы, что приводит к стабилизации процессов пероксидации и уменьшению повреждающего действия продуктов перекисного окисления липидов на клетки в условиях хронического нарушения кровообращения.

Ключевые слова: *хроническая сердечная недостаточность, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система.*

Неферментативное, свободнорадикальное окисление липидов является универсальной реакцией живых систем на воздействие различных факторов. Дисбаланс между продукцией свободных радикалов и активностью ферментов антиоксидантной защиты влияет на целостность, функциональное состояние мембран и является основным молекулярным механизмом ишемического повреждения сердца и сосудов [1–6]. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой комплекс циркуляторных и метаболических реакций, возникающих вследствие кардиальной дисфункции [2, 4, 7–10]. Поскольку свободнорадикальное окисление играет важную роль как мощный фактор мембранодеструкции, актуальным является его изучение и изучение механизмов антиоксидантной защиты при ХСН.

Целью данного исследования явилось изучение влияния антиоксидантной терапии, применяемой в дополнение к стандартной, на состояние перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы (АОС) гомеостаза у больных ХСН тяжелой степени.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 18 человек в возрасте 55–65 лет. Из них 9 – практически здоровые лица (группа А); 9 – контроль (группа В), стандартная терапия – ХСН II Б стадии (застойные явления возникали на фоне глубоких нарушений гемодинамики), III ФК по NYHA (одышка, сердцебиение, ангинозные боли возникали при незначительной нагрузке); 9 наблюдаемых (группа С) в дополнение к стандартной получали антиоксидантную терапию. В качестве антиоксидантов использовали тиотриазолин (2 мл 2,5%-ного раствора в/м 2 раза в сутки, 10 дней) и корвитин (0,5 г, растворенных в 50 мл изотонического раствора NaCl, в/в капельно 1 раз в сутки, 7 дней). Длительность заболевания 3–5 лет. Диагноз устанавливали на основании жалоб, анамнеза заболевания, данных объективного обследования, 6-минутного теста-ходьбы [11].

Изучение показателей ПОЛ и АОС проводили в плазме крови и эритроцитах до и после лечения. О состоянии ПОЛ судили по содержанию в исследуемых образцах первичных активных продуктов ПОЛ – диеновых коньюгат (ДК) и малонового диальдегида (МДА), о функционировании АОС – по активности в эритроцитах ключевых антиоксидантных ферментов – каталазы и супероксиддисмутазы (СОД).

Для определения показателей ПОЛ и АОС плазму отбирали в пробирки, эритроциты трижды отмывали охлажденным 0,9%-ным

© Е.А. Павлова, 2016

раствором NaC1 и гемолизировали дистиллированной водой (1:1). Затем часть гемолизата (0,1 – 0,5 мл) разводили в 200 раз дистиллированной водой, и из этого разведения брали необходимое количество для определения активности ферментов АОС. К остатку гемолизата добавляли равное по объему количество хлороформ-этанольной (1:1) смеси, центрифугировали 15 мин (50 c^{-1}), затем из верхнего слоя брали необходимое количество жидкости для определения ДК и МДА.

Определение проводили на спектрофотометре СФ-4А с использованием разных длин волн. ДК определяли по методу А.М. Карпищенко [12] при длине волны 233 нм и выражали в мкМ/л крови. МДА определяли при длине волны 532 нм по методу Т.К. Федоровой [13], основанному на реакции между МДА и тиобарбитуровой кислотой, которая при высокой температуре в кислой среде протекает с образованием окрашенного триметидилового комплекса. Активность каталазы определяли по методу М.А. Королюка с соавт. [14], основанному на способности перекиси водорода образовывать с солями молибдена стойкий окрашенный комплекс при длине волны 410 нм. Активность СОД определяли методом окисления кверцетина в модификации В.А. Костюка с соавт. [14] и выражали в мккат/мгНв. Оптическую плотность проб определяли при длине волны 406 нм сразу и через 20 мин инкубации при температуре 37 °С.

Статистическую обработку результатов исследований осуществляли непараметрическим (ранговым) методом Манна–Уитни.

Результаты. Анализ показателей, характеризующих состояние МДА и ДК в крови больных группы С, показал, что до начала лечения отмечалось незначительное повышение концентрации МДА в 1,34 раза и ДК в 1,16 раза по сравнению с контролем (табл. 1) и достоверное (p=0,01) относительно показателей здоровых лиц.

После лечения концентрация МДА в группе С достоверно – в 1,47 раза (p<0,01) – снижалась по сравнению с исходной и в 1,11 раза по сравнению с контролем (табл. 1). Концентрация ДК после лечения в группе В несколько уменьшалась относительно исходного уровня, в то время как в группе С отмечалось существенное уменьшение концентрации ДК – в 1,43 раза (p<0,01) – относительно исходного уровня, показателя здоровых лиц (p<0,01) и незначительное – в 1,15 раза – по сравнению с контролем (табл. 1).

Таким образом, исходно высокие концентрации продуктов ПОЛ в группах А и Б отражают поддержание процессов гипоксического повреждения клеточных мембран при ХСН и, вероятно, свидетельствуют о тяжести процесса. Однако под влиянием антиоксидантной в дополнение к общепринятой терапии концентрации ДК и МДА в группе С стали существенно меньше исходных и несколько меньше, чем в группе контроля, что свидетельствует об увеличении эффективности нормализующих ПОЛ процессов и обосновывает необходимость включения антиоксидантной терапии в комплексное лечение ХСН.

Активность ферментов АОС в крови больных группы С (ХСН тяжелой степени) до начала лечения достоверно не отличалась от таковой в контрольной группе (табл. 2), однако КАТ (p<0,01) была достоверно выше таковой в контроле.

После проведения антиоксидантной в дополнение к стандартной терапии отмечалось дальнейшее, статистически достоверное увеличение активности каталазы и СОД в 2,03 раза (p<0,01) и в 1,53 раза (p<0,01) соот-

Таблица 1. Содержание продуктов ПОЛ в крови больных с ХСН в стадии глубоких нарушений гемодинамики, возникшей на фоне ИБС, после проведения общепринятой и антиоксидантной терапии (M±m, n=9)

Показатель ПОЛ	Группы				
	А	В		С	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
МДА, нМ/л	4,84±0,26	5,63±1,09	11,53±1,73 #	7,12±1,21∞	14,44±1,18##∞
ДК, мкМ/л	21,35±0,64	18,20±2,28	26,41±2,00 ##	20,14±2,77	30,75±1,54##∞

Примечание. А – контрольная группа – ХСН (тяжелой степени), обычная терапия. В – ХСН (тяжелой степени), обычная и антиоксидантная терапия; * p<0,05 – достоверность различий с контролем. # p<0,05; ## p<0,01 – достоверность различий с данными группы С до и после лечения; ∞p<0,01 – достоверность различий до и после лечения со здоровыми лицами (группа А).

Здесь и в табл. 2.

Таблица 2. Активность ферментов АОС в крови больных с ХСН тяжелой степени тяжести после проведения общепринятой и антиоксидантной терапии (M±m, n=9)

Показатель	Группы				
	A	B		C	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
МДА, нМ/л	4,84±0,26	5,63±1,09	11,53±1,73 #	7,12±1,21∞	14,44±1,18##∞
ДК, мкМ/л	21,35±0,64	18,20±2,28	26,41±2,00 ##	20,14±2,77	30,75±1,54##∞

ветственно по сравнению с исходными значениями и таковыми у здоровых лиц, а также незначительное повышение относительно контроля – в 1,25 и 1,16 раза соответственно (табл. 2).

Полученные данные свидетельствуют о положительном влиянии комбинированной терапии (антиоксидантной в дополнение к стандартной) на процессы ПОЛ – АОС гомеостаза, в частности на увеличение активности каталазы и СОД в исследуемой группе относительно исходных значений и, следовательно, об уменьшении повреждающего действия свободных радикалов на клетки и ткани. Таким образом, в условиях прогрессирующего нарушения кровообращения и циркуляторной гипоксии при ХСН возникает необходимость дополнительной антиоксидантной коррекции ПОЛ – АОС гомеостаза.

Выводы

1. При ХСН с тяжелыми нарушениями гемодинамики до проведения антиоксидантной в дополнение к стандартной терапии выражена активация ПОЛ, которую, по-видимому, следует рассматривать как объективный критерий тяжести процесса.

2. Стандартное лечение ХСН тяжелой степени существенно не влияет на ПОЛ и активность каталазы и супероксиддисмутазы, что, вероятно, связано с истощением возможностей АОС на фоне перманентного гипоксического повреждения, в то время как сочетанная – антиоксидантная в дополнение к стандартной терапия, существенно увеличивает активность каталазы и супероксиддисмутазы, приводя к стабилизации процессов ПОЛ и обосновывая необходимость раннего включения антиоксидантов в схему лечения ХСН.

Литература

1. *Барабой В.А.* Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии / В.А. Барабой, Д.А. Сутковой / под ред. Ю.А. Зозули. – К.: Чернобыль-Интеринформ, 1997. – 420 с

2. Динаміка активності перекисного окиснення ліпідів в умовах гострої регіонарної ішемії міокарда / С.І. Крижна, М.Є. Березнякова, О.М. Литвинова та ін. // Клінічна фармація. – 2015. – Т. 19, № 1. – С. 59–62.

3. *Зенков Н.К.* Окислительный стресс / Н.К. Зенков, В.З. Ланкин, Е.Б. Меньшикова. – М.: Наука / Интерпериодика, 2001. – 343 с.

4. Серцево-судинні події та окиснення ліпопротеїнів низької щільності у хворих на хронічну ішемічну хворобу серця / О. М. Ломаковський, Т. І. Гавриленко, Л. С. Мхітарян та ін. // Український кардіологічний журнал. – 2014. – Додаток 4. – С. 80–81.

5. *Биленко М.В.* Ишемические и реперфузионные поражения органов (Молекулярные механизмы, пути предупреждения и лечения) / М.В. Биленко. – М.: Медицина, 1989. – 368 с.

6. Cardiac oxidative stress and inflammatory cytokines response after myocardial infarction / M. Neri, V Fineschi, M. Di Paolo, et al. // Curr. Vasc. Pharmacol. – 2015. – Vol. 13, № 1. – P. 26–36.

7. Зміни функціональної активності імунної системи та ліпідного обміну впродовж тривалого спостереження пацієнтів із ішемічною хворобою серця та стабільною стенокардією / О.М. Ломаковський, Т.І. Гавриленко, М.І. Лутай, О.А. Підгайна // Український ревматологічний журнал. – 2013. – № 4. – С. 61–66.

8. *Такташов Г.С.* Изменения метаболизма липидов и процессов их перекисного окисления при хронической болезни сердца / Г.С. Такташов // Український ревматологічний журнал. – 2015. – № 2. – С. 9–13.

9. *Tsutsui H.* Oxidative stress and heart failure / H. Tsutsui, S. Kinugawa, S. Matsushima // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2011. – Vol. 301, № 6. – P. H2181–2190. – DOI:10.1152/ajpheart.00554.2011

10. The relationship between ischemia modified albumin and oxidative stress parameters in patients with cardiac syndrome X / B. Demir, S. Ozyazgan, G.G. Korkmaz, et al. // Clin. Lab. – 2013. – Vol. 59, № 11/12. – P. 1319–1329.

11. *Перечен Н.Б.* Применение пробы с 6-минутной ходьбой для оценки состояния больных с хронической сердечной недостаточностью / Н.Б. Перечен, А.Э. Кутузова, А.О. Недошивин // Клиническая медицина. – 2000. – № 12. – С. 31–33.

12. *Чевари С.* Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение / С. Чевари, Т. Андял, Я. Штрегнер // Лабораторное дело. – 1991. – № 10. – С. 9–13.

13. *Федорова Т.К.* Реакция с ТБК для определения МДА крови методом флюорометрии / Т.К. Федорова, Т.С. Коршунова, Э.Т. Ларская // Лабораторное дело. – 1983. – № 3. – С. 25–28.

14. *Мешкова Н.П.* Практикум по биохимии / Н.П. Мешкова, С.Е. Северин. – М.: Медицина, 1979. – С. 259–260.

15. *Халафян А.А.* STATISTICA 6. Статистический анализ данных; 3-е изд. / А.А. Халафян. – М.: Бином-Пресс, 2007. – 512 с.

О.О. Павлова

ВПЛИВ АНТИОКСИДАНТНОЇ ТЕРАПІЇ НА СТАН ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ПРИ ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ ВАЖКОГО СТУПЕНЯ

Встановлено, що при хронічній серцевій недостатності важкого ступеня, яка виникла на тлі ішемічної хвороби серця, до проведення терапії виражена активація ПОЛ, яку, ймовірно, слід розглядати як об'єктивний критерій важкості процесу. Після проведення комбінованої стандартної і антиоксидантної терапії в порівнянні з тільки стандартною терапією в крові хворих підвищується активність каталази та супероксиддисмутази, що призводить до стабілізації процесів пероксидації та зменшення пошкоджуючої дії продуктів перекисного окиснення ліпідів на клітини в умовах хронічного порушення кровообігу.

Ключові слова: *хронічна серцева недостатність, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантна система.*

Ye.A. Pavlova

INFLUENCE OF ANTIOXIDANT THERAPY ON THE STATE OF FREE RADICAL LIPIDS OXIDATION DURING SEVERE CHF

As a result of research is established, that for chronic heart failure of severe degree which arised on the background of ischemic heart disease, before the common therapy expressed activation of lipid peroxidation, which apparently, should be regarded as an objective criterium of the process severity. After apply combination of basic and antioxidant therapy in comparison with only basic therapy, in patients blood activities of catalase and superoxide dysmutase increase that leads to stabilization of process peroxidation and a decrease of injuring action products of lipid peroxide activation on the cells in condition of chronic blood circulation disturbance.

Key words: *chronic cardiac insufficiency, lipid peroxidation, antioxidant system.*

Поступила 16.03.16

УДК 576.893.192.6:57.053

С.І. Похил, І.І. Торяник, О.М. Тимченко, Н.А. Чигиринська, І.А. Костиря, Т.А. Круглова

ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова» НАМН України, м. Харків

ОНТОГЕНЕЗ БАБЕЗІЙ ТА ЙОГО ВПЛИВ НА ПАТОГЕНЕТИЧНИЙ СЦЕНАРІЙ БАБЕЗІЙНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Наведена інформація стосовно впливу онтогенезу бабезій на патогенетичний сценарій бабезійної інфекції. Експериментальне дослідження проводилось на 3–7-тижневих білих нелінійних мишах обох статей. Іншу групу було сформовано із сільськогосподарських і домашніх тварин (велика рогата худоба, коні, собаки). Окрему незалежну групу комплектували хворі на бабезіоз особи. Вплив циклу розвитку паразитів на тривалість клінічного перебігу, характер хвороби, симптоми, параметри крові в мазках (рівень дисперсії еритроцитів, гемоглобін, кольоровий показник, кількість лейкоцитів і лімфоцитів) вивчали філогенетично. Було встановлено, що патогенетична стратегія бабезіозу визначається його онтогенезом.

Ключові слова: *бабезія, онтогенез, патогенез, бабезійна інфекція, мазки крові.*

В останнє десятиріччя відмічено зростання кількості випадків бабезійної інфекції як характерного антропозоонозу та її убіквітарне поширення на усіх континентах Землі, за виключенням Антарктиди [1–3]. Розширення спектра різновидів *Babesia*, які здатні викликати захворювання не лише у тварин, але й у людини (*B. microti*, *B. divergens*, *B. bovis*, *B. canis*, *B. odocoilei*, *B. caballi* та ін.), вірогідне домінування безсимптомних і легких форм перебігу хвороби, можливість зараження паразитами не лише при укусі (присмоктуванні) кліща, але й гемотрансфузійним, вертикальним (від матері до плоду/дитини під час вагітності або пологів) шляхами привело до зрозумілого зростання інтересу до цієї інфекції, її діагностики, лікування, пошуку ефективних засобів профілактики [4]. Сучасна діагностика бабезійної інфекції ґрунтується на результатах комплексного обстеження: епідеміологічного, клінічного та лабораторного. Останньому з урахуванням панорамного спектра етіологічних факторів і поліморфної клінічної картини хвороби відводиться вирішальна роль [1, 4, 5]. Світова (США, Японії, Австралії, Європи та ін.) лабораторна діагностика бабезіозу свідомо орієнтована на п'ять груп методів: мікроскопічні, культуральні, імунологічні, біологічні, молекулярно-генетичні, що прискорило з'ясування окремих аспектів етіопатогенетичного процесу бабезіозу, специфіку його клінічного перебігу. Однак до суттєвого зниження рівня захворюваності на бабезійну інфекцію ці заходи не призвели. З 2011 р. поодинокі випадки захворювання людей на бабезіоз (як не прикро, з летальними наслідками) зареєстровані в Україні [5, 6]. В результаті зваженої оцінки обставин справ та урахування цілковитої гостроти проблеми стає зрозумілим важливість подальшого дослідження бабезіозу з точки зору впливу онтогенезу збудників на патогенетичну картину перебігу хвороби у цілому.

Матеріал і методи. Ідея та мета започаткованого дослідження зумовили залучення широкого спектра матеріалів, відсутність яких унеможливлювала вирішення проблеми та об'єктивність отриманих результатів. Об'єктом дослідження стали зразки крові (n=80) від пацієнтів, волонтерів (Homo sapiens), n=30; великої рогатої худоби (ВРХ) (Bos taurus taurus), n=25; сільськогосподарських пород коней (Equus caballus), n=15, домашніх собак (Canis familiaris), n=10, хворих на бабезіоз (B. microti, B. divergens) та біологічний матеріал (n=25) від кліщів родини Ixodidae. Матеріал вивчали за допомогою біологічного, мікроскопічних (забарвлення мазків крові за Романовським–Гімзою, Рай-

© С.І. Похил, І.І. Торяник, О.М. Тимченко та ін., 2016

том, подвійне забарвлення з нашаруванням діамантовим зеленим, «Диф-Квік»), серологічних (реакція непрямої імунної флюоресценції для визначення рівня протибабезійних антитіл у сироватці крові), культуральних (із застосуванням поживного середовища із вмістом RPMI 1640 та сироваток, у тому числі ембріональної ВРХ з гентаміцином) методів. Полімеразно-ланцюгову реакцію (ПЛР) здійснювали у стандартному форматі, застосовуючи ДНК-ампліфікатор Amply-25 [7–10]. Результати лабораторних проб перманентно порівнювали з даними клінічних спостережень і виписок з історій хвороб. Аналіз мікроскопічних препаратів відбувався за допомогою ресурсу світлооптичного мікроскопа ЛОМО (Санкт-Петербург, РФ) зі збільшенням 200, 400, 600 та 1000. Групу контролю формували із зразків інтактного біологічного матеріалу. Фотореєстрація здійснювалась цифровим фотоапаратом «Olympus C7070 Wide Zoom», Японія.

Результати та їх обговорення. Незалежні трирічні дослідження показали, що в зразках лабораторного матеріалу клінічної групи не знайдено жодної ознаки спорогонії, наявності фертильних гамет (факт цілком прогнозований з огляду на інсектний період онтогенезу паразита, виключаючи його потрапляння до організму живої істоти) [11]. За даними мікроскопічного аналізу, мазки периферійної крові (клінічно: період загострення з типовою для бабезійної інфекції симптоматикою лихоманки та інтоксикації, слабкості, появи та розвитку патологічних рефлексів, диспепсичних реакцій, загальної астенії) у переважній більшості містили меро- і трофозоїти збудників перстне-, крапле-, грушо- чи парногрушоподібної форми, що займали внутрішньо- і позаклітинну позиції та зосереджувались поодиноко або нечисленними групами [8, 9]. Саме в цей період у крові спостерігали доволі високий рівень дисперсності (анізопойкілоцитоз) еритроцитарних форм (ехіно-, стомато-, дакріо-, макро-, мікро-, дегматоцити, дегенеровані клітини або їхні уламки) на тлі зростаючого гематокриту, прискореного ШОЕ та знижених гемоглобіну, кількості еритроцитів, кольорового показника. Інтоксикація супроводжувалась розвитком запальної реакції з лейкоцитозом (що надалі змінювався на лейкопенію) та лімфопенією. Наявність паразитів у зразках препаратів підтверджувалась реакцією непрямої імунної флюоресценції, культуральними, молекулярно-генетичними (ПЛР), біологічним методами. Варіанти негативної відповіді також співпадали за кожним із застосованих методів. У зразках, що належали контрольній групі інтактного до бабезіозу біологічного матеріалу, збудник не виявлявся.

Отже, вибудовувалась певна схема інокуляції бабезій до кровотворного русла із слиною кліщів та зараження ними сприйнятливої істоти. В еритроцитах організму останньої бабезії розмножуються бінарним поділом, брунькуванням і після поділу ядер дочірніх клітин тривалий час не роз'єднуються, залишаючись з'єднаними цитоплазматичними містками (саме цей факт дозволив нам діагностувати наявність характерних парногрушоподібних форм паразитів). З іншого боку, до організму кліщів, як специфічних переносників, бабезії потрапляли разом із кров'ю зараженої/хворої істоти під час кровоссання. В організмі переносників збудники починали розмножуватись множинним поділом (мерогонія), через гемолімфу (мерозоїти) мігрували у слинні залози кліщів та яйцеві фолікули. З відкладених самками яєць паразити передавались личинкам, що знаменувало трансоваріальну передачу збудника [11].

Локалізація паразитів в еритроцитах живої істоти призводила до інтенсивного руйнування клітин. Внаслідок цього вивільнялась значна кількість вільного гемоглобіну, що потрапляла до печінки та перетворювалась на білірубін. У свою чергу, великі об'єми білірубіну потрапляли до крові та з урахуванням залишку починади відкладатись, накопичуватись у різних органах і тканинах. Так виникала гемолітична жовтяниця у разі задавнених форм бабезійної інфекції [12, 13]. Ситуація ускладнювалась тим, що значна частка гемоглобіну не встигала перетворитись на жовчні пігменти і починала декретуватись разом із сечею, зумовлюючи гемоглобінурію. Різке зниження вмісту гемоглобіну й зменшення кількості еритроцитів спричиняли анемію, а та, у свою чергу, зміни процесів гомеостазу [14]. Урешті-решт складається ситуація, коли розвиток патологічних змін цілком залежить від рівня кисневого голодування і спричиняє розлади функціонального стану провідних систем (нервової – слабкість, депресія; серцево-судинної – прискорення, посилення серцевих скорочень, відхилення від норми параметрів пульсової хвилі, зменшення тривалості циркуляції крові тощо). Аеробний

метаболізм як джерело енергії в клітинах витискався менш ефективним аеробним з утворенням у тканинах молочної кислоти. Остання в клітинах з кисневим голодуванням не руйнувалася, а навпаки, нагромаджувалась і призводила до зниження показників буферних резервів pH, ацидозу. Порушення кислотно-основної рівноваги з концентрацією токсичних продуктів спричинювало розвиток дистрофічних процесів у внутрішніх органах (печінці, нирках, підшлунковій залозі), зміни у серцевій діяльності, роботі центральної нервової системи. Зазначені патологічні зміни зумовлювали збільшення пористості судин, що призводило до появи набряків, крововиливів в органах і тканинах. Наростаючий розлад діяльності (хроніка/задавненість) серцево-судинної системи, легенева недостатність призводять до летального фіналу. У дебюті хвороби дія токсинів не обходила рецептори травного тракту, сприяючи посиленню перистальтики, порушення процесів травлення і всмоктування [4, 6]. З часом динаміка зазначених процесів уповільнювалась, розвивались гіпотонія, атонія шлунка й кишок, маси тіла й апетиту.

Висновки

Патогенетична стратегія бабезійної інфекції визначається онтогенезом збудників цього захворювання. Залежно від етапів циклу розвитку бабезій і факту наявності і міграції паразитів в організмі живої істоти розгортається характерний сценарій перебігу захворювання, його форми (гостра/підгостра/ремісія), тривалість (задавнене/хронічне).

Перспективи подальших досліджень полягають у розробці новітніх систем комплексної діагностики бабезійної інфекції, націлених на урахування взаємозв'язків онтогенезу паразита/збудника та варіантів клінічного перебігу хвороби.

Література

1. *Vannier E.* Human Babesiosis / E. Vannier, P. J. Krause // Engl. J. Med. – 2012. – Vol. 366, No. 25. – P. 2397–2407.

2. First report of human babesiosis in Australia / S.N. Senanayake, A. Paparini, M. Latimer, et al. // Med. J. Aust. – 2012. – Vol. 196, No. 5. – P. 350–352.

3. Babesia microti infection in Europe / L. Meer-Scherrer, M. Adelson, E. Mordechai, et al. // Curr. Microbiol. – 2004. – Vol. 48, No. 6. – P. 435–437.

4. *Vannier E.* Update on Babesiosis [Electronic resource] / E. Vannier, P. J. Krause // Inter. Perspect. Infect. Dis. – 2009. – Mode of access: http://www. hindawi.com/journals/ipid/2009/984568/

5. Сучасний погляд на епідемічний процес бабезіозу / С.І. Похил, І.І. Торяник, О.М. Тимченко та ін. / Матер. науково-практичн. конф. Профілактична медицина. «Наукові засади боротьби з інфекційними хворобами в Україні, присвяченої щорічним читанням пам'яті акад. Л. В. Громашевського» // Профілактична медицина. – 2014. – № 3–4 (23). – С. 76.

6. *Hunfeld K.P.* Babesiosis: recent insights into an ancient disease / K.P. Hunfeld, A. Hildebrandtb, J.S. Gray // Intern. J. Parasitol. – 2008. – Vol. 38. – P. 1219–1237.

7. Миші піщанки у сучасному експерименті / С.І. Похил, І.І. Торяник, О.М. Тимченко та ін. // Світ медицини та біології. – 2015. – № 3. – С. 149–152.

8. Прискорений метод подвійного забарвлення мазків крові з нашаруванням діамантового зеленого / С.І. Похил, І.І. Торяник, О.М Тимченко та ін. // Вісник проблем біології і медицини. – 2015. – № 10. – С. 178–180.

9. Методи сучасної діагностики бабезіозу. Критерії якості. Переваги та недоліки [Електронний ресурс] / С.І. Похил, І.І. Торяник, О.М. Тимченко та ін. // Анали Мечниковського Інституту. – 2015. – № 3. – С. 59–65. Режим доступу : http: // www.imiamn.org.ua/journaI.htm

10. *Прус М.П.* Бабезіоз собак (Частина ІІ. Питання діагностики, лікування та профілактики) / М. Прус, О. Семенко // Мир ветеринарии. – 2011. – № 1. – С. 18–29.

11. Паразитологія та інфекційні хвороби тварин: підручник. – 2-ге вид., переробл. та допов. / В.Ф. Галат, А.В. Березовський, Н.М. Сорока, М.П. Прус; за ред. В.Ф. Галата. – К. : Урожай, 2009. – 368 с.

12. Current advances in detection and treatment of babesiosis / J. Mosqueda, A. Olvera-Ramirez, G. Aguilar-Tipacamu, G. J. Canto // Cur. Medic. Chem. – 2012. – Vol. 19, No. 10. – P. 1504–1518.

13. *Yabsley M.J.* Natural history of zoonotic babesia: role of wildlife reservoirs [Electronic resource] / M.J. Yabsley, B.C. Shock // Intern. J. Parasitol.: Parasites and Wildlife. – 2013. – Vol. 2. – P. 18–31. – Mode of access: www.elsevier.com/locate/ijppaw

14. Cytological analysis of blood of domestic dogs with babesia infection / I.A. Kostyria, S.I. Pokhyl, I.I. Torianik, O.M. Tymchenko // Topical issues of new drugs development. – Kharkov, 2015. – P. 450.

С.И. Похил, И.И. Торяник, Е.Н. Тимченко, Н.А. Чигиринская, И.А. Костыря, Т.А. Круглова

ОНТОГЕНЕЗ БАБЕЗИЙ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ СЦЕНАРИЙ БАБЕЗИОЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

Приведена информация относительно влияния онтогенеза бабезий на патогенетический сценарий бабезиозной инфекции. Экспериментальные исследования проводились на 3–7-недельных белых нелинейных мышах обоего пола. Другая группа животных формировалась из сельскохозяйственных и домашних животных (крупный рогатый скот, кони, собаки). Отдельную независимую группу составили больные с бабезиозом. Влияние цикла развития паразита на длительность клинического течения, характер болезни, симптомы, параметры крови в мазках (уровень дисперсности эритроцитов, гемоглобин, цветовой показатель, количество лейкоцитов, лимфоцитов) изучали филогенетически. Было установлено, что патогенетическая стратегия бабезиоза определяется его онтогенезом.

Ключевые слова: *бабезия, онтогенез, патогенез, бабезиозная инфекция, мазки крови.*

S.I. Pokhyl, I.I. Torianyk, O.M. Tymchenko, N.A. Chygyrynska, I.A. Kostyria, T.A. Kruglova

BABESIAL ONTOGENESIS AND IT'S INFLUENCE TO PATHOGENESIS SCENARIO OF THE BABESIOSIS INFECTION

In the article presents the information about the creation of ontogenesis influence to pathogenesis scenario of the babesiosis infection. The experimental studying and observation was carried out on three – seventh week old male and female nonlinear white mouse with the babesiosis. Another groups was formed with the agricultural and domestic animals (cattle, horsts, dogs). Individual independent group was completed with sick person. Influence of the parasite circle development to duration of clinical course, character of disease, symptoms, blood parameters on smear (dispersion level of erythrocytes, hemoglobin, chromatic parameters, quantity of leucocytes and lymphocytes) has been studied on phylogenesis. It was revealed that a pathogenic stratagem of babesiosis is defined absolutly of parasitic ontogenesis.

Key words: *babesia, ontogenesis, pathogenesis, babesiosis infection, blood smears.*

Поступила 28.03.16

УДК 616.36-002.2:599.323.4:591.436:615

Н.А. Рикало, Ю.М. Береговенко

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

СТРУКТУРНІ ЗМІНИ ТКАНИНИ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ ХРОНІЧНОГО ТОКСИЧНОГО ГЕПАТИТУ ТА КОРЕКЦІЇ ЛІЗИНОПРИЛОМ

Наведені структурні зміни тканини печінки щурів із хронічним токсичним гепатитом та при корекції лізиноприлом. Експериментальні дослідження проведені на 34 білих лабораторних статевонезрілих щурах з початковою масою тіла 50–70 г. Хронічний токсичний гепатит змодельований інтрагастральним введенням олійного розчину CCl_4 в дозі 0,1 мл/100 г маси двічі на тиждень впродовж восьми тижнів. Паралельно із гепатотоксинами щодня інтрагастрально вводили лізиноприл в дозі 20 мг/кг. Показано, що ураження печінки олійним розчином CCl_4 характеризується розвитком токсичної дистрофії, яка проявляється коагуляційними зональними некрозами гепатоцитів. Лізиноприл чинить протекторну дію переважно на гепатоцити, що проявляється меншими дистрофічно-некротичними змінами у клітинах.

Ключові слова: *хронічний токсичний гепатит, щури, лізиноприл, морфологічні зміни печінки.*

Відомо, що при хронічних дифузних хворобах печінки зміна її архітектоніки є результатом запалення й фіброзу і призводить до капіляризації синусоїдів гепатоцитів, підвищеного формування екстрацелюлярного матриксу і підвищеної резистентності гепатоцитів. Усе це утруднює печінковий кровотік і спричиняє портальну гіпертензію. Важливу роль в патогенезі хронічних дифузних хвороб печінки та їх ускладнень відіграє ренін-ангіотензинова ситема (РАС) [1]. Відомо, що впливаючи на ланки РАС за допомогою інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ) або блокаторів ангіотензину (АТ) II, можна досягти позитивного терапевтичного ефекту [2, 3]. Проте необхідно підтримувати рівновагу між можливими сприятливими ефектами і потенційними побічними реакціями такої терапії, оскільки активуються компенсаторні механізми РАС, необхідні для підтримки адекватної гемоциркуляції. Зокрема відомо, що АТ має важливе значення в прогресуванні неалкогольного стеатогепатиту. На сьогоднішній день відомо, що зірчасті клітини печінки, також відомі під назвою міофібробласти або клітини Іто, відіграють ключову роль у фіброгенезі печінки. Існують дані про те, що АТ II запускає активацію і диференціювання цих клітин у міофібробласти. Більше того, АТ II сприяє скороченню міофібробластів, їх проліферації, запускає вивільнення прозапальних цитокінів, а також сприяє накопиченню екстрацелюлярного матриксу [4]. На сьогоднішній день вважається, що найбільш перспективним і багатообіцяючим напрямком у лікуванні фіброзу печінки є зменшення активності РАС, яка є однією з важливих ланок у патогенезі розвитку і прогресування фіброзу печінки.

Метою даної роботи було дослідити вплив лізиноприлу на структуру тканини печінки щурів на моделі хронічного токсичного гепатиту у щурів.

Матеріал і методи. Експериментальні дослідження проведені на 34 білих лабораторних статевонезрілих щурах з початковою масою тіла 50–70 г. Експерименти на тваринах здійснювали у відповідності до Правил проведення робіт з використанням лабораторних тварин (1977), положень «Європейської конвенції з захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986), Директиви ЄС № 609 (1986) та Наказу МОЗ України від 01.11.2000 р. № 281 «Про заходи

© Н.А. Рикало, Ю.М. Береговенко, 2016

щодо подальшого вдосконалення організаційних норм роботи з використанням експериментальних тварин».

Тварин перед початком експерименту було розподілено на три піддослідних групи по 8 особин у кожній. Перша група – інтактні щури (контроль), 2-га – з хронічним токсичним гепатитом, змодельованим інтрагастральним введенням олійного розчину CCl_4 в дозі 0,1 мл/100 г маси двічі на тиждень впродовж восьми тижнів [5]. Тваринам 3-ї групи паралельно із гепатотоксинами щодня протягом шести тижнів у лікувально-профілактичному режимі інграгастрально вводили лізиноприл (в дозі 20 мг/кг, «Астрафарм», Україна) [6]. Усіх тварин виводили з експерименту шляхом одномоментної цервікальної дислокації під тіопенталовим наркозом. Для гістологічного дослідження тканину печінки фіксували в 10%-му розчині забуференого нейтрального формаліну, дегідратували у спиртах зростаючої концентрації та заливали у целоїдин-парафін [7]. Виготовлення серійних парафінових зрізів товщиною 4–6 мкм здійснювали на санному мікротомі. Забарвлення препаратів здійснювали гематоксиліном і еозином. Огляд і опис гістологічних препаратів проводили під збільшеннями об'єктива та окуляра від 100 до 800 разів під оптико-цифровим мікроскопом Bresser (Німеччина).

Результати та їх обговорення. Дослідженням тканини печінки за умови моделювання ХТГ при впливі олійного розчину CCl_4 встановлено структурне пошкодження організації часточки. Центральні вени дещо розширювались, містили поодинокі еритроцити. Просвіти синусоїдів практично не візуалізувались, у їх збережених ділянках клітинні елементи не прослідковувались (рис. 1). Балкова організація гепатоцитів пошкоджувалась, переважна більшість клітин не мала чіткої структури, їх контури були стертими, розміри важко візуалізувались. Цитоплазма гепатоцитів усіх ділянок часточки була спустошеною, просвітленою або зернистою (рис. 1–3), що свідчить про розвиток вираженої білкової гіаліново-крапельної та гідропічної дистрофії з переходом у вогнищеві некрози (рис. 4). Окремі ядра зморщувались, зменшувались або зникали (рис. 3), проте в переважної більшості клітин вони візуалі-

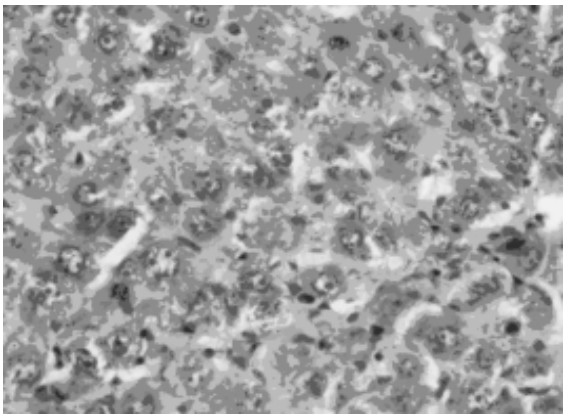


Рис. 1. Печінка щура з хронічним токсичним гепатитом. Порушення балкової організації гепатоцитів, стертість розмірів клітин і міжклітинних зв'язків при моделюванні хронічного токсичного гепатиту. Забарвлення гематоксиліном і еозином, × 200

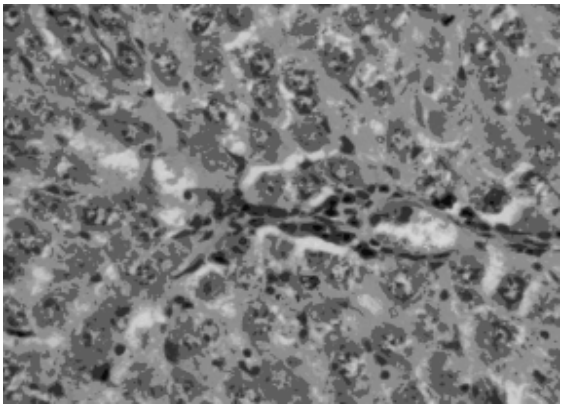


Рис. 2. Печінка щура з хронічним токсичним гепатитом. Вогнищева лімфо- та гістіоцитарна інфільтрація зони портальних трактів печінки тварин при моделюванні хронічного токсичного гепатиту. Забарвлення гематоксиліном і еозином, × 200

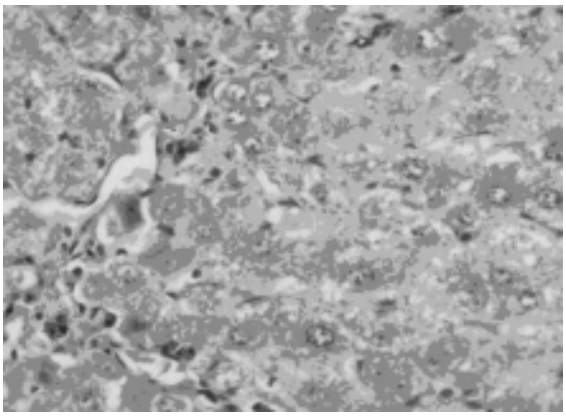


Рис. 3. Печінка щура з хронічним токсичним гепатитом. Виражені дистрофічно-некротичні зміни гепатоцитів, каріопікноз, каріорексис при моделюванні хронічного токсичного гепатиту. Забарвлення гематоксиліном і еозином, × 200

зувались з розрихленим хроматином, множинними ядерцями. Міжклітинні зв'язки переважно втрачались.

Просвіти портальних трактів незначно розширювались, в основному за рахунок вогнищевої периваскулярної лімфо- та гістіоцитарної інфільтрації (див. рис. 2). Регенераторна активність клітин практично не візуалізувалася.

Корекція лізиноприлом токсичного ураження печінки сприяла зменшенню пошкоджуючого впливу CCl_4, що відображалось на структурних характеристиках.

Структура печінкової часточки залишалась збереженою частково. Мало місце нерівномірне кровонаповнення судин, яке супроводжувалось незначним розширенням центральних вен і судин портальних трактів (рис. 5–7).

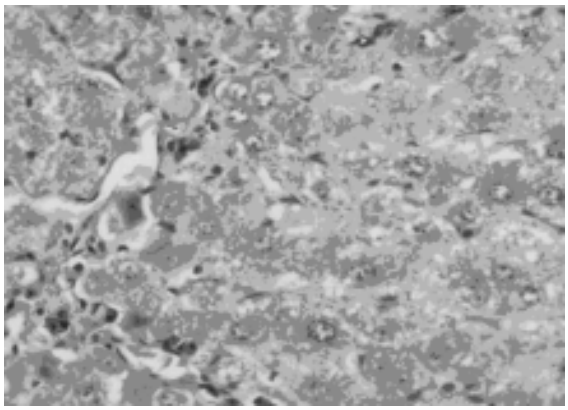


Рис. 4. Печінка щура з хронічним токсичним гепатитом. Вогнищеві некрози гепатоцитів печінки тварин при моделюванні хронічного токсичного гепатиту. Забарвлення гематоксиліном і еозином, × 200

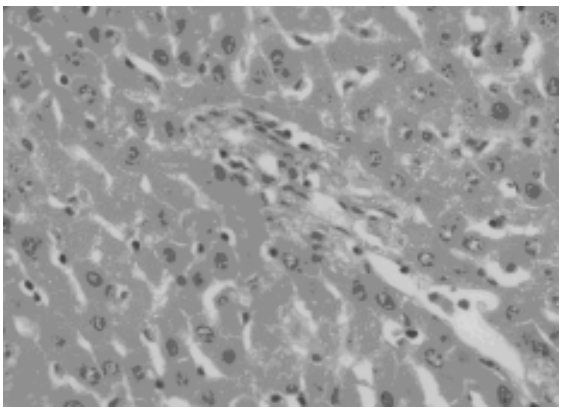


Рис. 5. Печінка щура з хронічним токсичним гепатитом при введенні лізиноприлу. Помірне розширення судин портальних трактів. Забарвлення гематоксиліном і еозином, × 200

Синусоїди добре контурувались як в центролобулярних зонах, так і в перипортальних ділянках (рис. 7). Гепатоцити в переважній більшості мали балкову організацію. Цитоплазма клітин мала дрібнозернисту, місцями гомогенну структуру, що свідчить про різке зменшення проявів білкової гіалінокрапельної дистрофії, проте в частини клітин, переважно перипортальних ділянок, дистрофічні зміни чітко виявлялися (див. рис. 6).

Переважна більшість гепатоцитів містили дещо гіпертрофовані ядра з розрихленим хроматином, з'являлись двоядерні клітини (рис. 8). Контури гепатоцитів дещо вирівнювались, міжклітинні контакти переважної більшості клітин залишалися збереженими.

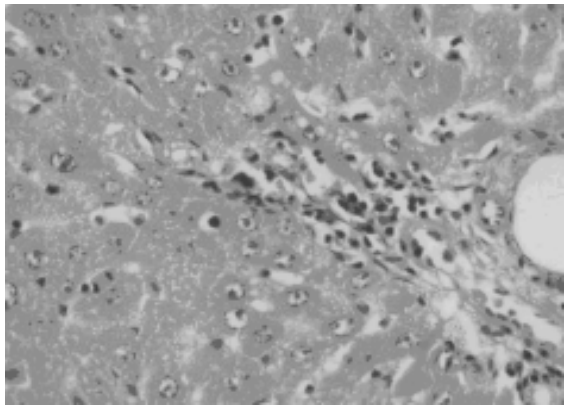


Рис. 6. Печінка щура з хронічним токсичним гепатитом при введенні лізиноприлу. Нерівномірне кровонаповнення судин портальних трактів, вогнищева лімфо- та гістіоцитарна інфільтрація периваскулярних просторів, дистрофічні зміни в гепатоцитах. Забарвлення гематоксиліном і еозином, × 200

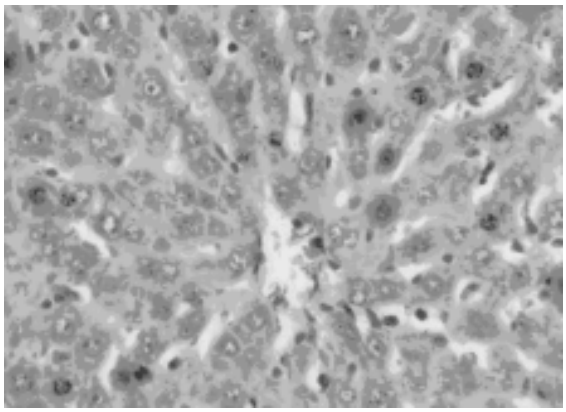


Рис. 7. Печінка щура з хронічним токсичним гепатитом при введенні лізиноприлу. Незначне розширення центральних вен, поодинокі макрофаги в просвітах синусоїдів, частково збережена балкова організація гепатоцитів, поява двоядерних гепатоцитів. Забарвлення гематоксиліном і еозином, × 200

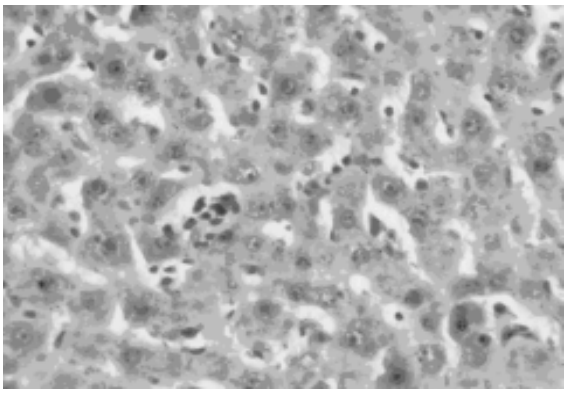


Рис. 8. Печінка щура з хронічним токсичним гепатитом при введенні лізиноприлу. Балкова організація гепатоцитів, поодинокі макрофаги в синусоїдах. Забарвлення гематоксиліном і еозином, × 200

Портальні тракти розширювались в основному за рахунок помірної периваскулярної лімфо- та гістіоцитарної інфільтрації. Жовчні протоки не візуалізувалися, холестазів не спостерігалось (див. рис. 6).

Висновки

Моделювання хронічного токсичного ураження печінки олійним розчином CCl_4 характеризується розвитком токсичної дистрофії, яка проявляється коагуляційними зональними некрозами гепатоцитів.

Лізиноприл чинить протекторну дію переважно на гепатоцити, що проявляється меншими проявами дистрофічно-некротичних змін у клітинах.

Література

1. Liver disease and the renin-angiotensin system: recent discoveries and clinical implications / J.S. Lubel, C.B. Herath, L.M. Burrell, P.W. Angus // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2008. – № 23 (9). – P. 1327–1338.

2. *Бабак О.Я.* Фиброз печени: современные представления о механизмах, способах диагностики и лечения / О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова, Н.А. Кравченко // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 2. – С. 5–17.

3. *Коваленко В.М.* Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / В.М. Коваленко, М.І. Лутай, Ю.М. Сіренко. – К.: Бізнес Поліграф, 2007. – 128 с.

4. *Драпкина О.М.* Особенности лечения артериальной гипертензии у больных с заболеваниями печени / О.М. Драпкина, Д.А. Тутнов // Рос. мед. вести. – 2008. – № 3 (XIII). – С. 43–48.

5. Пат. 43704 України, МПК (2009) G09B 23/00. Спосіб моделювання хронічного токсичного гепатиту та цирозу печінки у нестатевозрілих щурів / Н.А. Рикало, І.І. Незгода, В.А. Рауцкіс; власник Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. – № u2009 03490; заявл. 10.04.09; опубл. 25.08.09. Бюл. № 16.

6. *Стефанов О.В.* Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / О.В. Стефанов. – К.: МОЗ України, Державний фармакологічний центр, 2001. – 527 с.

7. *Сорочинников А.П.* Гистологическая и микроскопическая техника: руководство / А.П. Сорочинников, А.Е. Доросевич. – Смоленск: САУ, 2000. – 476 с.

Н.А. Рыкало, Ю.М. Береговенко

СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТКАНИ ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ТОКСИЧНОГО ГЕПАТИТА И КОРРЕКЦИИ ЛИЗИНОПРИЛОМ

Представлены структурные изменения ткани печени крыс с хроническим токсическим гепатитом и при корекции лизиноприлом. Экспериментальные иследования проведены на 34 белых лабораторных неполовозрелых крысах с начальной масой тела 50–70 г. Хронический токсический гепатит смоделирован интрагастральным введением масличного раствора CCl_4 в дозе 0,1 мл/100 г маси два раза в неделю на протяжении восьми недель. Параллельно с гепатотоксинами ежедневно интрагастрально вводили лизиноприл в дозе 20 мг/кг. Показано, что повреждение печени масличным раствором CCl_4 характеризуется развитием токсической дистрофии, которая проявляется коагуляционными зональными некрозами гепатоцитов. Лизиноприл имеет протекторное действие преимущественно на гепатоциты, что проявляется меньшими дистрофично-некротическими изменениями в клетках.

Ключевые слова: *хронический токсичный гепатит, крысы, лизиноприл, морфологические изменения печени.*

N.A. Rikalo, Y.M. Beregovenko

STRUCTURAL CHANGES IN LIVER TISSUE OF RATS WITH CHRONIC TOXIC HEPATITIS AND CORRECTION BY LISINOPRIL

The article presents the structural changes of the liver tissue of rats with chronic toxic hepatitis and correction by Lisinopril. Experimental studies conducted on 34 white laboratory immature rats with an initial body weight 50–70 g chronic toxic hepatitis was modelling by intragastric administration of 0,1 ml/100 g weight CCl_4 oil solution twice a week for 8 weeks. Lisinopril at a dose of 20 mg/kg was introduced into the stomach simultaneously with hepatotoxin daily. The results presents that liver damage by oil solution CCl_4 characterized by the development of toxic dystrophy, manifested coagulation zonal necrosis of hepatocytes. Lisinopril has mainly protective effect on hepatocytes, shown smaller manifestations of dystrophic-necrotic changes in cells.

Key words: *chronic toxic hepatitis, rats, lisinopril, morphological changes in liver.*

Поступила 15.04.16

УДК 616.36-002.1:616.151

Н.А. Рикало, І.В. Романенко

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ПЕЧІНКИ ТА БІОХІМІЧНІ ЗМІНИ СИРОВАТКИ КРОВІ ПРИ ГОСТРОМУ АЛКОГОЛЬНОМУ ГЕПАТИТІ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТУ

Описані морфологічні зміни печінки при експериментальному гострому алкогольному гепатиті, який моделювався шляхом введення щурам 40%-вого розчину етанолу протягом семи днів. Виявлені множинні інтрацелюлярні відкладення нейтральних жирів у гепатоцитах. Наведені достовірні зміни біохімічних маркерів синдромів холестазу та цитолізу гепатоцитів, зафіксовані зміни білоксинтезуючої функції печінки та зміни у пігментному обміні при експериментальному гострому алкогольному гепатиті. Морфологічно та біохімічно встановлені дозозалежні ефекти 40%-вого розчину етанолу на організм лабораторних тварин, визначено його летальну й сублетальну дози для організму щурів.

Ключові слова: *гострий алкогольний гепатит, експериментальна модель, морфологічні зміни, щури.*

Алкогольний гепатит і зумовлені ним непрацездатність і смертність залишаються серйозною медичною проблемою в Україні та світі. Відомо, що через зловживання алкоголем щорічно у світі помирає 2,5 млн осіб; алкоголь є третім за значенням фактором ризику розвитку хвороб у всьому світі [1].

Проблема алкогольного гепатиту останнім часом набула особливого значення не лише внаслідок поширення алкоголізму в Україні, але й тому, що він нерідко поєднується з гепатотропною вірусною інфекцією, ускладнюючи її перебіг і наслідки [2].

Гострий алкогольний гепатит – це гостре токсичне ураження печінки, що розвивається внаслідок прийому надмірної дози алкоголю, яка перевищує метаболічні можливості гепатоцитів. Летальна доза етанолу становить 2,0–3,5 г/кг, його концентрація в крові – 3,1–5,6 ‰[3].

Провідна патогенетична роль у розвитку гострого алкогольного гепатиту належить найбільш небезпечному метаболіту етанолу – ацетальдегіду. Розлади метаболізму, що супроводжують алкогольну інтоксикацію, та накопичення в гепатоцитах ацетальдегіду, стають причиною розвитку стеатозу. У його розвитку мають значення посилене утворення триацилгліцеролів і порушене їх виведення з печінки у складі ліпопротеїнів. Активний синтез триацилгліцеролів пов’язаний зі збільшеним надходженням у печінку вільних жирних кислот із крові, оскільки при вживанні алкоголю посилюється гідроліз триацилгліцеролів у жировій тканині. Крім того, зменшується окиснення жирних кислот в мітохондріях через пригнічення реакцій циклу трикарбонових кислот в умовах підвищення співвідношення НАДН/НАД у мітохондріях. Посилюється біосинтез жирових кислот з ацетил-КоА. Причиною цього є збільшення концентрації ацетил-КоА через посилене його утворення з етанолу і недостатнє «спалювання» в циклі трикарбонових кислот. Підвищення концентрації жирних кислот у гепатоцитах, а також збільшене утворення гліцерил-3-фосфату, що його супроводжує, веде до зростання синтезу триацилгліцеролів. Причиною порушення виведення триацилгліцеролів з печінки є токсична дія ацетальдегіду: ацетилювання апопротеїнів порушує процес формування міцел ліпопротеїнів дуже низької щільності, а модифікація тубуліну та інших білків цитоскелету робить неповноцінними процеси їх секреції в кров [4].

© Н.А. Рикало, І.В. Романенко, 2016

Необхідність більш детального з'ясування механізмів розвитку алкогольного ураження печінки та пошук ефективних методів його корекції обумовлюють актуальність дослідження механізмів розвитку гострого ураження печінки етанолом в умовах експерименту.

Метою нашої роботи було визначення летальної (DCL) та сублетальної дози (LD50) 40%-вого етанолу для лабораторних щурів, а також підтвердження розвитку гострого алкогольного гепатиту комплексним дослідженням біохімічних показників сироватки крові та морфологічних змін у печінці.

Матеріал і методи. Експериментальні дослідження проводились у двох серіях експерименту на 48 лабораторних білих нелінійних статевозрілих щурах самцях масою 120–130 г (середня маса – 125 г). Тварин утримували у віварії ВНМУ ім. М. І. Пирогова відповідно загальноприйнятим правилам і стандартам. Всі маніпуляції з експериментальними тваринами проводили із дотриманням положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей», а також згідно з науково-практичними рекомендаціями з утримання лабораторних тварин та роботи з ними [5]. На першому етапі експерименту 24 тварини були розділені на чотири групи (по шість щурів у кожній) та отримували наступні дози 40%-вого етанолу: 1-ша група – 10 мл/кг, 2-га група – 15 мл/кг, 3-тя група – 20 мл/кг, 4-та група – 25 мл/кг. Другий етап експерименту проводився для підтвердження сублетальної дози. Для його проведення використовувались 24 тварини, які також були розділені на чотири групи по шість тварин у кожній, які отримували наступні дози етанолу: 1-ша – інтактні тварини, 2-га – 10 мл/кг, 3-тя – 15 мл/кг, 4-та – 20 мл/кг. Введення 40%-вого етанолу відбувалося інтрагастральним шляхом протягом семи днів за допомогою металевого зонда з оливою.

Після виведення тварин з експерименту під тіопенталовим наркозом (з розрахунку 25 мг/кг) здійснювали забір тканини печінки для гістологічних досліджень. Для цього шматочки тканини печінки фіксували у 10%-вому розчині формаліну. Зразки різали на мікротомі, що заморожує, зрізи фарбували суданом-III для виявлення жирової інфільтрації печінки [7].

Окрім того, біохімічними методами визначали активність аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), гамаглутамілтрансферази (ГГТ), лужної фосфатази (ЛФ), лактатдегідрогенази (ЛДГ), концентрації загального білірубіну і загального білка у сироватці крові. Дослідження сироватки крові проводили на біохімічному аналізаторі «Vital Microlab 300» з використанням реактивів фірми «Pointe Scientific Inc». Біохімічні і гістологічні дослідження проводили на тваринах 2-ї серії експерименту. Отримані цифрові величини статистично обробили, різницю між порівнюваними величинами визначали, використовуючи U-критерій Манна–Уїтні.

Результати та їх обговорення. Після проведення першого етапу експерименту усі тварини 4-ї групи загинули. Серед тварин 1-ї піддослідної групи загинуло 33,3 %, серед 2-ї – 50 %, серед 3-ї – 50 %. DCL – 40%-вий етанол в дозі 25 мл/кг. У ході проведення другої серії експерименту летальність серед тварин 4-ї групи становила 50 %, серед тварин 1-ї – 3-ї груп – 0 %. Тварини 4-ї групи вибували з експерименту на 2-гу, 3-тю, 4-ту добу. Отже, LD50 етанолу була підтверджена в другій серії експерименту та становила 20 мл/кг.

Біохімічним дослідженням сироватки крові щурів встановлено достовірне підвищення активності АлАТ, АсАТ та ЛДГ, що підтверджує порушення метаболізму і пошкодження гепатоцитів, яке супроводжувалось цитолізом клітин і виходом у кров ферментів. Зокрема встановлено, що після 7-денного вживання етанолу зросла активність АлАТ у щурів 1-ї (10 мл/кг), 2-ї (15 мл/кг) та 3-ї (20 мл/кг) груп відносно інтактної групи, а саме у 2,3; 2,92 та 4,54 раза відповідно. Активність АсАТ зростала в 1-й групі у 4,78 раза, у 2-й в 11,8 раза, в 3-й у 15 разів відповідно інтактної групи. Активність печінкових ізоформ ферменту ЛДГ зростала в 1-й групі у 1,8 раза, в 2-й у 3 рази, в 3-й у 4,5 раза відносно інтактної групи.

Для підтвердження синдрому холестазу досліджувались показники ГГТ та ЛФ. Активність ГГТ збільшувалася у порівнянні з інтактними тваринами наступним чином: у щурів 1-ї групи в 6,6 раза, 2-ї – у 11,43 раза, 3-ї – у 14,3 раза. Активність ЛФ збільшувалась у щурів 1-ї групи у 6,7 раза, 2-ї – у 9,2 раза, 3-ї – у 11,2 раза відповідно, що обумовлено її вивільненням із ушкоджених гепатоцитів, а також індуктивним її синтезом у жовчних канальцях. Все це підтверджувало наявність холестазу в печінці.

Алкогольне пошкодження печінки супроводжувалося пригніченням білоксинтетичної функції органу. Нами встановлено достовірне зниження рівня загального білка у щурів при гострому алкогольному гепатиті порівняно з інтактною групою: у 1-й групі – на 1,47 %, у 2-й – на 7,12 %, у 3-й – на 35,41 %.

Про розвиток порушень пігментного обміну та печінково-клітинної недостатності при гострому алкогольному гепатиті свідчить рівень загального білірубіну, концентрація якого достовірно збільшилась відносно групи інтактних тварин наступним чином: у 1-й групі в 1,41 раза, у 2-й – в 2,4 раза, у 3-й – в 2,83 раза (таблиця).

У зразках печінки щурів, що отримували етанол в дозі 15 мл/кг, наявні дрібнокраплинні інтрацелюлярні відкладення нейтральних жирів, що розташовуються інтравакуолярно, в гепатоцитах, які розміщуються ближче до периферії часточок (рис. 2). В деяких зрізах відмічаються пилоподібні інтрацелюлярні включення нейтральних жирів та окремі округлі краплини, що вільно розташовуються в цитоплазмі гепатоцитів, які розташовані на периферії печінкових часточок (рис. 3).

Більш виразні зміни відкладання жирових включень спостерігались в біоптатах печінки тварин, які отримували сублетальну дозу етанолу (20 мл/кг). Скупчення нейтральних жирів розташовані внутрішньоклітинно у вакуолях, переважно в перилобулярній зоні печінкової часточки, місцями займаючи до 75 % об'єму гепатоцитів без зміщення ядра (рис. 4).

Результати біохімічних досліджень при моделюванні гострого алкогольного гепатиту

Група	АлАТ, Од/л	АсАТ, Од/л	ГГТ, Од/л	ЛФ, Од/л	ЛДГ, Од/л	Загальний білок, г/л	Загальний білірубін, мкмоль/л
Інтактні тварини	28,05±2,130	29,25±2,850	4,750±0,260	47,50±2,050	723,5±49,40	70,71±1,260	4,70±0,210
1-ша	64,67±1,270	85,33±1,70	31,50±0,580	317,8±5,450	1284±25,66	69,67±1,270	6,670±0,120
2-га	82,17±1,550	175,1±3,210	54,33±1,080	438,0±7,420	2213±43,70	65,67±1,270	11,28±0,220
3-тя	127,3±7,990	222,6±16,54	68,0±4,97	531,6±38,60	3316±215,9	45,67±2,860	13,30±0,890

Примітка. $p < 0,05$ у порівнянні з інтактними тваринами.

Як показали результати світлової мікроскопії, стан печінкової паренхіми інтактних щурів був типовим для цього виду тварин. У експериментальних тварин другої серії груп (2-га – 4-та) виявлені ознаки жирової дистрофії печінки. Зокрема, виявлені гепатоцити, що містять значну кількість нейтральних жирів у вигляді множинних дрібних крапель, які знаходяться в лізосомальних вакуолях (рис. 1).

В окремих гепатоцитах, що розташовуються центрилобулярно, спостерігаються лізосомальні інтрацелюлярні включення нейтральних жирів, у тому числі із зміщенням ядра (рис. 5).

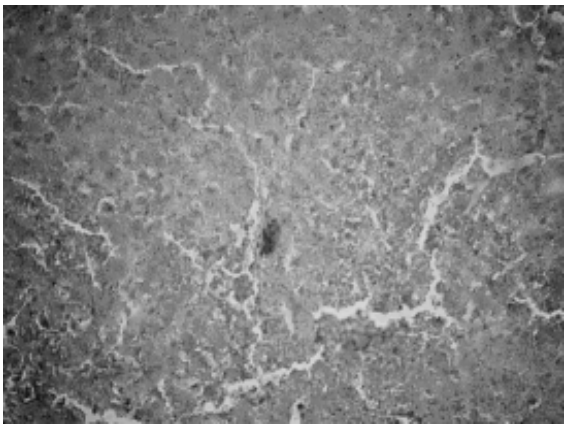


Рис. 1. Печінка щура після введення 40%-вого етанолу в дозі 10 мл/кг протягом 7 днів. Нейтральні жири у вигляді множинних дрібних крапель, які знаходяться в лізосомальних вакуолях гепатоцитів. Судан, заморожений зріз, збільшення ок. 10, об. 40

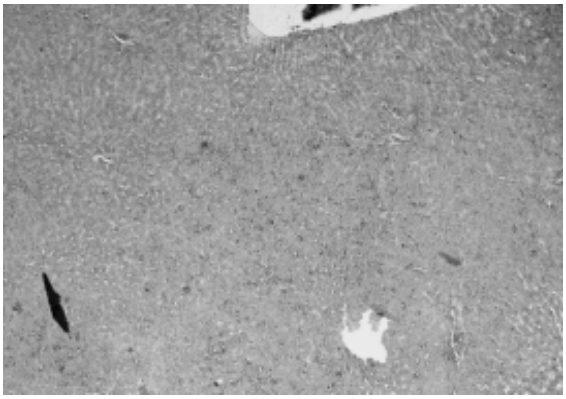


Рис. 2. Печінка щура після введення 40%-вого етанолу в дозі 10 мл/кг протягом 7 днів. Дрібнокраплинні інтрацелюлярні відкладення нейтральних жирів, що розташовуються інтравакуолярно в гепатоцитах, які розміщуються ближче до периферії часточок. Судан, заморожений зріз, збільшення ок. 10, об. 10

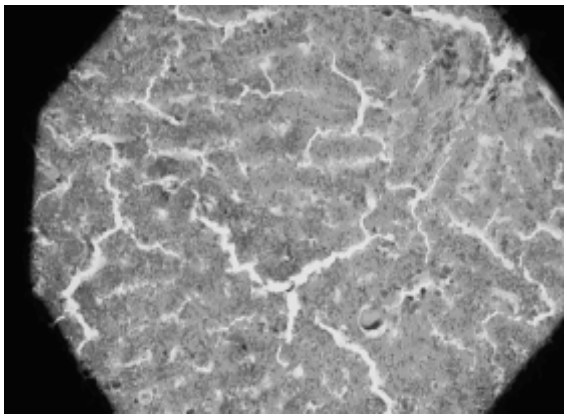


Рис. 3. Печінка щура після введення 40%-вого етанолу в дозі 10 мл/кг протягом 7 днів. Пилоподібні інтрацелюлярні включення нейтральних жирів та окремі округлі краплини, що вільно розташовуються в цитоплазмі гепатоцитів. Судан, заморожений зріз, збільшення ок. 10, об. 40

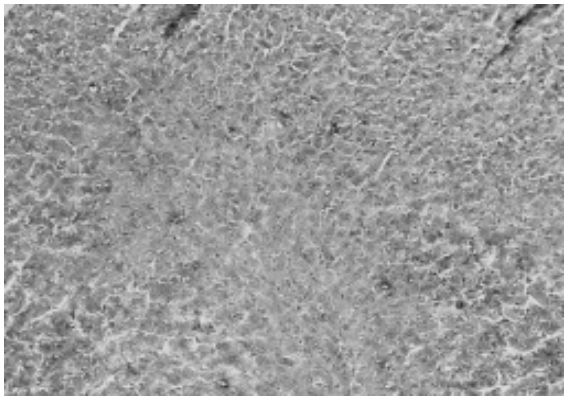


Рис. 4. Печінка щура після введення 40%-вого етанолу у дозі 10 мл/кг протягом 7 днів. Скупчення нейтральних жирів розташовані внутрішньоклітинно у вакуолях, переважно в перилобулярній зоні печінкової часточки, місцями займаючи до 75 % об'єму гепатоцитів без зміщення ядра. Судан, заморожений зріз, збільшення ок. 10, об. 20

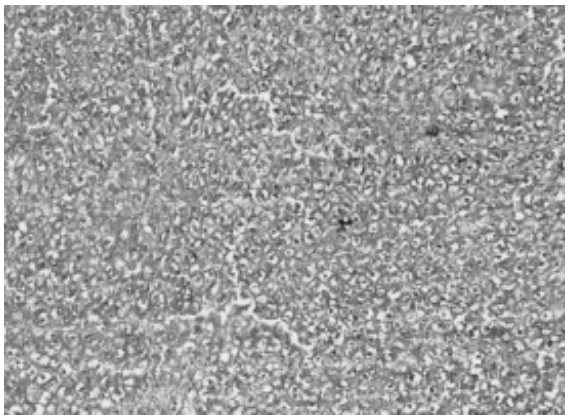


Рис. 5. Печінка щура після введення 40%-вого етанолу в дозі 10 мл/кг протягом 7 днів. Лізосомальні інтрацелюлярні включення нейтральних жирів, у тому числі із зміщенням ядра. Судан, заморожений зріз, збільшення ок. 10, об. 20

Таким чином, при введенні щурам 40%-вого розчину етанолу протягом семи днів виявлені достовірні зміни біохімічних маркерів синдромів холестазу та цитолізу гепатоцитів, зафіксовані зміни білоксинтезуючої функції печінки та зміни у пігментному обміні.

Висновки

Морфологічні зміни печінки при експериментальному моделюванні гострого алкогольного гепатиту у щурів вказують на наявність жирової дистрофії печінки, про що свідчать множинні інтрацелюлярні відкладення нейтральних жирів.

Біохімічними та морфологічними дослідженнями встановлені дозозалежні ефекти 40%-вого етанолу.

Визначені летальна (25 мл/кг) і сублетальна (20 мл/кг) дози 40%-вого етанолу на організм лабораторних щурів.

Перспективи подальших розробок. Встановлена сублетальна доза 40%-вого етанолу на організм лабораторних щурів може мати практичне застосування для моделювання гострого алкогольного гепатиту і використовуватись у доклінічному етапі досліджень ефективності і механізмів дії фармакологічних препаратів.

Література

1. *Бабак О.Я.* Алкогольная болезнь печени: научные достижения и клинические перспективы / О.Я. Бабак // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 6 (32). – С. 4–8.

2. *Андрейчин С.М.* Особливості біохімічних змін в організмі експериментальних тварин при гострому алкогольному отруєнні / С.М. Андрейчин, З.С. Скірак // Вісник наукових досліджень. – 2008. – № 3 (52). – С. 67–69.

3. *Kuntz E.* Hepatology. Principles and Practice. Heidelberg / E. Kunts, H.-D. Kunts. – Springer Medizin Verlag, 2006 – 906 p.

4. Патофізіологія: в 2 т. – Вінниця: Нова Книга, 2016. – Т. 2: Патофізіологія органів і систем. – 2016. – 291 с.

5. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю.М. Кожем'якін, О.С. Хромов, М.А. Філоненко, Г.А. Сайфетдінова. – К.: Авіценна, 2002. – 156 с.

6. European convention for the protektion of vertebrate animals used for experimental and others cientific purposes. – Council of Europe. – Strasbourg, 1986. – 56 p.

7. *Меркулов Г.А.* Курс патолого-гистологической техники / Г.А. Меркулов. – М.: Медицина, Ленингр. отд., 1969. – 424 с.

Н.А. Рыкало, И.В. Романенко

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЕЧЕНИ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЫВОРОТКИ КРОВИ ПРИ ОСТРОМ АЛКОГОЛЬНОМ ГЕПАТИТЕ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТА

Описаны морфологические изменения печени при экспериментальном остром алкогольном гепатите, который моделировался путем введения крысам 40%-ного раствора этанола в течение семи дней. Обнаружены множественные внутриклеточные отложения нейтральных жиров в гепатоцитах. Приведены достоверные изменения биохимических маркеров синдромов холестаза и цитолиза гепатоцитов, зафиксированы изменения белоксинтетической функции печени и изменения в пигментном обмене при экспериментальном остром алкогольном гепатите. Морфологически и биохимически выявлены дозозависимые эффекты 40%-ного раствора этанола на организм лабораторных животных, определены его летальная и сублетальная дозы для организма крыс.

Ключевые слова: *острый алкогольный гепатит, экспериментальная модель, морфологические изменения, крысы.*

N.A. Rykalo, I.V. Romanenko

PATOMORFOLOGYCAL CHANGES OF LIVER AND BIOCHEMICAL CHANGES OF WHEY OF BLOOD ARE AT ACUTE ALCOHOLIC HEPATITIS IN THE CONDITIONS OF EXPERIMENT

The article describes the morphological changes of the liver in experimental acute alcoholic hepatitis, which was simulated by injecting rats of a 40% solution of ethanol for seven days, found multiple intracellular the deposition of neutral fats in hepatocytes. Given significant changes of the biochemical markers of the syndrome of cholestasis and cytolysis of hepatocytes, committed changes protein synthetical function of liver and changes in liver metabolism during experimental acute alcoholic hepatitis. Morphologically and biochemically identified dose-dependent effects of a 40% solution of ethanol on the organism of laboratory animals, set it and sublethal lethal dose for the rat organism.

Key words: *acute alcoholic hepatitis, experimental model, morphological changes, rats.*

Поступила 15.04.16

УДК 615.273+616.379-008.64+616-092.6

К.В. Розова, О.О. Гончар, Ю.В. Путій, І.М. Маньковська

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, м. Київ

ВПЛИВ α-ЛІПОЄВОЇ КИСЛОТИ НА ПРО- ТА АНТИОКСИДАНТНИЙ БАЛАНС І АКТИВНІСТЬ ТРОМБОЦИТІВ У ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ

Проведено обстеження 20 осіб обох статей віком 50–70 років, хворих на цукровий діабет 2-го типу, до та після двотижневого лікування препаратом Діаліпон Турбо (діюча речовина – меглюлеїнова сіль α-ліпоєвої кислоти). Застосування препарату сприяло зменшенню проявів оксидативного стресу в плазмі крові пацієнтів, а також відмічалося підвищення активності тромбоцитів, зростання кількості серотоніну в δ-гранулах, зниження здатності до тромбоутворення, збільшення енергетичної потужності мітохондріального апарату тромбоцитів.

Ключові слова: *цукровий діабет 2-го типу, α-ліпоєва кислота, про- та антиоксидантний баланс, тромбоцити.*

Цукровий діабет (ЦД) відноситься до захворювань, що супроводжуються хронічною гіперглікемією і, як наслідок, зростанням швидкості аутоокиснення глюкози з подальшим ростом продукції вільних радикалів, порушенням про- та антиоксидантного балансу. Гіперглікемія та інсулінорезистентність сприяють формуванню окисного стресу, який призводить до появи й розвитку ускладнень ЦД, таких як нейропатія, нефропатія, ретинопатія, ангіопатія [1, 2].

Окрім вказаних патогенетичних ознак, на клітинному і тканинному рівнях ЦД характеризується формуванням мітохондріальної й ендотеліальної дисфункцій, котрі, як правило, є підґрунтям для патологічних змін у функціонуванні органів і систем у пацієнтів з діабетом [3].

Для вивчення мітохондріальної дисфункції та морфофункціонального стану інших клітинних органел у здорових людей і пацієнтів з різною патологією практично єдиними об'єктами (за відсутності оперативного втручання) є клітини крові, зокрема тромбоцити. Вони являють собою високоспеціалізовані без'ядерні клітини, на думку деяких дослідників – клітинні фрагменти, що утворюються з клітин-попередників – мегакаріоцитів [4]), котрі приймають участь у багатьох процесах, окрім пов'язаних з гемостазом, що відбуваються в організмі: в регенерації тканин, розвитку запальних і імунних реакцій, забезпеченні первинного гомеостазу [5]. Окрім значної кількості різноманітних гранул, що включають глікопротеїни, білки, фактори росту, АДФ, АТФ, іони кальцію, серотонін, гістамін тощо, тромбоцити містять певну кількість мітохондрій, які достаються їм у спадок від мегакаріоцитів, що дозволяє досліджувати структуру та функції даних органел при розвитку патологічних станів різного ґенезу [6, 7].

На сьогодні зв'язок між ЦД і окисним стресом та мітохондріальною дисфункцією залишається до кінця не з'ясованим, що ускладнює пошук ефективних терапевтичних заходів для корекції цих патологічних станів у пацієнтів. Зазначене зумовлює значний науковий і практичний інтерес до цієї проблеми.

Метою дослідження було вивчення стану про- та антиоксидантної системи крові і ультраструктури тромбоцитів у пацієнтів з ЦД і коригуючих можливостей α-ліпоєвої кислоти.

Матеріал і методи. Обстежено 20 осіб обох статей віком 50–70 років, хворих на ЦД 2-го типу. Перше обстеження виконували до початку двотижневого лікування препаратом Діаліпон Турбо (діюча речовина – меглюлеїнова сіль α-ліпоєвої кислоти), друге – через одну добу після останнього застосування препарату. Контрольна група обстежених, рандомізована за віком і статтю, складалася з 10 осіб.

© К.В. Розова, О.О. Гончар, Ю.В. Путій, І.М. Маньковська, 2016

Стан про- та антиоксидантної системи досліджували в плазмі крові пацієнтів за загальноприйнятими методами. Вміст ТБК-активних продуктів (ТБК-АП) у плазмі крові визначали згідно з [8], активність каталази – згідно з [9], Cu, Zn-супероксиддисмутази – згідно з [10], глутатіонпероксидази – згідно з [11].

Дослідження ультраструктури тромбоцитів проводили в тромбоцитарній масі, отриманій з крові обстежених осіб, шляхом центрифугування цільної крові при кімнатній температурі протягом 10 хв при 1000 g на центрифузі лабораторній Т-30 (Україна). Відділену плазму центрифугували при 5000 g протягом 15 хв за допомогою міні-центрифуги Vortecs Combispin FVL-2400N (Латвія).

Приготування зразків для електронно-мікроскопічного дослідження виконували згідно із загальноприйнятою методикою [12] і аналізували за допомогою електронного мікроскопа ПЕМ-124С (Україна). Морфометричні підрахунки виконували за допомогою комп'ютерної програми Image Tool Version 3 (США) у відповідності до підходів Вейбеля.

Отримані результати оброблялися статистично з використанням t-критерію Стьюдента. Різницю між середніми величинами вважали статистично значущою при $p<0,05$.

Результати та їх обговорення. Згідно результатів наших досліджень у хворих на ЦД 2-го типу спостерігалося зростання вмісту ТБК-АП у плазмі крові на 82 % ($p<0,05$) у порівнянні з групою контролю (рис. 1), що свідчить про активацію процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). Це впливає на розвиток патологій, що супроводжують захворювання. Так, відомо, що малоновий діальдегід інгібує простациклін, що сприяє агрегації тромбоцитів і тромбоутворенню, а також взаємодіє з апобілком ліпопротеїнів низької щільності, викликаючи хімічну модифікацію останнього. Інтенсифікація ПОЛ викликає пошкодження еритроцитів і ендотелію судин та, як наслідок, формування діабетичних ангіопатій [1,13].

Ступінь деструктивно-метаболічних порушень клітин за цих умов залежить від стану ферментативних антиоксидантних систем, які зазвичай регулюють рівень кисневих вільних радикалів. Ряд досліджень показали, що інтенсифікація процесів ПОЛ у хворих на ЦД супроводжувалася зниженням активності головних ферментів антиоксидантного захисту – СОД, каталази та глутатіонпероксидази [1, 14].

Після застосування препарату Діаліпон Турбо в крові пацієнтів спостерігалося зниження вмісту ТБК-АП на 26 % ($p<0,05$) і зростання активності СОД на 32 % ($p<0,05$), каталази на 8 % та ГП на 57 %, ($p<0,05$) у порівнянні з відповідними показниками до лікування.

Відомо, що α-ліпоєва кислота є потужним природним ліпофільним антиоксидантом. Її здатність служити в якості «пастки» вільних радикалів підтверджена у дослідах на тваринах і в клінічних дослідженнях [15]. Окрім того, вона сприяє нормалізації функції

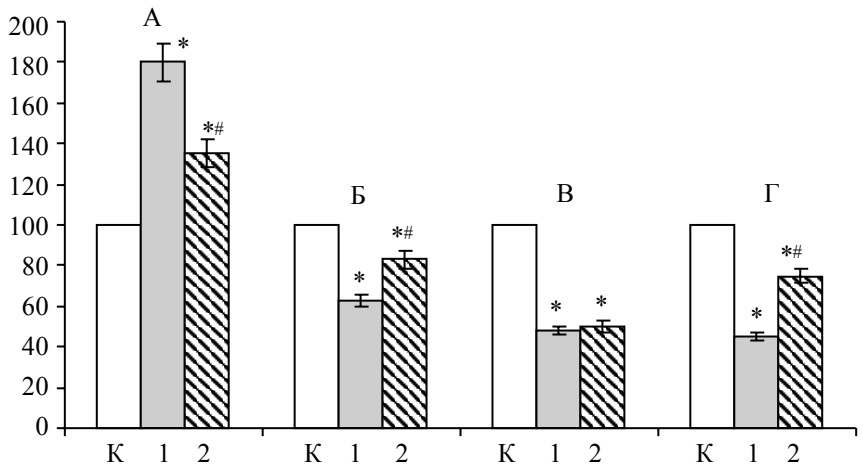


Рис. 1. Вміст ТБК-активних продуктів (А) і активність антиоксидантних ферментів: Cu,Zn-супероксиддисмутази (Б), каталази (В), глутатіонпероксидази (Г) в плазмі крові здорових людей (К) та хворих на цукровий діабет 2-го типу до (1) та після лікування (2) препаратом Діаліпон Турбо. Показники здорових людей прийняті за 100 %. $p<0,05$ * на відміну від контролю; # $p<0,05$ на відміну від показників до лікування

глутатіонової системи антирадикального захисту, виступаючи як донор SH-груп і замінюючи відновлений глутатіон в реакціях, що відбуваються за участю глутатіонпероксидази [16].

Тромбоцити пацієнтів з ЦД характеризуються зміщенням α- та δ-гранул, а також мітохондрій мікротрубочок, котрі складають цитоскелет, на периферію клітини (рис. 2, *а*), що розглядають як показник низької активності тромбоцитів. Кількість оптично щільних δ-гранул є незначною – 2–5 Од/кл (рис. 2, *а*, таблиця). Вважають, що такі гранули містять серотонін, АДФ та АТФ, а також акумулюють Ca^{2+}. Причому кількість щільних гранул залежить саме від кількості серотоніну, котрий справляє безпосередній вплив на м'язові клітини в стінках великих судин, що є особливо важливим при ЦД у зв'язку з розповсюдженістю при цій патології судинних ускладнень [17].

Натомість, кількість великих δ-гранул, які містять білки й глікопротеїни, котрі приймають участь у процесах згортання крові, фактори росту, літичні ферменти в тромбоцитах пацієнтів, є значною: 10–17 Од/кл (таблиця). Можна припустити, що значна кількість таких гранул вказує на можливість тромбоутворення у пацієнтів з ЦД.

Що стосується мітохондрій, то в тромбоцитах спостерігаються одиничні органели, часто частково вакуолізовані або септовані (рис. 2, *а*, таблиця), що поряд з малою кількістю δ-гранул вказує на знижений енергетичний метаболізм.

Тромбоцити мають добре розвинений внутрішній скелет, про що свідчить наявність значної кількості (5–10 Од/кл) оптично прозорих трубочок (так званих канальців, які представляють щільну тубулярну систему (рис. 2, *а*). Остання є місцем синтезу циклооксигенази та простагландинів, окрім цього трубочки селективно зв'язують двовалентні катіони і є резервуарами Ca^{2+}. Ймовірно, значна кількість мікротрубочок до певної міри компенсує незначну кількість δ-гранул у плані накопичення кальцію.

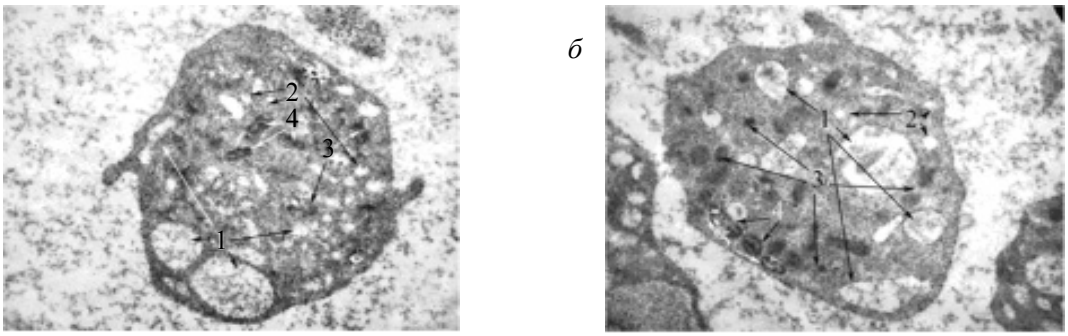


Рис. 2. Ультраструктура тромбоцитів у пацієнтів з цукровим діабетом до (*а*) та після лікування (*б*): 1 – α-гранули, 2 – мікротрубочки, 3 – δ-гранули, 4 – мітохондрії, 5 – аутофагосоми, × 12000

Застосування діаліпону у пацієнтів з ЦД призводило до активації тромбоцитів – спостерігався зсув гранул до центра клітини (рис. 2, *б*). Більшість тромбоцитів (>60 %) можна було віднести до молодих форм з площею >42 мкм (до лікування таких тромбоцитів було близько 38 %, таблиця).

Кількість α-гранул зменшувалася (таблиця), що, ймовірно, вказує на зниження здатності до тромбоутворення. Натомість вміст δ-гранул достовірно зростав. Якщо

Ультраструктури тромбоцитів у пацієнтів з цукровим діабетом

Показник	Групи пацієнтів	
	до лікування	після лікування
Середня площа тромбоцитів, мкм^2	33,6±2,0	53,7±3,6*
Кількість δ-гранул, Од/кл	3,8±0,1	5,3±0,4*
Кількість α-гранул, Од/кл	15,2±2,1	8,7±1,4*
Кількість мітохондрій, Од/кл	3,1±0,8	6,6±1,2*
Середній діаметр мітохондрій, мкм	0,41±0,04	0,54±0,05*
Середня площа мітохондрій,10^{-2} мкм^2	32,5±2,8	44,2±3,1*

Примітка: * $p<0,05$.

вважати цей показник безпосередньо пов'язаним з кількістю серотоніну, можливо, виявлений факт відображає збільшення його вмісту, а відтак, і зміни скоротливості судинної стінки [18].

Висновок про підвищення активності тромбоцитів, вірогідно, може бути поширений і на деякі інші клітини крові, оскільки тромбоцити, являючись «уламками» мегакаріоцитів, можуть давати уявлення про зміни, що мають місце в клітинах кісткового мозку.

В тромбоцитах збільшувалася кількість мітохондрій, зростав їх середній діаметр. Органели мали електронно-щільний матрикс, були добре структурованими, що свідчить про можливість мітохондрій ефективно виконувати синтез макроергів (рис. 2, *б*, таблиця). Зростала також середня площа мітохондрій – такі зміни слід розглядати як набухання малої амплітуди (не більше 30–40 %), котре супроводжується збільшенням енергетичної потужності мітохондріального апарату клітин. Такі зміни мітохондрій за умов збереження цілісності мітохондріальних мембран супроводжуються зростанням як концентрації АТФ, так і її синтезу [19].

В тромбоцитах виявляли помірну активацію аутофагії з лізисом мітохондрій (рис. 2, *б*). В ситуації розвитку у пацієнтів з ЦД цей процес можна розглядати як позитивний, спрямований на позбавлення клітин від структурно або функціонально пошкоджених органел [20]. Окрім того, вважають, що завдяки аутофагії клітина може поповнювати нестачу пластичних речовин і енергії та повернутися до нормальної життєдіяльності.

Висновки

При обстеженні хворих на цукровий діабет 2-го типу в крові пацієнтів було виявлено маркери оксидативного стресу та порушення антиоксидантного балансу. Дослідження ультраструктури тромбоцитів за такої патології виявило структурні передумови розвитку судинних ускладнень, можливість посиленого тромбоутворення та зниження енергетичного метаболізму.

Застосування препарату Діаліпон Турбо (α-ліпоєва кислота) показало його позитивний вплив, котрий виражався у зменшенні в крові вторинних продуктів ПОЛ, зростанні активності антиоксидантних ферментів – Cu, Zn-супероксиддисмутази та глутатіонпероксидази. Відбувалося підвищення активності тромбоцитів, ознаками якої можна вважати переважання в тромбоцитарній масі молодих форм тромбоцитів; зростання кількості серотоніну в δ-гранулах, що може вказувати на зміни скоротливості судинної стінки; зниження здатності до тромбоутворення; збільшення енергетичної потужності мітохондріального апарату тромбоцитів.

Література

1. *Балаболкин М.И.* Диабетическая невропатия / М.И. Балаболкин, В.М. Креминская // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2000. – Т. 100, № 4. – С. 57–64.

2. *Baynes J.W.* Oxidative stress in diabetes / J.W. Baynes, S.R. Thorpe // Antioxidants in diabetes management. Ed. L. Packer, N.Y. M Dekker Inc. – 2000.– P. 77–92.

3. *Шевчук В.В.* Зміни функціонального стану ендотелію, гемокоагуляційної ланки гомеостазу та морфофункціональних властивостей еритроцитів у хворих на неалкогольний стеатогепатит із метаболічним синдромом / В.В. Шевчук, О.І. Федів // Буковинський медичний вісник. – 2012. – Т. 16, № 4 (64). – С. 175–180.

4. *Данилов И.П.* Тромбоциты: новый взгляд на их роль в организме / И.П. Данилов // Мед. новости. – 2008. – № 9. – С. 17–19.

5. *Колосова Е.Н.* Оценка морфофункционального состояния тромбоцитов у больных идиопатической тромбоцитопенической пурпурой методом витальной компьютерной морфометрии / Е.Н. Колосова, И.А. Василенко, Л.Г. Ковалева // Бюллетень СО РАМН. – 2011. – Т. 31, № 2. – С. 58–63.

6. *Вашкинель В.К.* Ультраструктура и функция тромбоцитов человека / В.К. Вашкинель, М.Н. Петров. – Л.: Наука, 1982. – 88 с.

7. *Watso S.P.* Platelets / S.P. Watso, K.S. Authi. – Oxford, 1996. – 370 p.

8. *Стальная И.Д.* Современные методы в биохимии / И.Д. Стальная, Т.Г. Гаришвили. – М.: Медицина, 1977. – С. 66–68.

9. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова, В.Е. Токарев // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.

10. *Misra H.* The role of superoxide anion in the autoxidation of Epinephrine and a simple assay superoxide dismutase / H. Misra, I. Fridovich // J. Biol. Chem. – 1972. – Vol. 247, № 10. – P. 3170–3175.

11. *Olinescu R.* Influence of hemoproteins on glutathione peroxidase activity/ R. Olinescu, S. Nita // Rev. Roum.Biochem. – 1973. – Vol. 10, № 2. – P. 119–129.

12. *Карупу В.Я.* Электронная микроскопия / В.Я. Карупу. – К.: Вища шк., 1984. – 208 с.

13. *Mosaad A.* Evaluation of some biochemical changes in diabetic patients/ A. Mosaad, Abou-Seif, Abd-Allah Youssef // Clinica Chimica Acta. – 2004. – Vol. 346. – P. 161–170.

14. Evaluation of plasma superoxide dismutase and glutathione peroxidase in type 2 diabetic patients / P. Hisalkar, A.B. Patne, M.M. Fawade, A.C. Karnik // Biology and Medicine. – 2012. – Vol. 4 (2). – P. 65–72.

15. α-липоевая кислота (эспа-липон) в комплексном лечении диабетической нейропатии / М.И. Балаболкин, Э.Р. Хасанова, А.М. Мкртумян, В.М. Креминская // Клиническая фармакология и терапия. – 1998. – № 2. – С. 78–82.

16. *Packer L.* Alfa-lipoic acid as a biological antioxidant / L. Packer, E. Witt, H. Tritschler // Free Radic Biol Med. – 1995. – Vol. 19. – P. 227–250.

17. Ультраструктура тромбоцитов и дисфункция NO-системы у больных с ревматоидным артритом / В.Н. Коваленко, А.С. Гавриш, Н.М. Гулая и др. // Укр. мед. часопис. – 2001. – № 3. – С. 129–132.

18. Role of platelet electron microscopy in the diagnosis of platelet disorders / S. Clauser, E. Cramer-Borde // Semin. Thromb. Hemost. – 2009. – № 35 (2). – P. 213–223.

19. *Резников К.М.* Общие механизмы формирования ответных реакций организма на воздействие факторов окружающей среды / К.М.Резников // Прикладные информационные аспекты медицины: Сб. научн. работ. – Воронеж, 1998. – Т. 1. – С. 4–9.

20. *Huang J.* Autophagy and human disease / J. Huang, D.J. Klionsky // Cell Cycle. – 2007. – Vol. 1, № 6. – P. 1837–1849.

К.В. Розова, О.А. Гончар, Ю.В. Путий, И.Н.Маньковская

ВЛИЯНИЕ α-ЛИПОЕВОЙ КИСЛОТЫ НА ПРО- И АНТИОКСИДАНТНЫЙ БАЛАНС И АКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА

Проведено обследование 20 человек обоих полов в возрасте 50–70 лет, больных сахарным диабетом 2-го типа, до и после двухнедельного лечения препаратом Диалипон Турбо (действующее вещество – меглюлеинова соль α-липоевой кислоты). Применение препарата способствовало уменьшению проявлений оксидативного стресса в плазме крови пациентов, а также отмечалось повышение активности тромбоцитов, рост количества серотонина в δ-гранулах, снижение способности к тромбообразованию, увеличение энергетической мощности митохондриального аппарата тромбоцитов.

Ключевые слова: *сахарный диабет 2-го типа; α-липоевая кислота; про- и антиоксидантный баланс, тромбоциты.*

K.V. Rozova, O.A. Gonchar, Yu.V. Putiy, I.N. Mankovska

EFFECTS OF α-LIPOIC ACID ON PRO- AND ANTIOXIDANT BALANCE AND PLATELETS ACTIVITY IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE II

The study involved 20 people of both sexes aged 50–70 years, patients with diabetes mellitus type II, before and after a 2-week treatment Dialipon Turbo (active ingredient – salt of α-lipoic acid). Use of the drug has helped to reduce the manifestations of oxidative stress in the blood plasma of patients, and there was an increase of platelet activity, growth in the number of serotonin in δ-grains, reduced ability to thrombosis, increase energy capacity platelet mitochondrial apparatus.

Key words: *diabetes mellitus type II, α-lipoic acid, pro- and antioxidative balanse, platelets.*

Поступила 12.05.16

УДК 617-005.1-07

І.В. Савицький, С.В. Руснак, О.П. Наговіцин, І.А. Кузьменко, І.В. М'ястківська, О.О. Свірський

Одеський національний медичний університет

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ УДОСКОНАЛЕННЯ СУЧАСНОЇ ДІАГНОСТИКИ КРОВОВТРАТ

В експериментальних і клінічних умовах досліджені методи визначення об'єму крововтрати, а саме їх об'єктивність. На сьогодні найшироковживаними в клінічній практиці є формульні методи (за Альговером, за гематокритним числом). В експериментальних умовах була відтворена модель травматичної ампутації нижньої кінцівки. Рівень крововтрати за формульними методами не відповідав рівням фактичної крововтрати на різних стадіях у межах від –11,1 до +41,2 %. Клінічне (когортне) обстеження хворих на виразкову хворобу 12-палої кишки, хронічну і неуточнену з кровотечею (К 26,4), показало, що розрахунки формульними методами були не інформативними у 7,8–38,5 % пацієнтів. Причому протягом 12 годин інфузійної терапії кількість хворих зросла в групі з субкомпенсованим геморагічним шоком від 53,8 до 69,2 %. При виписуванні у 46,1 % хворих не були стабілізовані гематологічні показники. Вважаємо, що сучасна тактика, яку застосовують в клініці, не задовольняє потреби діагностичної бази при гострих кровотечах, оскільки вони патофізіологічно ґрунтуються не лише на гематологічних показниках. Нами запропоновано в майбутньому базувати діагностичну тактику, патофізіологічно обґрунтовану, на кількісних змінах згортальної системи крові.

Ключові слова: *фактор Віленбранда, гостра кровотеча, діагностика.*

Кровотеча є одним із найгостріших питань у невідкладній абдомінальній хірургії. В США первинна захворюваність на шлунково-кишкові кровотечі складає 52–64 особи на 100 тис. пацієнтів, летальність – 6–10 % від показників захворюваності. В Європі та Японії первинна захворюваність на шлунково-кишкові кровотечі складає 48–144 особи на 100 тис. пацієнтів, що пояснюється різними етіопатогенетичними чинниками [1]. В РФ первинна захворюваність становить 7,4 % від кількості хворих на гострий живіт, відзначено зростання кількості хворих у 2,5 рази, летальність сягає 16–17 %, в осіб похилого віку цей показник вище в 1,5–2 рази) [2].

В Україні показник первинної захворюваності на шлунково-кишкові кровотечі протягом 2003 – 2010 рр. коливався в межах 423 – 464 особи на 100 тис. населення, що дорівнює 21263 випадки у рік.

Значною є частота кровотеч при ДТП. Так, в середньому за добу на автодорогах України в ДТП гинуть 12 людей та травмуються більше 100 учасників дорожнього руху, і практично в усіх цих ситуаціях певною мірою мала місце кровотеча [3]. Кровотеча внаслідок виразкової хвороби в структурі усіх ускладнень складає 20–51 % випадків. За даними центру шлунково-кишкової кровотечі та політравми м. Одеси, за останні 10 років на стаціонарному лікуванні перебували 4280 пацієнтів.

За етіопатогенетичними чинниками шлунково-кишкових кровотеч в Україні перше місце посідає виразкова хвороба – 53,1 %, на другому – ерозивний гастродуоденіт – 14,3 %, далі – онкологічна патологія – 10,1 %, синдром Мелорі–Вейса – 7,5 %, кровотеча при варикозно розширених венах стравоходу при ускладненнях цирозу печінки – 7,2 %, та інші причини (поліпоз, синдром Пейтца – Егардса, виразка Делафуа, неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона, дивертикул Меккеля тощо) – 7,8 %. Летальність при шлунково-кишкових кровотечах виразкового генезу в середньому становить 12,3 % [4]. Найтяжчими є кровотечі внаслідок рецидивів – після лапаротомій відсоток рецидиву дорівнює

© *І.В. Савицький, С.В. Руснак, О.П. Наговіцин та ін.* 2016

85 % [5], в РФ він становить понад 30 %. За останні роки відзначається збільшення різних видів кровотеч у вказаних групах.

Нами були окреслені наступні завдання:

• проаналізувати ефективність формульних методів, які використовуються для розрахунку об'єму крововтрати, в експериментальних умовах;

• проаналізувати показники гематокриту та гемодинаміки після медикаментозного гемостазу у хворих з шлунково-кишковою кровотечею виразкового генезу після одноразової інфузії патогенетичної терапії;

• запропонувати більш дійове направлення діагностичної оцінки об'єму крововтрати при гострих кровотечах в клінічних і експериментальних умовах, на прикладі фактора Віленбранда [6].

Матеріал і методи. Дослідження виконано на 29 щурах з експериментальної клініки Одеського НМУ (похибка визначення 0,01 г), модель – травматична ампутація нижньої кінцівки [7], та на групі пацієнтів зі шлунково-кишковою кровотечею виразкового генезу, які знаходились на стаціонарному лікуванні в Одеському міському клінічному центрі шлунково-кишкових кровотеч та поєднаної травми.

Щурам без наркозу перерізали великі судинно-нервові пучки з пошкодженням мікроциркуляторного русла на всьому протязі верхньої третини стегна, без подальшого використання як тимчасових, так і постійних методів зупинки кровотечі. Дані умови відповідають заданій експериментальній моделі. Після цього мала місце кровотеча з наступним розвитком геморагічного і травматичного шоку, який ускладнювався [7]. Фактичну крововтрату визначали механічним підрахунком крові, яка виливається з травмованої кінцівки. Розраховували об'єм циркулюючої крові тварин, об'єм крововтрати на різних стадіях кровотечі (яка складала 15, 20 та 40 %), а також після смерті щурів. Досліджувані показники крововтрати дорівнювали: при компенсованій стадії (2,41± 0,16) мл, субкомпенсованій – (3,21±0,31) мл, некомпенсованій – (6,30±0,67) мл, ecsitus letalis – (10,20±0,92) мл.

Шоковий індекс Альговера. Підрахували показники по цій методиці на різних стадіях і співставили з показниками фактичної крововтрати: компенсована стадія – (3,16± 1,10) мл, субкомпенсована – (4,21±1,28) мл, некомпенсована – (5,60±1,46) мл, ecsitus letalis – (14,4±2,22) мл (в усіх випадках $p<0,05$). Різниці показників порівняно з фактичною крововтратою дорівнювали 0,75 мл (31,1 % в компенсованій стадії), 1,00 мл (31,2 % в субкомпенсованій), 0,70 мл (-11,1 % в некомпенсованій) та 4,20 мл (41,2 %) – ecsitus letalis.

Метод розрахунку відношення фактичного гематокриту до фізіологічного. Компенсована стадія – (1,58±0,08) мл, $p<0,05$; субкомпенсована – (2,37±0,24) мл, $p<0,05$; декомпенсована – (4,74±0,71) мл, $p<0,001$. Різниця показників крововтрати між фактичною та даними, що отримані за допомогою формульного методу, складає: компенсована стадія – 0,83 мл (34,4 %), субкомпенсована – 0,84 мл (26,1 %), декомпенсована – 1,56 мл (24,7 %).

Для діагностичної оцінки та подальшого вибору лікування за сучасних умов необхідно застосувати весь діагностичний комплекс, спрямований на верифікацію об'єму крововтрати, оцінити загальний стан хворого та приділити увагу ускладненням [6, 7]. Нами більш детально розглянуто та оцінено методи, спрямовані на встановлення об'єму крововтрати при різних нозологічних одиницях, на стадіях крововтрати та на етапах надання медичної допомоги. Загалом мова йде про формульні та радіометричні методи, а також тетраполярну допплерографію (Є.М. Шепетько [4]). Найбільш вживаними в клінічній практиці є формульні методи, особливо шоковий індекс за Альговером та розрахунок відношення показників фактичного та фізіологічного гематокриту, що буде нами детально проаналізований.

Проведено клінічне проспективне когортне дослідження 26 пацієнтів з клінічним діагнозом виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, ускладнена шлунково-кишковою кровотечею. Всім пацієнтам проводилось лікування відповідно до протоколу. Формульні методи також використано для встановлення об'єму крововтрати в клінічних умовах відповідно до протоколу МОЗ України від 29.12.05 № 782. Вік пацієнтів – (67,5± 9,0) років. При проведенні разової інфузії всім було зроблено загальний аналіз крові, виміряно частоту пульсу і розмір систолічного артеріального тиску. Структурно діагностовано кровотечі за класифікацією Forest: I тип – активна кровотеча – 6 (23,1 %), II тип – нестійкий гемостаз – 20 (76,9 %) пацієнтів.

Частота пульсу під час надходження – (92,8±6,7) уд/мин; після корекції – (95,7± 2,0) уд/мин. Систолічний артеріальний тиск під час надходження – (124,2±5,5) мм рт. ст., після корекції – (115,0±4,2) мм рт. ст. Об'єм одноразової інфузії – 729,2 мл. Об'єм крововтрати: у 10 пацієнтів метод неінформативний, при надходженні – 20 % – 14 пацієнтів, у двох – 10 %. Розмір крововтрати за шоковим індексом знизився у двох пацієнтів (15,4 %, $p<0,05$). Пульс у середньому по групі збільшився в 2,9 раза, що дає змогу судити про те, що відносна тахікардія зберігається навіть після наповнення кровоносного русла. Систолічний артеріальний тиск у середньому по групі знизився на 9,2 мм рт. ст. ($p<0,05$), хоча після корекції мав збільшитися до нормальних показників.

Зафіксовані такі показники: гематокрит – 25,5±4,9; кількість еритроцитів – (3,2± 0,6)·10^{12}/л. Вирахуваний об'єм крововтрати: у 38,5 % пацієнтів метод неінформативний; 10 % крововтрати – 7,7 %; 20 % крововтрати – 53,8 % випадків ($p<0,05$). Об'єм разової інфузії – (729±21,5) мл. Протягом 12 годин стаціонарного лікування гематокрит – 26,5± 6,0; кількість еритроцитів – (3,1±0,5)·10^{12} / л. Виходячи з цього, встановили об'єми крововтрат: метод неінформативний у 7,8 % випадків; 10 % крововтрати – 23,0 %, 20 % крововтрати – 69,2 % пацієнтів. Летальність у когорті сягнула 7,7 % ($p<0,05$), пацієнтам стабілізовано гематологічні показники – 46,2 %, у 46,1 % – гематологічні показники не стабілізувались до моменту виписування зі стаціонара. Гематокрит не в змозі миттєво відобразити інтенсивність кровотечі, бо в наведених ситуаціях спостерігається вихід формених елементів з депо крові та незрілих форм з червоного кісткового мозку.

Розрахунки показали, що дані методи діагностики не є маркерними для встановлення об'єму крововтрати на різних стадіях кровотечі, тому що базуються на гемодинамічних змінах. Вони неповністю відображують реальну картину, тому як задіюються компенсаторні системи, і зміни показників значно менше змінюються, ніж сама інтенсивність кровотечі. А це згодом призводить до хибного призначення розміру та якості інфузійної терапії та об'єму оперативної активності.

Пропонується діагностичну базу при гострих кровотечах будувати на кількісних змінах згортальної системи крові завдяки тому, що зсідаюча система крові функціонує на різних стадіях і видах кровотечі та не залежить від більшості фізіологічних і патофізіологічних систем в організмі. При вказаних ситуаціях можна оцінити рівень крововтрати з високою точністю і селективністю.

Наглядний приклад: нами обраний фактор з судинно-тромбоцитарної ланки згортальної системи крові, а саме фактор Віленбранда. Кров від кожної досліджуваної тварини ми розділили в дві пробірки. В першу пробірку входила кров кількістю 15 % втрати від рівня об'єму циркулюючої крові (ОЦК), в іншу – решта до моменту локального гемостазу. Середнє значення крововтрати – (4,89±0,01) мл, рівень ОЦК – 27,5 мл, 15 % крововтрати фактично досягає рівня (4,1± 0,01) мл. Норма фактора в плазмі коливається в межах 80–120 %. Середнє значення по групі – 136,4 %. Це збільшення від верхнього значення на 16,4 %, а у відносній величині на 13,7 %, у той час як від нижньої межі – 56,4 %, у відносній величині – 70,5 % ($p<0,05$).

Значення фактора при крововтраті 15 % від ОЦК – 122,4 %. Збільшення від верхнього значення – відповідно 2,4 та 2,0 %. При відношенні до нижньої межі – 42,4 та 53 % ($p<0,05$).

Кровотеча, яка сягала більше ніж 15 %, відмічалась у 77,8 % тварин. Фактичне значення фактора судинно-тромбоцитарної ланки – 154,4 %. Це на 34,4 % по середньому значенні та на 28,7 % відносно вище верхньої норми, у той час як ці значення на 74,4 та 93,0 % більші за мінімальне значення при $p<0,05$. Коефіцієнт кореляції в трьох випадках складав 30,9; 125,1 та 436,8.

На сьогоднішній день в медицині подібна діагностична методика ніколи не використовувалась.

Висновки

1. Проаналізовано формульні методи, які використовуються для розрахунку об'єму крововтрати в експериментальних умовах, і встановлено, що вони не верифікують об'єм крововтрати.

2. Показано неефективність і неінформативність формульних методів для встановлення об'єму крововтрати в клінічних умовах на прикладі шлунково-кишкової кровотечі виразкового генезу.

3. Запропоновано більш дійове направлення для діагностичної оцінки об'єму крововтрати при гострих кровотечах в клінічних

і експериментальних умовах, а саме визначення кількісних змін зсідаючої системи крові, в даному випадку на прикладі фактора Віленбранда.

Література

1. *Покидько М.М.* Метод емболізації шлунково-кишкових кровотеч / М.М.Покидько // Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини. – Тези доп. наук.-практ. конф., присвяченої 115-річчю з дня народження проф. М.О. Ясиновського. – Одеса, 2014. – С. 98.

2. Безпека дорожнього руху: правові та організаційні аспекти : Матеріали VIII Міжнар. наук.-практ. конф. – Донецьк : Донецький юридичний інститут МВС України, 2013. – 325 с.

3. *Тимербулатов В.М.* Гемостаз при острых желудочно-кишечных кровотечениях / В.М. Тимербулатов, Ш.В. Тимербулатов, Р.Б. Сагитов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2010. – № 3. – С. 20–26.

4. Інноваційні технології хірургічного лікування гострих шлунково-кишкових кровотеч / Л.Я. Ковальчук, Є.М. Шепетько, В.О. Шапринський та ін. Подання на здобуття Державної премії України в галузі хірургії – Тернопіль, 2013. – 10 с.

5. Використання лазерного випромінювання при лікуванні кровоточивих гастродуоденальних виразок / В.В. Грубнік, О.О. Фомічов, І.В. Московченко // Актуальність питання лазерної ендоскопії і літотрипсії: Тези доп. – Челябінськ, 1990. – С. 30–32.

6. Хвороба Віленбранда у жінок / О.В. Колосов, О.О. Столиця, О.І. Філіпова // Гематологія. – 2013. – № 4. – С. 113–114.

7. Порушення мікроциркуляції в сполучнотканинних структурах деяких органів в травматичному шоці з гострою крововтратою / Н.Г. Дмітров, Є.І. Сімагін, І.В. Кіпренський, А.В. Чайковський // Архів анатомії, гістології, ембріології. – 1975. – Т. 69, № 9. – С. 62–73.

8. *Фомін П.Д.* Інтраопераційний гемостаз як одне із важливих умов успіху хірургічного втручання / П.Д. Фомін, О.К. Курбанов, В.В. Кілімчук // Здоров'я України. Хірургія. Ортопедія. Травматологія. – 2012. – № 3 (9). – С. 11.

И.В. Савицкий, С.В. Руснак, О.П. Наговицын, И.А. Кузьменко, И.В. Мьястковская, А.А. Свирский

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ СОВРЕМЕННОЙ ДИАГНОСТИКИ КРОВОПОТЕРИ

В экспериментальных и клинических условиях исследованы методы определения объема кровопотери, а именно их объективность. На сегодняшний день наиболее широко употребляемыми в клинической практике являются формульные методы (по Альговеру, по гематокритному числу). В экспериментальных условиях была воспроизведена модель травматической ампутации нижней конечности. Уровень кровопотери по формульным методам не отвечал уровням фактической кровопотери на разных стадиях в пределах от –11,1 до +41,2 %. Клиническое (когорное) обследование больных язвенной болезнью 12-перстной кишки, хронической и неуточненной с кровотечением, показало, что расчеты объема кровопотерь формульными методами были не информативными у 7,8 – 38,5 % пациентов. Причем в течение 12 часов инфузионной терапии количество больных выросло в группе с субкомпенсированным геморрагическим шоком от 53,8 до 69,2 %. При выписке у 46,1 % больных не были стабилизированы гематологические показатели. Считаем, что современная тактика, применяемая в клинике, не удовлетворяет потребности диагностической базы при острых кровотечениях, поскольку они патофизиологически основываются не только на гематологических показателях. Предложено в будущем базировать диагностическую, патофизиологически обоснованную тактику на количественных изменениях свертывающей системы крови.

Ключевые слова: *фактор Виленбранда, острое кровотечение, диагностика.*

I.V. Savitskij, S.V. Rusnak, O.P. Nagovitsyn, I.A. Kuzmenko, I.V. Mjastkivska, O.O. Svirskyj

NOSOTROPIC GROUND OF IMPROVEMENT OF MODERN DIAGNOSTICS OF LOSS OF BLOOD

The experimental and clinical conditions were studied methods for determining the volume of blood loss, namely their objectivity. Today, the most widely used in clinical practice is definable methods (for Algover, Moreau, against hematocrit at Libov et al.). Travmatic model has been replicated in experimental conditions. The level of blood loss, according to formulary methods did not meet the level of actual blood loss at different stages in the range of -11.1 to +41.2%. In a clinical study examined 12 patients with peptic

ulcer, duodenal ulcer, chronic and unspecified bleeding. It was obtained conclusion that formulaic calculation methods were not informative in the 7.8 to 38.5% of the patients. Moreover, during the 12.00 infusion therapy increased the number of patients in the group with subcompensated hemorrhagic shock from 53.8 to 69.2%. And at discharge of patients in 46.1% of patients were not stabilized hematology. Current strategy, which is used in the clinic, does not meet the diagnostic needs of framework for acute bleeding, because they are based on pathophysiological haematological indices. We offer in the future to base diagnostic tactics pathophysiological grounded on quantitative changes of blood coagulation.

Key words: *factor of Vilenbrand's, acute bleeding, diagnosis.*

Поступила 11.05.16

УДК 616.127-002-008.6-053.2-073.432.19

К.В. Сергієнко, О.В. Ніколаєва, О.В. Морозов

Харківський національний медичний університет

ТИПИ МІОКАРДІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ДІТЕЙ ІЗ НЕРЕВМАТИЧНИМ МІОКАРДИТОМ І ДИЛАТАЦІЙНОЮ КАРДІОМІОПАТІЄЮ

В катамнезі обстежено 51 дитину із неревматичним міокардитом і дилатаційною кардіоміопатією, які були встановлені в ранньому віці. Виділено типи міокардіальної дисфункції та виявлено риск розвитку хронічної серцевої недостатністі у майбутньому.

Ключові слова: *діти, міокардит, кардіоміопатії, катамнестичне спостереження, хронічна серцева недостатність.*

Серцева недостатність супроводжує захворювання серця як у дорослих, так і у дітей. Майже всі вроджені вади серця, запальні ураження міокарда, кардіоміопатії тощо завжди починаються з гостро розвиненої серцевої недостатності [1–3]. У дорослих пацієнтів більш актуальною є хронічна серцева недостатність (ХСН), яка супроводжує ішемічну хворобу серця, атеросклероз тощо. Багато років вивчаються етіологічні фактори, патофізіологічні варіанти розвитку ХСН, особливості клінічного перебігу, розроблені критерії діагностики, сучасні принципи терапії, класифікації. Але особливої уваги вимагає дитячий вік, тому що існують захворювання, які дебютують у ранньому віці і вже на початку формується ХСН [4–6]. Саме ця когорта населення повинна підлягати найбільш ретельному катамнестичному спостереженню на предмет виявлення ознак, а в найкращому випадку – профілактиці розвитку ХСН в молодому віці.

Мета дослідження – удосконалення діагностики ранніх ознак ХСН у дітей, які в ранньому віці перенесли захворювання міокарда, на підставі вивчення типів міокардіальної дисфункції й визначення рівня натрійуретичного пептиду.

Матеріал і методи. Обстежені в катамнезі 51 дитина із дебютом захворювання міокарда у ранньому віці: неревматичний міокардит (НРМ) – 38 дітей, дилатаційна кардіоміопатія (ДКМП) – 13 хворих. Серед обстежених переважали хлопчики – (59,0± 4,4) %, $p<0,01$. Більшість обстежених пацієнтів – діти раннього віку (до трьох років) – (57,8±4,2) %.

Термін катамнестического спостереження склав від 1 до 20 років. Усім пацієнтам проводили загальноклінічне обстеження: вивчення анамнезу, скарг, об'єктивне обстеження, ЕКГ, ДЕхоКГ, клінічне, біохімічне обстеження крові. В катамнезі у 27 пацієнтів із НРМ (n=23) і ДКМП (n=4) вивчали плазмову концентрацію мозкового натрійуретичного пропептиду (виробник ООО «БиоТехЛаб-С», США) імуноферментним набором для кількісного визначення NT-proBNP в сироватці людини. За норму були взяті показники натрійуретичного пептиду у дітей з нормальним функціональним станом серцево-судинної системи (n=7), який склав 145,57 фмоль/мл. ДЕхоКГ реєстрували на ультразвуковій діагностичній системі «PARTNER-3» фірми «ESAOT» (Італія).

Результати. При катамнестичному спостереженні перед нами стояла задача виявити зміни з боку серця у підлітків із захворюванням міокарда в анамнезі. Пацієнти з ДКМП мали на момент обстеження ознаки серцевої недостатності різного ступеня, поширення меж серцевої тупості, аускультативно – глухість серцевих тонів, систолічний шум. При обстеженні діти із перенесеним НРМ не скаржились, об'єктивно – змін з боку серцево-судинної системи ми не виявили. Морфометричні і гемодинамічні параметри серця, а також параметри діастолічної функції серця наведені в табл. 1.

© К.В. Сергієнко, О.В. Ніколаєва, О.В. Морозов, 2016

Таблиця 1. Морфофункціональні параметри серця у обстежених дітей за даними ЕхоКГ

Параметр	ДКМП (n=13)	НРМ (n=38)
ЧСС	100,1±12,1	99,8±3,1
Діастолічний діаметр лівого шлуночка (ДДЛШ)	159,5±14,4 P_{II}<0,01	110,9±1,9
Систолічний діаметр лівого шлуночка (СДЛШ)	199,9±23 P_{II}<0,01	119,9±3,9
Діастолічний діаметр правого шлуночка (ДДПШ)	164,0±2,3 P_{II}<0,001	118,9±4,1
Діаметр лівого передсердя (ДЛП)	151±24,7	106,5±2,2
Товщина задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ)	96,7±8,6	107,5±4,1
Товщина міжшлуночкової перегородки (ТМПШ)	122,9±8,0	112,1±4,5
Діастолічний об'єм лівого шлуночка (VдЛШ)	312,3±60,6 P_{II}<0,01	127,2±6,0
Систолічний об'єм лівого шлуночка (VсЛШ)	587,4±143,3 P_{II}<0,01	167,1±13,6
Ударний об'єм (УО)	114,8±11,4	106,6±4,5
Хвилинний об'єм (ХО)	150,8±37,3	106,5±4,9
Серцевий індекс (CI)	177,8±17,1 P_{II}<0,001	107,6±5,7
Процент систолічного потовщення міокарда задньої стінки лівого шлуночка (ΔD)	44,6±15,4 P_{II}<0,05	83,9±2,9
Фракція викиду (ФВ)	38,7±4,8 P_{II}<0,001	85,6±2,3
Раннє передсердне наповнення (E)	98,4±10,7	99,3±2,5
Градієнт раннього передсердного наповнення (градієнт E)	92,2±18,5	93,1±4,1
Пізнє передсердне наповнення (A)	72,6±11,1	85,5±3,3
Градієнт пізнього передсердного наповнення	37,6±10,4	66,9±5,5
E/A	156,3±15,8***	133,3±6*
Час ізоволюмічного розслаблення (IVRT)	114,4±14	76,6±3,6
RR	99,5±2,7	116,6±4,1

Примітка. Достовірність різниці з нормативними показниками: *p<0,05, **p<0,01, *p<0,001. p_I – порівняння з групою дітей з ДКМП; p_{II} – порівняння з групою дітей з НРМ.

Як видно із даних табл. 1, в катамнезі у пацієнтів з ДКМП зберігалися дилатація порожнин серця, зниження систолічної функції серця. Також у обстежених дітей з ДКМП мало місце зменшення показника пізнього передсердного наповнення (A) на 27,4 %, а також пізнього градієнта передсердного наповнення (градієнт A) на 62,4 %. Найбільш інформативним виявився показник співвідношення піків раннього та пізнього передсердного наповнення (E/A), який був збільшений у всіх пацієнтів на 56,3 %. Отже, дослідження дозволило встановити рестриктивний тип дисфункції у всіх хворих з ДКМП.

У дітей з НРМ покращилися морфометричні і гемодинамічні показники серця, хоча такі показники, як ФВ, ΔD та об'єми ЛШ залишалися дещо зміненими. Це обумовлено тим, що на момент обстеження в катамнезі у (81,6±6,3) % пацієнтів мали місце залишкові зміни в серці, що, вірогідно, є проявами міокардіосклерозу. Серед дітей з НРМ порушення діастолічної функції було виявлено у 63,2 %, із них 23,7 % мали виключно діастолічну дисфункцію при збереженій скоротливій здатності міокарда. Індивідуальний аналіз показав, що серед усіх обстежених переважав рестриктивний тип діастолічної дисфункції (19 дітей), який вказує на зниження діастолічної податливості міокарда ЛШ і на можливе підвищення тиску в лівому передсерді. У п'яти обстежених спостерігався псевдонормальний тип дисфункції. Відомо, що рестриктивний тип діастолічної дисфункції має найгірший прогноз серед хворих і є важливим предиктором серцево-

судинної смертності. У наших хворих спостерігався саме цей тип дисфункції, вірогідно, обумовлений тривало існуючою дилатацією і, можливо, міокардіосклерозом після перенесеного запального ураження міокарда.

Індивідуальний аналіз груп показав, що серед усіх обстежених пацієнтів в катамнезі були виявлені різні типи міокардіальної дисфункції (табл. 2).

Таблиця 2. Частота встановлення типів міокардіальної дисфункції при обстеженні хворих в катамнезі, (M±m) %

Міокардіальна дисфункція	ДКМП (n=13)	НРМ (n=38)
Систолічна	0	18,4±6,3
Діастолічна	0	23,7±6,9
Систолодіастолічна	100*	39,5±7,9
Відсутність змін	0	23,7±6,9

Примітка. * p<0,001.

Як видно із даних табл. 2, найбільш несприятливий тип міокардіальної дисфункції спостерігався у пацієнтів з ДКМП (систолодіастолічна дисфункція). В групі з НРМ без міокардіальної дисфункції було лише 7 дітей.

Враховуючи той факт, що у більшості обстежених у катамнезі дітей з НРМ виявлені зміни морфології та функцій серця при відсутності проявів серцевої недостатності, ми вирішували питання щодо наявності стертих форм ХСН у наших пацієнтів. Тому було проведено дослідження рівня натрійуретичного пептиду в сироватці крові 23 дітей з НРМ. Підвищення цього показника було виявлено у 78,3 % пацієнтів, тобто діти мали ознаки доклінічної стадії серцевої недостатності. При аналізі показників ДЕхоКГ встановили, що 5 пацієнтів мали тенденцію до зниження систолічної функції серця, 4 – діастолічну дисфункцію, 9 – систолодіастолічну дисфункцію. Проведений кореляційний аналіз рівня натрійуретичного пептиду і гемодинамічних показників серця показав середню силу кореляційного зв'язку з діаметром ЛШ в систолу (r=0,33) та діастолу (r=0,40), розміром лівого передсердя (r=0,52), масою міокарда ЛШ (r=0,32), показниками діастолічної функції серця: періодом пізнього діастолічного наповнення А (r=-0,61) (зворотний зв'язок документує підвищення показника натрійуретичного пептиду при зменшенні піка А, тобто появу рестриктивного типу діастолічної дисфункції) та співвідношенням раннього та пізнього діастолічного наповнення Е/А (r=0,68). Індивідуальний аналіз показав, що найвищі показники натрійуретичного пептиду мали діти із порушенням діастолічної функції без клінічних проявів серцевої недостатності (рис. 1).

Таким чином, результати дослідження свідчать, що визначення рівня натрійуретичного пептиду має суттєве значення для діагностики доклінічних форм ХСН у дітей із захворюванням міокарда [7, 8]. Особливо важливо контролювати рівень цього показника при катамнестичному спостереженні хворих, які перенесли НРМ в ранньому віці.

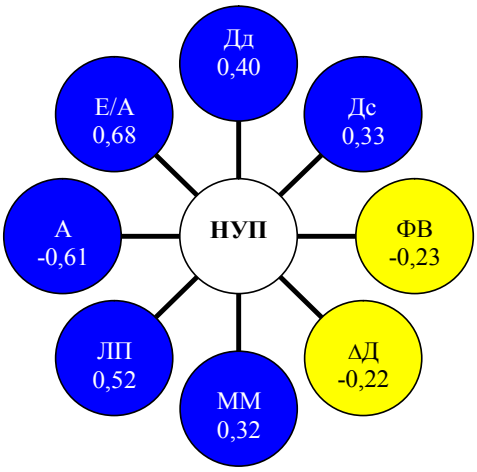


Рис. 1. Кореляційні зв'язки натрійуретичного пептиду (НУП) з гемодинамічними показниками

Порівняння середніх значеннь натрійуретичного пептиду в групах дітей з систолічною, діастолічною, комбінованою дисфункціями з нормативними показниками (діти, у яких в катамнезі не було виявлено змін з боку функціональної здатності міокарда) показало (рис. 2), що найвищі показники натрійуретичного пептиду мали діти із порушенням діастолічної функції, дещо нижче були показники у дітей із комбінованим типом дисфункції.

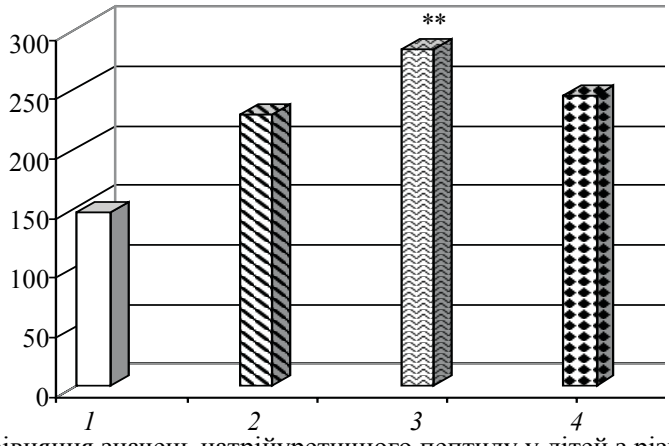


Рис. 2. Порівняння значень натрійуретичного пептиду у дітей з різними видами міокардіальної дисфункції:
1 – практично здорові; 2 – систолічна дисфункція; 3 – діастолічна; 4 – комбінована. ** p<0,01

Висновки

1. Дилатаційна кардіоміопатія у дітей має несприятливий перебіг з подальшим розвитком морфофункціональних змін у серці та прогресуванням проявів серцевої недостатності. Серед дітей з перенесенним неревматичним міокардитом одужали 18,4 % пацієнтів. Інші мали різні типи міокардіальної дисфункціїї при відсутністі проявів серцевої недостаності.

2. Всі пацієнти з дилатаційною кардіоміопатією мали порушення як систолічної, так і діастолічної функції (за рестриктивним типом). Серед дітей з неревматичним міокардитом були виявлені різні типи міокардіальної дисфункції, у 50 % таких дітей – рестриктивний тип діастолічної дисфункції.

3. Визначення рівня натрійуретичного пептиду має суттєве значення для діагностики доклінічних стадій ХСН у дітей із захворюванням міокарда. Особливо важливо контролювати рівень цього показника при катамнестичному спостереженні хворих, які перенесли неревматичний міокардит в ранньому віці.

Перспективність дослідження. Розвиток ХСН у пацієнтів молодого віку викликає багато труднощів і в діагностиці, і в лікуванні. Ретельне катамнестичне спостереження за пацієнтами, які в анамнезі мають будь-яке захворювання міокарда, дозволить знизити ризик виникнення ХСН. Найбільш ефективний метод – це спільна робота педіатрів і терапевтів. Також перспективним є подальше вивчення ранніх маркерів розвитку ХСН та впровадження в поліклінічну практику сімейної медицини.

Література

1. Диагностика сердечной недостаточности у детей и подростков / А.Н. Беловол, И.И. Князькова, А.С. Сенаторова, А.Ф. Шипко // Серцева недостатність. –2015. – № 1. – С. 41–53.

2. *Басаргина Е.Н.* Миокардит у детей: трудности диагноститки и лечения / Е.Н. Басаргина // Педиатрия. – 2015. – Т. 94, № 2. – С. 152–164.

3. Outcomes of children following a first hospitalization for dilated cardiomyopathy / S.A. Hollander, D. Bernstein, J. Yeh, et al. // Circ. Heart Fail. – 2012. – № 5. – P. 437–443.

4. Национальные рекомендации ОССН РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) // Сердечная недостаточность. – 2013. – Т. 14, № 7 (81).

5. Prevalence, morbidity, and mortality of heart failure-related hospitalizations in children in the United States: a population-based study / J.W. Rossano, J.J. Kim, J.A. Decker, et al. // J. Card. Fail. – 2012. – Vol. 18. – P. 459–470.

6. *Рак Л.І.* Формування хронічної серцевої недостатності у дітей з патологією міокарда запального та незапального ґенезу / Л.І. Рак // Український ревматологічний журнал. – 2010. – № 2 (40). – С. 71–75.

7. *Нагорная Н.В.* Клиническое значение показателя натрийуретического пептида у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Н.В. Нагорная, Е.В. Пшеничная, Е.В. Бордюгова // Здоровье ребенка. – 2011. – № 2 (29). – С. 6–14.

8. Иммунохимические медиаторы повреждения миокарда у детей с хронической сердечной недостаточностью / Ю.В. Шматкова, Т.В. Бердова, Е.Н. Басаргина и др. // Педиатрия. – 2008. – Т. 87, № 2. – С. 6–9.

Е.В. Сергиенко, О.В. Николаева, А.В. Морозов

ТИПЫ МИОКАРДИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ДЕТЕЙ С НЕРЕВМАТИЧЕСКИМ МИОКАРДИТОМ И ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

В катамнезе обследован 51 ребенок с неревматическим миокардитом и дилатационной кардиомиопатией, установленной в раннем возрасте. Выделены типы миокардиальной дисфункции и выявлен риск развития ХСН в молодом возрасте.

Ключевые слова: *дети, миокардит, кардиомиопатии, катамнестическое наблюдение, хроническая сердечная недостаточность.*

O.V. Sergienko, O.V. Nikolaeva, A.V. Morozov

TYPES OF MIOCARDIAL DISFUNCTION FOR CHILDREN WITH NON-RHEUMATIC MYOCARDITIS AND DILATACION CARDIOMIOPATHY

The 51 patients with pathology of the myocardium, which was diagnosed at an early age, were catamnestic examined. The cardiac remodeling myocardial variants in children with dilated cardiomyopathy and non-rheumatic myocarditis were established.

Key words: *children, myocarditis, cardiomyopathy, catamnesis, remodeling myocardial.*

Поступила 22.04.16

УДК 616.33-008.1

С.Н. Смирнов, А.С. Смирнов, М.А. Мирзебасов

ГУ «Луганский государственный медицинский университет», г. Рубежное

КОРРЕКЦИЯ ИЗМЕНЕНИЙ СОСТОЯНИЯ СТЕНКИ ПИЛОРИЧЕСКОГО ОТДЕЛА ЖЕЛУДКА, ВЫЗВАННЫХ ИНГАЛЯЦИЯМИ ЭПИХЛОРГИДРИНА

В экспериментах на белых крысах-самцах изучали роль двухмесячного ингаляционного воздействия эпихлоргидрина в формировании изменений состояния желудка и оценивали эффективность применения экстракта эхинацеи пурпурной и тиотриазолина в качестве корректоров возникающих изменений. С использованием морфометрических методов было установлено, что ингаляции эпихлоргидрина вызывали уменьшение толщины стенки пилорического отдела желудка крыс, которое сохранялось в течение 30 суток после их завершения. Применение экстракта эхинацеи пурпурной и тиотриазолина уменьшало выраженность и продолжительность уменьшения толщины стенки пилорического отдела желудка, вызванного эпихлоргидрином. Тиотриазолин проявлял более выраженный корригирующий эффект, чем экстракт эхинацеи пурпурной.

Ключевые слова: *желудок, изменение стенки желудка, эпихлоргидрин, экстракт эхинацеи пурпурной, тиотриазолин.*

Болезни органов пищеварительной системы, частота которых в последние годы продолжает расти, приводят к потере трудоспособности, снижению качества жизни, могут вызывать инвалидизацию и смерть. Среди этих заболеваний большой удельный вес принадлежит болезням желудка [1, 2]. Морфофункциональные перестройки желудка происходят по ряду причин, в том числе и под действием экзогенных факторов [3–5]. Спектр факторов химической природы, действующих на пищеварительную систему, весьма разнообразен [6, 7]. В условиях химического производства и в быту человек часто контактирует с эпоксидами и соединениями, имеющими в своем составе эпоксидную группу. Представителем таких соединений является эпихлоргидрин, поступающий в организм человека в основном ингаляционным путем. Известно, что поступление эпихлоргидрина в организм вызывает изменения со стороны глаз, дыхательных путей, кожи, репродуктивных органов, иммунной системы [8–10].

Вместе с тем действие эпихлоргидрина на желудок изучено недостаточно, что обусловливает необходимость проведения исследований в этом направлении. Распространенность контактов с эпихлоргидрином людей, задействованных в химическом производстве, определяет актуальность установления закономерностей влияния эпихлоргидрина на состояние желудка и необходимость поиска перспективных методов коррекции изменений, обусловленных его действием.

Целью исследования было изучить роль ингаляционного воздействия эпихлоргидрина в формировании изменений состояния желудка и оценить эффективность применения экстракта эхинацеи пурпурной и тиотриазолина в качестве корректоров возникающих изменений.

Материал и методы. Эксперименты проводили на 180 белых беспородных половозрелых крысах-самцах, которых разделили на шесть групп. Крысы 1-й группы служили контролем. Крысы 2-й группы 2 месяца 5 дней в неделю в течение 5 часов в день подвергались ингаляционному воздействию эпихлоргидрина в дозе 10 ПДК (10 мг/кг). Крысы 3-й группы на протяжении двух месяцев по 5 дней в неделю через желудочный зонд получали экстракт эхинацеи пурпурной по 200 мг/кг массы тела. Крысам 4-й группы в течение двух месяцев 5 дней в

© С.Н. Смирнов, А.С. Смирнов, М.А. Мирзебасов, 2016

неделю внутрибрюшинно в дозе 117,4 мг/кг массы тела вводили 2,5%-ный раствор тиотриазолина. Крысы 5-й группы получали эпихлоргидрин и экстракт эхинацеи пурпурной. Крыс 6-й группы подвергали воздействию эпихлоргидрина и тиотриазолина.

На 1-е, 7-е, 15-е, 30-е и 60-е сутки после завершения двухмесячного воздействия изучаемых факторов посредством декапитации под эфирным наркозом выводили из эксперимента по 6 крыс из каждой экспериментальной группы. Желудок отпрепаровывали и фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального формалина. Гистологическую обработку выполняли по стандартной методике путем обезвоживания в растворах этилового спирта, который потом удаляли с помощью ксилола. Препараты заливали в парафин. Парафиновые серийные срезы толщиной 4 мкм изготавливали на санном микротоме. Для изучения структуры желудка его срезы окрашивали гематоксилин-эозином и по ван Гизону. Определяли толщину стенки пилорического отдела желудка. Полученные данные статистически обработали. Для определения достоверности различий использовали U-критерий Манна–Уитни. Различия считали достоверными при $p<0,05$.

Результаты. После завершения воздействия эпихлоргидрина толщина стенки пилорического отдела желудка крыс оказалась меньше, чем у интактных крыс контрольной группы, на 1-е сутки исследования на 19,2 % ($p<0,01$), на 7-е – на 17,6 % ($p<0,01$), на 15-е и 30-е – на 12,3 и 5,3 % соответственно ($p<0,05$). С 1-х по 60-е сутки наблюдения толщина стенки желудка крыс, перенесших воздействие эпихлоргидрина, линейно увеличилась на 21,5 % ($p<0,05$), табл. 1.

Введение экстракта эхинацеи пурпурной сопровождалось увеличением толщины пилорического отдела желудка по отношению к аналогичному показателю интактных крыс контрольной группы на 1-е и 7-е сутки наблюдения на 5,6 и 7,5 % ($p<0,05$) соответственно (табл. 1). В течение 60 суток после окончания действия экстракта у крыс, получавших его, происходило волнообразное уменьшение толщины стенки пилорического отдела желудка, которое составило 5,5 % ($p<0,05$).

На 15-е сутки после завершения введения тиотриазолина наблюдалось увеличение толщины стенки пилорического отдела желудка в сравнении с таковой у интактных крыс контрольной группы на 6,7 % ($p<0,01$), а на 30-е сутки – на 3,9 % ($p<0,05$). У крыс, получавших тиотриазолин, рассматриваемый показатель с 1-х по 15-е сутки наблюдения изменялся статистически недостоверно, затем, к 60-м суткам, линейно снижался на 4,8 % ($p<0,05$), табл. 2.

Толщина стенки пилорического отдела желудка крыс на 1-е сутки после прекращения ингаляций эпихлоргидрина и воздействия экстракта эхинацеи пурпурной в сравнении с толщиной стенки пилорического отдела желудка интактных крыс контрольной группы оказалась меньше на 10,4 %, на 7-е сутки – меньше на 11,8 %, на 15-е – меньше на 5,0 % ($p<0,01$) (см. табл. 1). В сравнении с толщиной стенки пилорического отдела желудка крыс, которым проводили ингаляции эпихлоргидрина, у крыс, получавших эпихлоргидрин на фоне введения экстракта эхинацеи пурпурной, значения данного показателя оказались выше на 1-е, 7-е, 15-е и 30-е сутки на 10,9 % ($p<0,05$), 7,0 % ($p<0,05$), 8,4 % ($p<0,05$)

Таблица 1. Толщина стенки пилорического отдела желудка крыс после ингаляций эпихлоргидрина и воздействия экстракта эхинацеи пурпурной (n=6)

Сутки наблюдения	Толщина стенки пилорического отдела желудка (M±СКО), мкм			
	контрольная группа	после ингаляций эпихлоргидрина	после воздействия экстракта эхинацеи пурпурной	после воздействия эпихлоргидрина и экстракта эхинацеи пурпурной
1-е	818,10±37,60	661,03±46,15*	864,21±33,14	732,78±30,75*
7-е	810,07±36,84	667,49±40,08*	870,87±26,52	714,21±31,84*
15-е	827,09±28,65	725,36±56,88*	814,26±30,01	786,14±19,42*
30-е	835,07±39,96	790,81±33,25*	849,74±27,73	786,14±19,42*
60-е	829,09±31,95	803,15±54,61^{x}	816,48±30,98^{x}	812,73±30,88^{x}

Примечание. $p<0,05$; *достоверно в сравнении с показателями крыс контрольной группы; $^{\#}$ в сравнении с показателями крыс, которым проводили ингаляции эпихлоргидрина; ^{x} в сравнении с показателями крыс одной экспериментальной группы в разные сроки наблюдения.

Здесь и в табл. 2.

Таблица 2. Толщина стенки пилорического отдела желудка крыс после ингаляций эпихлоргидрина и воздействия тиотриазолина (n=6)

Сутки наблюдения	Толщина стенки пилорического отдела желудка, (M±СКО) мкм			
	контрольная группа	после ингаляций эпихлоргидрина	после воздействия тиотриазолина	после воздействия эпихлоргидрина и тиотриазолина
1-е	818,10±37,60	661,03±46,15*	852,90±31,01	764,38±40,65*#
7-е	810,07±36,84	667,49±40,08*	845,32±42,81	764,21±33,08*#
15-е	827,09±28,65	725,36±56,88*	882,29±24,50*	842,67±42,81#
30-е	835,07±39,96	790,81±33,25*	867,73±24,59*	815,35±26,37
60-е	829,09±31,95	803,15±54,61x	840,13±33,97 x	840,81±43,25x

и 6,3 % (p<0,01) соответственно (см. табл. 1). С 1-х по 7-е сутки наблюдения толщина стенки пилорического отдела желудка крыс, перенесших воздействие эпихлоргидрина и экстракта эхинацеи пурпурной, изменялась статистически недостоверно, однако в течение последующих 45 суток она волнообразно увеличивалась на 10,9 % (p<0,01).

После завершения ингаляций эпихлоргидрина и воздействия тиотриазолина толщина стенки пилорического отдела желудка крыс уменьшалась в сравнении с толщиной стенки этого отдела органа у интактных крыс контрольной группы на 1-е и 7-е сутки на 6,6 и 5,7 % (p<0,05) соответственно (табл. 2). По отношению к соответствующему показателю у крыс, получавших эпихлоргидрин, толщина стенки пилорического отдела желудка крыс, на которых действовали эпихлоргидрин и тиотриазолин, увеличивалась на 1-е сутки наблюдения на 15,6 %, на 7-е – на 14,5 %, на 15-е сутки – на 16,2 % (p<0,01). В период с 1-х по 60-е сутки после прекращения введения эпихлоргидрина и тиотриазолина значение рассматриваемого показателя волнообразно возрастало на 10,0 % (p<0,05).

Выводы

1. Ингаляции эпихлоргидрина вызывают уменьшение толщины стенки пилорического отдела желудка крыс, которое сохраняется в течение 30 суток после их завершения.

2. Применение экстракта эхинацеи пурпурной и тиотриазолина уменьшает выраженность и продолжительность уменьшения толщины стенки пилорического отдела, вызванного эпихлоргидрином. Тиотриазолин проявляет более выраженный корригирующий эффект, чем экстракт эхинацеи пурпурной.

Дальнейшие исследования влияния эпихлоргидрина на желудок позволят получить инфомацию о механизмах развития вызываемых им изменений состояния органа и создать экспериментальную базу для разработки действенных подходов к коррекции этих изменений.

Литература

1. *Беляева Ю.Н.* Мониторинг распространенности болезней органов пищеварения и смертности от них в Саратовской области с использованием ГИС-технологий / Ю.Н. Беляева, Г.Н. Шеметова, Д.П. Хворостухин // Практикуючий лікар. – 2013. – № 3 (7). – С. 59–62.

2. *Бойко Т.Й.* Епідеміологія та чинники ризику хронічних неспецифічних запальних захворювань кишечнику / Т.Й. Бойко // Сучасна гастроентерологія. – 2013. – № 4 (72). – С. 129–133.

3. *Смирнов С.М.* Вплив гіпертермії середнього ступеня важкості та інозину на стан головних клітин фундальних залоз шлунка щурів / С.Н. Смирнов, Т.В. Лежньова, А.С. Смирнов, Д.Ю. Маначенко // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2012. – Т. 7, № 1. – С. 103–107.

4. Параметры пролиферации и апоптоза эпителиальных клеток в слизистой оболочке желудка у коренных и некоренных жителей Хакасии с Helicobacter pylori положительной язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / В.В. Цуканов, О.В. Штыгашева, А.В. Васютин и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2015. – № 158 (4). – С. 431–433.

5. *Kemmerly T.* Gastroduodenal mucosal defense / T. Kemmerly, J.D. Kaunitz // Curr Opin Gastroenterol. – 2014. – № 30 (6). – P. 583–588.

6. *Аминова А.И.* Причины развития хронических гастродуоденальных и костных расстройств у детей, проживающих под действием антропогенных экологических факторов (обзор литературы) / А.И. Аминова, Е.Ю. Минченко // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – № 1. – С. 95–101.

7. *Yi S.W.* Agent orange exposure and cancer incidence in Korean Vietnam veterans: a prospective cohort study / S.W. Yi, H. Ohrr // Cancer. – 2014. – № 120 (23). – P. 3699–3706.

8. Загрязнение воздушной среды хлорорганическими углеводородами в производствах поливинилхлорида и эпихлоргидрина / Н.А. Тараненко, Н.М. Мещакова, О.М. Журба, В.В. Тележкин // Гигиена и санитария. – 2014. – № 4. – С. 47–51.

9. Decreased lung function associated with occupational exposure to epichlorohydrin and the modification effects of glutathione s-transferase polymorphisms / J.C. Luo, T.J. Cheng, H.W. Kuo, M.J. Chang // J. Occup. Environ. Med. – 2004. – № 46 (3). – P. 280–286.

10. One-generation reproductive toxicity study of epichlorohydrin in Sprague-Dawley rats / I.S. Shin, N.H. Park, J.C. Lee, et al. // Drug. Chem. Toxicol. – 2010. – № 33 (3). – P. 291–301.

С.М. Смірнов, А.С. Смірнов, М.А. Мірзебасов

КОРЕКЦІЯ ЗМІН СТАНУ СТІНКИ ПІЛОРИЧНОГО ВІДДІЛУ ШЛУНКА, ВИКЛИКАНИХ ІНГАЛЯЦІЯМИ ЕПІХЛОРГІДРИНУ

В експериментах на білих щурах-самцях вивчали роль двомісячного інгаляційного впливу епіхлоргідрину у формуванні змін стану шлунка і оцінювали ефективність застосування екстракту ехінацеї пурпурової і тіотриазоліну в якості коректорів виникаючих змін. З використанням морфометричних методів було встановлено, що інгаляції епіхлоргідрину викликали зменшення товщини стінки пілоричного відділу шлунка щурів, що зберігалося протягом 30 діб після їх завершення. Застосування екстракту ехінацеї пурпурової і тіотриазоліну знижувало ступінь і скорочувало тривалість зменшення товщини стінки пілоричного відділу шлунка, викликаного епіхлоргідрином. Тіотриазолін виявляв більш виражений коригуючий ефект, ніж екстракт ехінацеї пурпурової.

Ключові слова: *шлунок, зміна стінки шлунка, епіхлоргідрин, екстракт ехінацеї пурпурової, тіотриазолін.*

S.N. Smirnov, A.S. Smirnov, M.A. Mirsebasov

CORRECTION CHANGES OF STATE OF WALL PYLORIC DEPARTMENT OF STOMACH, CAUSED INHALATIONS OF EPIKHLORGIDRIN

White rats had inhalation of epichlorohydrin for two months. After this change of stomach had been examined. We evaluated the efficacy of the extract of Echinacea purpurea and Thiotriazoline as correctors by morphometric techniques. It was found epichlorohydrin induced decrease in wall thickness pyloric stomach of rats. This decrease maintained for 30 days after inhalation. The use of the extract of Echinacea purpurea and Thiotriazoline reduces the severity and duration of the stomach pyloric part wall thickness reduction caused by epichlorohydrin. Thiotriazoline showed a more pronounced correction effect than the extract of Echinacea purpurea.

Key words: *stomach, change wall of stomach, epikhlorgidrin, extract of Echinacea purpurea, Thiotriazoline.*

Поступила 26.04.16

УДК 612.826:577.112[616.831.45-008.64:612.273.2

И.Ю. Сопова, А.Г. Новлюк

Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы

СОДЕРЖАНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНО-МОДИФИЦИРОВАННЫХ БЕЛКОВ В БАЗАЛЬНЫХ ЯДРАХ МОЗГА В УСЛОВИЯХ СОЧЕТАННОГО ДЕЙСТВИЯ ГИПОФУНКЦИИ ЭПИФИЗА И ОСТРОЙ ГИПОКСИИ

Исследовали содержание окислительно-модифицированных белков в базальных ядрах (хвостатое ядро, бледный шар, прилежащее ядро перегородки, миндалина) в условиях сочетанного действия гипофункции эпифиза и острой гипоксии. Показано, что недостаточность функциональной активности пинеальной железы усугубляет действие острой гипоксии на базальные ядра, что сопровождается усилением процессов свободнорадикального окисления белков.

Ключевые слова: *окислительно-модифицированные белки, базальные ядра, гипофункция эпифиза, острая гипоксия.*

Снижение функциональной активности эпифиза в настоящее время уже не рассматривается как только возрастное изменение. Постоянное использование искусственного освещения в позднее вечернее время также снижает количество секретируемого мелатонина пинеальной железой и тоже может служить основой для повышения чувствительности организма к стрессу.

Известно, что накопление окислительно-модифицированных белков может свидетельствовать о поражении тканей под действием тех или иных факторов [1–3]. В связи с этим целью данной работы стало изучение изменения уровня окислительно-модифицированных белков под действием острой гипоксии в условиях гипофункции эпифиза в таких глубоких структурах головного мозга, как базальные ядра.

Материал и методы. Работа выполнена на 64 крысах-самцах. Гипофункцию эпифиза моделировали путем содержания половины животных в течение недели в условиях постоянного освещения. Контроль находился в обычном фотопериоде: естественная смена световой и темновой фаз. Часть контрольных и подопытных животных подвергали острой гипоксии, которую моделировали в модифицированной барокамере путем имитации подъема крыс на высоту 12 000 м, на которой выдерживали до второго агонального вдоха, после чего «опускали на нулевую высоту» [4]. Через 30 мин после прекращения действия острой гипоксии проводили декапитацию животных.

Для исследования извлекали структуры мозга: хвостатое ядро, бледный шар (паллидум), прилежащее ядро (аккумбенс), амигдалярный комплекс (миндалина) [5]. Гомогенаты мозга готовили в 0,05 М трис-HCl буфере (pH 7,4). Навески структур получали путем объединения проб от двух животных. Содержание окислительно-модифицированных белков определяли по содержанию альдегид- и кетон- динитрофенилгидразонов нейтрального характера, которые регистрировали при 370 нм, и основного характера (430 нм) [6]. Результаты исследования обработали методами вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента [7]. Статистически достоверными считали изменения при $p \leq 0,05$.

Эксперименты на животных проведены в соответствии с положениями Хельсинской Декларации 1975 г., пересмотренной и дополненной в 2002 г.

В работе соблюдены современные правила содержания и использования лабо-

© И.Ю. Сопова, А.Г. Новлюк, 2016

раторных животных, соответствующие принципам Европейской Конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментов и других научных целей (Страсбург, 1986).

Результаты. Исследования показали, что снижение функциональной активности эпифиза приводит к значительному росту уровня окислительно-модифицированных белков в базальных ядрах мозга.

Так, если в условиях острой гипоксии в базальных ядрах наблюдался прирост альдегид- и кетонпроизводных нейтрального и основного характера только в прилежащем ядре перегородки (на 20,6 и 28,5 % соответственно) и паллидуме (на 30,6 и 48,2 %), то состояние гипофункции эпифиза характеризовалось высоким уровнем окисления белков во всех исследуемых структурах (таблица). Причем в отдельных ядрах, например, в миндалине, содержание окислительно-модифицированных белков было намного выше, чем при действии гипоксии, в частности на 59,5 % (при 370 нм) и 54,5 % (при 430 нм).

Недостаточность активности пинеальной железы также усугубляла действие гипоксии. Хотя показатели белковой пероксидации в базальных ядрах в условиях сочетанного действия обоих факторов были в общем-то сопоставимы с уровнем окислительно-модифицированных белков в условиях гипофункции эпифиза, однако они были намного выше, чем при действии одной гипоксии, особенно уровень окислительно-модифицированных белков нейтрального характера (таблица). Так, в прилежащем ядре перегородки содержание продуктов белковой пероксидации было выше на 47,8 %, чем при гипоксии, и на 43,2 % выше, чем при сниженной функции эпифиза.

Обсуждение результатов. Анализ результатов исследования показал, что острая, но непродолжительная гипоксия обусловливает выраженное повышение уровня окислительно-модифицированных белков, в первую очередь в наиболее чувствительных к недостатку кислорода структурах головного мозга (прилежащее ядро перегородки, бледный шар). Фотопериод однозначно модулирует функциональное состояние всех базальных ядер. Недостаточность функциональной активности пинеальной железы усугубляет действие острой гипоксии на базальные ядра, что сопровождается усилением процесса свободнорадикального окисления белков.

Содержание окислительно-модифицированных белков (ОМБ) в базальных ядрах мозга в условиях сочетанного действия гипофункции эпифиза и острой гипоксии (n=6–8)

Длина волны, нм	Группа животных	Содержание ОМБ в структурах мозга, (M±m) моль/г белка			
		прилежащее ядро	хвостатое ядро	бледный шар	миндалина
370	Контроль	7,8±0,32	8,3±0,30	7,4±0,39	7,5±0,30
	Гипофункция	9,7±0,33*	10,4±0,37*	11,3±0,80*	12,6±0,75*
	Гипоксия	9,4±0,48*	9,4±0,52	9,7±0,33*	7,9±0,34
	Гипофункция+ гипоксия	13,9±0,96*#	10,3±0,55*#	8,0±0,54	12,0±0,70*#
430	Контроль	3,1±0,08	3,6±0,17	3,3±0,10	3,1±0,17
	Гипофункция	5,1±0,30*	4,9±0,22*	3,8±0,19*	5,1±0,26*
	Гипоксия	4,0±0,07*	3,9±0,10	4,9±0,15*	3,3±0,07
	Гипофункция+ гипоксия	5,0±0,24*#	4,0±0,17	4,3±0,15*#	3,4±0,14

Примечание. $p<0,05$ * по сравнению с контролем; # по сравнению с гипоксией.

Таким образом, эпифизарная гипофункция повышает чувствительность организма к действию патологических факторов. В частности, можно предположить, что отдаленные последствия действия острой гипоксии, что особенно важно, на фоне снижения функции эпифиза могут сопровождаться глубокими сдвигами метаболизма, особенно в структурах головного мозга.

Перспективность исследования. Учитывая то, что гипоксия является одним из распространенных патологических состояний, сопровождающих разнообразные заболевания человека, считаем целесообразным изучение влияния гипоксии на фоне действия других факторов на организм.

Литература

1. *Дубинина Е.Е.* Окислительная модификация протеинов, ее роль при патологических состояниях / Е.Е. Дубинина, А.В. Пустыгина // Укр. біохім. журнал. – 2008. – Т. 80, № 6. – С. 5–18.

2. *Лущак В.І.* Показники оксидативного стресу. 1. Тіобарбітурат-активні і карбонільні групи білків / В.І. Лущак, Т.В. Багнюкова, О.В. Лущак // Укр. біохім. журн. – 2004. – Т. 76, № 3. – С. 136–141.

3. *Zitnanova T.* Protein carbonyls as a biomarker of hypoxic stress / T. Zitnanova, K. Sumegova, M. Simko // Clin. Biochem. – 2007. – Vol. 40, № 8. – P. 567–570.

4. *Пастушенков Л.В.* Основные методы оценки протекторного действия антигипоксантов в эксперименте и особенности их влияния на обменные процессы в клетке / Л.В. Пастушенков // Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. – М.: Медицина, 1989. – С. 118–124.

5. *Синельников Р.Д.* Атлас анатомии человека / Р.Д. Синельников, Я.Р. Синельников. – М.: Медицина, 1989. – Т. 4. – 320 с.

6. *Мещишен І.Ф.* Метод визначення окислювальної модифікації білків плазми (сироватки) крові / І.Ф. Мещишен // Буков. мед. вісник. – 1998. – Т. 2, № 1. – С. 156–158.

7. *Гойко О.В.* Практичне використання пакета STATISTICA для аналізу медико-біологічних даних / О.В. Гойко. – К., 2004. – 76 с.

И.Ю. Сопова, А.Г. Новлюк

ВМІСТ ОКИСНЮВАЛЬНО-МОДИФІКОВАНИХ БІЛКІВ У БАЗАЛЬНИХ ЯДРАХ МОЗКУ ЗА УМОВ ПОЄДНАНОЇ ДІЇ ГІПОФУНКЦІЇ ЕПІФІЗА ТА ГОСТРОЇ ГІПОКСІЇ

Досліджували вміст окиснювально-модифікованих білків у базальних ядрах (хвостате ядро, блідий шар, прилегле ядро перегородки, мигдаліна) за умов поєднаної дії гіпофункції епіфіза та гострої гіпоксії. Показано, що недостатність функціональної активності пінеальної залози посилює дію гострої гіпоксії на базальні ядра, що супроводжується посиленням процесів вільнорадикального окиснення білків.

Ключові слова: *окиснювально-модифіковані білки, базальні ядра, гіпофункція епіфіза, гостра гіпоксія.*

I.Yu. Sopova, A.G. Novliuk

OXIDATIVELY MODIFIED PROTEINS CONTENT IN THE BASAL GANGLIA OF BRAIN UNDER THE CONDITIONS OF PINEAL HYPOFUNCTION COMBINED WITH ACUTE HYPOXIA

A content of the oxidatively modified proteins in the basal ganglia (caudate nucleus, globus pallidus, nucleus accumbens, corpus amygdaloideum) under the conditions of pineal hypofunction combined with acute hypoxia was studied. It is shown that insufficiency of the functional activity of pineal gland aggravates effect of acute hypoxia on the basal ganglia, resulting in the intensification of free radical protein oxidation.

Key words: *oxidatively modified proteins, basal ganglia, pineal hypofunction, acute hypoxia.*

Поступила 12.05.16

УДК 616-001.14-092.9-091.8:612.017.1

И.В. Сорокина, Т.В. Бочарова

Харьковский национальный медицинский университет

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ В ОРГАНАХ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ДЕЙСТВИИ ХРОНИЧЕСКОГО СВЕТОВОГО СТРЕССА

Изучены структурные особенности органов иммунной системы (тимус и селезенка) при длительном круглосуточном освещении в эксперименте на кроликах. Установлено, что изменения в тимусе возникают уже после двух месяцев эксперимента. Гистологически обнаружены гиперплазия коркового слоя, увеличение плотности клеток и нарушения процессов созревания и дифференцировки лимфоцитов. Изменения в селезенке обнаружены после четырех месяцев круглосуточного освещения. Наблюдались признаки гиперплазии белой пульпы и увеличение клеточности в Т- и В-зонах. После 6 месяцев эксперимента отмечается уменьшение массы тимуса и селезенки. Гистологически обнаружены гипоплазия белой пульпы, уменьшение размеров и количества лимфоидных фолликулов селезенки и тимических долек, снижение интенсивности пролиферативных процессов и усиление апоптоза. В тимусе и селезенке выявлено интенсивное формирование соединительной ткани, усиление инволютивных процессов и дистрофических изменений, свидетельствующих о преждевременной возрастной инволюции органов иммунной системы.

Ключевые слова*: тимус, селезенка, стресс, освещение.*

Умеренный стресс является необходимым условием существования человека. Однако в жизни часто возникают необычные и даже чрезвычайные ситуации, вызывающие продолжительный стресс. В результате такого воздействия нередко развивается патология сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной и других систем организма. Ослабленный организм может стать объектом воспалительных, опухолевых и других заболеваний, что, в конечном итоге, может послужить причиной смерти больного [1].

Общеизвестными на сегодняшний день патогенными факторами для организма человека являются хронический эмоциональный стресс, курение, алкоголизм, несбалансированное питание и др. Довольно безобидный на первый взгляд фактор, как искусственное освещение, которое является жизненно необходимым для современного человека, может стать причиной развития патологических состояний. Трудно себе представить современное общество без использования искусственных источников света. Однако проблема состоит не только в использовании таких источников, а в длительности нахождения человека в условиях искусственного освещения. С каждым годом растет количество людей, которые предпочитают ночной образ жизни. Связано это в значительной мере с необходимостью работы в ночное время суток, просмотром телепередач или использованием интернета, а также с ростом количества людей, страдающих бессонницей. В данном случае, по мнению многих исследователей, длительное искусственное освещение может рассматриваться как хронический стрессовый фактор, способный привести к ускоренному старению и преждевременной смерти [2, 3].

Проведенные ранее исследования свидетельствуют о негативном влиянии длительного круглосуточного освещения на функционирование сердечно-сосудистой, эндокринной и половой систем, что связано в первую очередь с развитием недостаточности пинеальной железы [4, 5]. Несмотря на то, что в последние годы появились отдельные работы о влиянии стресса на органы иммунной системы [6], большой ясности в этом вопросе все же нет. Учитывая тот факт, что иммунная система отличается динамическим развитием в отдельные периоды онтогенеза и является чувствительной к действию различных стрес-

© И.В. Сорокина, Т.В. Бочарова, 2016

совых факторов, не следует исключать возможность негативного влияния хронического светового стресса на течение иммунных реакций в организме человека и животных.

Целью данного исследования явилось определение возможного влияния хронического светового стресса на морфофункциональное состояние центрального и периферического звена иммунной системы.

Материал и методы. Эксперимент проведен на молодых половозрелых кроликах породы шиншилла, находившихся на стандартном рационе в условиях вивария. Контрольные животные (7 особей) находились в естественных условиях смены дня и ночи. Подопытные животные (28 особей) содержались в условиях круглосуточного освещения (днем – естественное освещение, ночью – электрическое). Животные выводились из эксперимента поэтапно через 2, 4 и 6 месяцев.

Проведено морфологическое исследование вилочковой железы и селезенки. Органометрическое исследование включало определение массы органа и ее отношение к массе тела кролика. Кусочки органов фиксировали в 10%-ном формалине, проводили через спирты в нарастающей концентрации и заливали в парафин. После этого готовили серийные срезы толщиной 5 мкм, которые окрашивали гематоксилин-эозином, по методу ван Гизона и Малори. Микроскопическое исследование было выполнено на микроскопе Olympus BX-41 (Япония). Полученные цифровые данные обработали методами вариационной статистики, вероятность отличий между двумя средними в малых выборках определяли с помощью коэффициента Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что через 2 месяца эксперимента у подопытных животных отмечается увеличение массы тимуса, тогда как масса селезенки не отличается от таковой в группе контроля. Процентное отношение массы тимуса к массе кролика составило 0,16 %, что выше, чем в контрольной группе (0,13 %). Через 4 месяца круглосуточного освещения увеличенной оказалась как масса тимуса, так и масса селезенки, а также процентное отношение массы органов к массе кролика по сравнению с группой контроля. Селезенка составила 0,1 % от массы кролика (контроль – 0,8 %), тимус – 0,15 % (контроль – 0,13 %). Через 6 месяцев эксперимента отмечено достоверное уменьшение массы тимуса и селезенки как по отношению к группе контроля, так и по отношению к группе кроликов через 4 месяца круглосуточного освещения (таблица). Процентное отношение массы органов к массе кроликов также было сниженным (тимус – 0,09 %, селезенка – 0,06 %).

При микроскопическом исследовании вилочковой железы кроликов после двух месяцев круглосуточного освещения определялись дольки различных размеров с признаками гиперплазии коркового вещества и усилением плотности клеточных элементов (рис. 1).

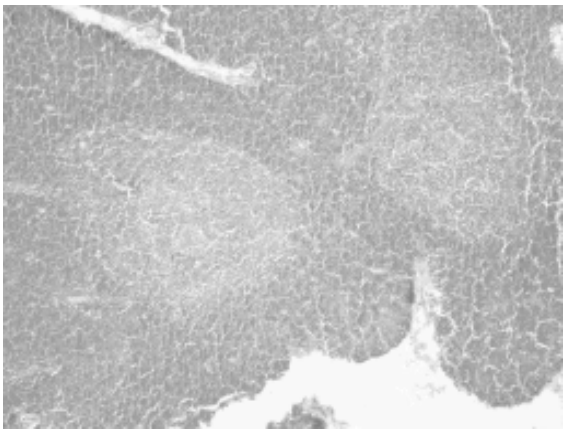


Рис. 1. Тимус кролика после двух месяцев круглосуточного освещения, окраска гематоксилин-эозином, х 200

В мозговом слое плотность расположения клеточных элементов была меньше, чем в корковом слое, тимические тельца практически не встречались. На фоне выра-

Масса подопытных кроликов, тимуса и селезенки в динамике эксперимента, (M±m) г

Вывод кроликов из эксперимента, через мес	Масса кролика	Масса тимуса	Масса селезенки
Контроль (n=7)	3676,0±146,9	4306,15±164,60*	3,26±0,13
2 (n=8)	3583,75±216,30	5,55±0,39	2,88±0,20
4 (n=7)	3948,57±301,10	6,01±0,46**	4,2±0,2**
6 (n=13)	4306,15±164,60*	3,98±0,25*	2,43±0,30*

Примечание. *p<0,05, **p<0,01 в сравнении с контрольной группой.

женной гиперплазии лимфоидного компонента признаки акцидентальной трансформации не наблюдались. Возможно, это объясняется наличием большого количества незрелых или частично детерминированных лимфоцитов, которые не способны адекватно отвечать на антигенное воздействие. Отдельные исследователи отмечали активацию гормональной функции тимуса через 1–2 месяца круглосуточного освещения [7], а также усиление функциональной активности эпителиальных клеток и пролиферативных процессов в корковом веществе с увеличением массы органа [8].

В селезенке кроликов после двух месяцев круглосуточного освещения не выявлено гистологических отличий от группы контроля. Обнаруживались тонкая капсула и трабекулы. Белая пульпа была представлена крупными фолликулами с единичными реактивными центрами. Т – зона с высокой плотностью расположения лимфоцитов, В – зона более широкая, но менее клеточная. Центральная артерия располагалась преимущественно эксцентрично в фолликулах, местами стенка была несколько отечна, с четко обозначенным просветом. Структура красной пульпы не отличалась от таковой в группе контроля.

После четырех месяцев круглосуточного освещения в тимусе определялось резкое сужение коры как по отношению к предыдущей группе (после двух месяцев), так и по отношению к группе контроля. Однако деление на мозговой и корковый слои определялось четко. Плотность клеток как в коре, так и в мозговом веществе остается достаточно высокой, тельца Гассаля не встречаются. Признаки акцидентальной трансформации отсутствуют. В селезенке определялась гиперплазия белой пульпы с крупными лимфоидными фолликулами, преимущественно округлой формы. Вокруг центральных артерий определялась четко выраженная Т-зона. Характерной особенностью явилось большое количество фолликулов с выраженными герминативными центрами, что, возможно, является реакцией периферической иммунной системы на световую нагрузку (рис. 2). Подобные изменения могут быть следствием активации вилочковой железы, которую мы наблюдали в начале эксперимента, что привело к усилению миграции лимфоцитов в периферические органы иммунной системы [9]. В красной пульпе за-

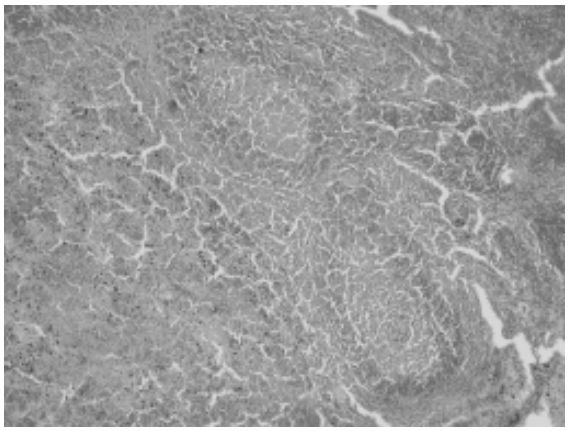


Рис. 2. Селезенка кролика после 4 месяцев круглосуточного освещения, окраска гематоксилин-эозином, х 200

метных отличий не обнаружено, однако определялось большое количество разрушенных эритроцитов. Между венозными синусами и периваскулярно выраженными выявлялись прослойки соединительной ткани, окрашенные по ван Гизону в красный цвет.

После 6-месячного воздействия круглосуточного освещения в вилочковой железе кроликов определяется выраженное уменьшение количества и размера долек по сравнению с предыдущими группами и контрольной. Визуально определяется явное преобладание стромы над паренхимой. Определяются обширные поля жировой трансформации. При окрашивании по ван Гизону определяются склеротические изменения, особенно выраженные периваскулярно (рис. 3).

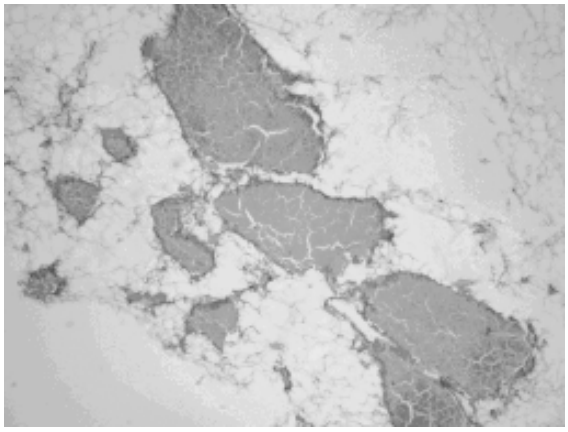


Рис. 3. Тимус кролика после 6 месяцев круглосуточного освещения, окраска по ван Гизону, х 100

Размеры коркового и мозгового слоев уменьшены, местами граница между мозговым и корковым веществом стерта. Плотность лимфоцитов визуально снижена как

в коре, так и в мозговом веществе, определяется значительное количество дистрофически измененных лимфоцитов, но тимические тельца все же не определяются. Отдельные авторы описывают подобные изменения в тимусе как стресс-индуцированную инволюцию и связывают ее развитие с активацией гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы и действием эндогенных глюкокортикоидов, которые регулируют процессы клеточной дифференцировки и апоптоза в вилочковой железе [10, 11].

В селезенке у данной группы подопытных животных выявлены значительные гистологические изменения как по отношению к группе контроля, так и по отношению к предыдущей группе. Микроскопически капсула и трабекулы были значительно утолщены, представлены грубой соединительной тканью (рис. 4), резко фуксинофильной при окрашивании по ван Гизону.

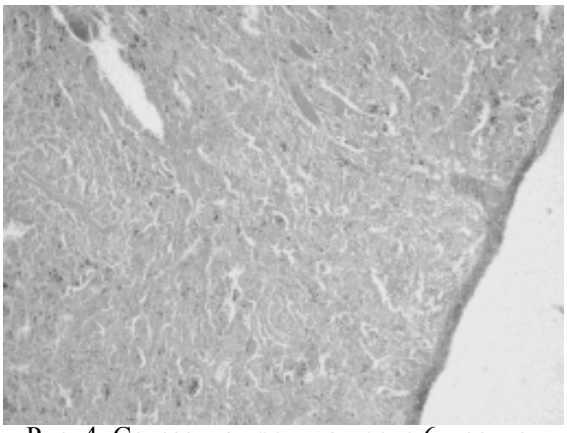


Рис. 4. Селезенка кролика после 6 месяцев круглосуточного освещения, окраска по Малори, х 100

В данном случае усиление склеротических процессов в селезенке может быть связано с преждевременной возрастной инволюцией органа [12]. Лимфоидные фолликулы белой пульпы мелкие, неправильной формы. Визуально определялось снижение плотности клеточных элементов как в Т-зоне, так и в В-зоне. Данное обстоятельство вероятнее всего обусловлено ослаблением процессов пролиферации и дифференцировки лимфоцитов, а возможно и их преждевременной гибелью, поскольку снижение пролиферативной активности лимфоцитов при стрессе напрямую связано с активацией симпатической нервной системы, способной регулировать дифференцировку и миграцию иммуноцитов [13]. Местами определялись лимфоидные фолликулы без В-зоны, представленные лишь узкой периартериальной Т-зоной. В центральных артериях определялся выраженный периваскулярный склероз, местами с резким сужением просвета сосуда. В красной пульпе – большое количество разрушенных эритроцитов и гемосидерина, имеющего внеклеточную локализацию. Между венозными синусами утолщенные прослойки грубоволокнистой соединительной ткани.

Выводы

1. Морфологические изменения в органах иммунной системы под действием длительной световой нагрузки происходят не одновременно.

2. Структурные изменения в тимусе выявлены уже после двух месяцев эксперимента, определены увеличение массы органа, гиперплазия лимфоидной ткани на фоне незрелости лимфоидного компонента. Изменения в селезенке наблюдались только с четвертого месяца эксперимента, увеличение массы органа обусловлено гиперплазией Т- и В-зон на фоне увеличения клеточности.

3. После 6 месяцев эксперимента у подопытных животных выявлено снижение массы тимуса и селезенки, что обусловлено гипоплазией лимфоидного компонента органов на фоне выраженных инволютивно-склеротических изменений, что связано с негативным воздействием хронического светового стресса и свидетельствует о преждевременном старении всей иммунной системы в целом.

Перспектива дальнейших исследований: длительное круглосуточное освещение может использоваться в качестве моделирования возрастных нарушений иммунитета для выявления особенностей взаимоотношений центральных и периферических органов иммунной системы. Необходимы дальнейшие исследования для более детального изучения органов иммунной системы с целью определения морфофункциональных изменений, обусловленных хроническим световым стрессом.

Литература

1. Сапин М.Р. Иммунная система, стресс и иммунодефицит / М.Р. Сапин, Д.Б. Никитюк. – М.: АПП «Джангар», 2000. – 184 с.

2. Длительное круглосуточное освещение как фактор ускоренного старения и преждевременной смерти / Л.А. Бондаренко, Л.Ю. Сергиенко, А.Р. Геворкян и др. // Световой режим, старение и рак: II Российский симпозиум с международным участием: материалы симпозиума. – Петрозаводск, 2013. – С. 23–32.

3. Постоянное освещение как фактор преждевременного старения. Роль начала воздействия / Т.А. Лотош, И.А. Виноградова, В.Н. Анисимов и др. // Световой режим, старение и рак: II Российский симпозиум с международным участием: материалы симпозиума. – Петрозаводск, 2013. – С. 204–212.

4. *Бондаренко Л.О.* Динаміка добових ритмів гормональної активності щитоподібної залози при гіпопінеалізмі, індукованому тривалим цілодобовим освітленням / Л.О. Бондаренко, Н.М Сотник // Проблеми ендокринної патології. – 2010. – № 4. – С. 71–77.

5. *Коркушко О.В.* Функциональная недостаточность эпифиза и артериальная гипертензия: экспериментально-клиническое исследование / О.В. Коркушко, Л.А. Бондаренко, В.Б. Шатило // Журнал АМН України. – 2008. – Т.14, № 2. – С. 373–381.

6. A review of the multiple actions of melatonin on the immune system / A. Carrillo-Vico, J.M. Guerrero, P.J. Lardone, et al. // Endocrinology. – 2005. – Vol. 27, № 2. – P. 189–200.

7. *Лабунец И.Ф.* Влияние длительного круглосуточного освещениея на суточный ритм эндокринной функции тимуса у кроликов / И.Ф. Лабунец, Л.А. Бондаренко // Световой режим, старение и рак: II Российский симпозиум с международным участием: материалы симпозиума. – Петрозаводск, 2013. – С. 186–194.

8. *Киселева Н.М.* Возможная роль тимуса в работе стресс-лимитирующей системы / Н.М. Киселева, А.Н. Иноземцев // Иммунология, аллергология, инфектология. – 2010. – № 3. – С. 13–20.

9. *Волкова Л.В.* Морфофункциональные изменения в тимусе и селезенке при стрессовых воздействиях (экспериментально-морфологическое исследование): автореф. дис. … докт. мед. наук: спец. 14.00.02 «анатомия человека» / Волкова Л.В. – Москва, 1996. – 42 с.

10. *Ashwell J.D.* Glucocorticoids in T cell development and function / J.D. Ashwell, F.W. Lu, M.S. Vacchio // Annual review of immunology. – 2000. – № 18. – P. 309–345.

11. Restraint stress-induced thymic involution and cell apoptosis are depended on endogenous glucocorticoids / N. Tarcic, H. Ovadia, D.W. Weiss, et al. // Neuroimmunology. – 1998. – Vol. 82, № 1. – P. 40–46.

12. *Молдавская А.А.* Морфологические критерии строения селезенки в постнатальном онтогенезе / А.А. Молдавская, А.В. Долин // Успехи современного естествознания. – 2009. – № 2. – С. 15–18.

13. *Мураева Н.А.* Возрастные аспекты приспособления иммунной системы к действию хронического стресса: автореф. дис. … канд. мед. наук: спец. 03.00.25 «гистология, цитология, клеточная биология» / Мураева Н.А. – Волгоград, 2006. – 16 с.

І.В. Сорокіна, Т.В. Бочарова

ДИНАМІКА ЗМІН ОРГАНІВ ІМУННОЇ СИСТЕМИ ПІД ДІЄЮ ХРОНІЧНОГО СВІТЛОВОГО СТРЕСУ

Вивчені структурні особливості органів імунної системи (тимус і селезінка) при тривалому цілодобовому освітленні в експерименті на кролях. Встановлено, що зміни в тимусі виникають вже після двох місяців експерименту. Гістологічно виявлено гіперплазію коркового шару, підвищення щільності клітин та порушення процесів дозрівання і диференціювання лімфоцитів. Зміни в селезінці виявлені після чотирьох місяців цілодобового освітлення. Спостерігалися ознаки гіперплазії білої пульпи та підвищення клітинності в Т- та В-зонах. Після шести місяців експерименту відзначалося зменшення маси тимуса та селезінки. Гістологічно виявлено гіпоплазію білої пульпи, зменшення розмірів і кількості лімфоїдних фолікулів селезінки та тимічних часточок, зниження інтенсивності проліферативних процесів і посилення апоптозу. В тимусі і селезінці виявлено інтенсивне формування сполучної тканини, посилення інволютивних процесів та дегенеративних змін, що свідчить про передчасну вікову інволюцію органів імунної системи.

Ключові слова: *тимус, селезінка, стрес, освітлення.*

I.V. Sorokina, T.V. Bocharova

CHANGES IN IMMUNE ORGANS IN CHRONIC LIGHT STRESS: A DYNAMIC STUDY

Structural peculiarities of immune organs (thymus and spleen) in a prolonged all-day illumination in an experiment on rabbits were explored. It was found that changes in the thymus have already appeared after two month of the experiment. Histological study of the thymus revealed hyperplasia of the cortex, increasing the cell density and disturbances of maturation and differentiation of lymphocytes. Structural changes in the spleen were found after four month of day and night illumination. The hyperplasia of the white pulp, and an increased number of cells in T- and B-zones were observed. After six month of the experiment, the weight of the thymus and the spleen reduced. Histological study revealed hypoplasia of the white pulp, reduction in the size and number of lymphoid follicles of the spleen and thymic lobules, decreasing of the proliferative activity and increasing of the apoptosis. An intensified formation of the connective tissue, amplification of involutive processes and degenerative changes of lymphocytes were found in the spleen and the thymus as result of the premature age involution in immune organs.

Key words: *thymus, spleen, stress, illumination.*

Поступила 27.04.16

УДК 616092:616-002-008.953-092:577.151.6

В.О. Срібна, Н.Г. Грушка, Т.В. Мартинова, Н.В. Макогон

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, м. Київ

ФУНКЦІОНАЛЬНА АКТИВНІСТЬ КЛІТИН УРОДЖЕНОГО ІМУНІТЕТУ ПРИ ІНГІБУВАННІ ПОЛІ(АДФ-РИБОЗО)ПОЛІМЕРАЗИ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ІМУНОКОМПЛЕКСНОЇ ПАТОЛОГІЇ

Досліджували вплив інгібітора полі(АДФ-рибозо)полімерази (ПАРП) 4-гідроксиквіназоліну (4-ГК) на перитонеальні макрофаги й нейтрофіли крові мишей при імунокомплексній патології. Гіперімунокомплексемію моделювали шляхом довготривалої імунізації мишей лінії СВА зростаючими дозами бичачого сироваткового альбуміну. Імунізація призводила до значної активації клітин: за фагоцитарним показником в 1,7 раза, за відсотком формазанпозитивних клітин та цитохімічним показником в НСТ-тесті в 2,8 та 3,1 раза, а також за лізосомально-катіонним тестом в 4,8 раза. Введення імунізованим мишам 4-ГК (100 мг/кг, двічі на тиждень протягом 6 тижнів) призводило до зменшення всіх досліджуваних показників функціонально-метаболічної активності клітин уродженого імунітету до рівня контролю, що може бути важливим механізмом встановленої нами протективної дії інгібітора ПАРП при імунокомплексному ушкодженні.

Ключові слова: *миші, імунокомплексна патологія, полі(АДФ-рибозо)полімераза, нейтрофіли, макрофаги.*

Найбільш розповсюджений представник родини полі(АДФ-рибозо) полімерази (ПАРП) – ядерний фермент ПАРП-1 активується при ушкодженні ДНК, синтезує негативно заряджені ланцюги полімеру АДФ-рибози із НАД+ та приєднує їх до гістонів, білків репарації ДНК, транскрипційних факторів та ін. Така посттрансляційна модифікація білків задіяна в ремоделюванні структури хроматину, репарації ДНК, регулюванні експресії генів, у поділі та загибелі клітин тощо [1, 2], що обумовлює фізіологічне значення ПАРП. Однак нині є експериментальні докази участі ферменту в патогенезі низки захворювань, у тому числі й пов'язаних із імунозапальними процесами [3, 4]. Основні ПАРП-опосередковані механізми в розвитку хвороб пов'язані: 1) з виснаженням клітинних ресурсів НАД$^+$ і АТФ та збільшенням клітинної загибелі за прозапальним і імуногенним некротичним типом; 2) з посиленням активації прозапальних транскрипційних факторів, зокрема NF-kB та AP-1, оскільки ПАРП-1 є їх коактиватором. Активація ферменту значно посилює синтез залежних від даних транскрипційних факторів прозапальних чинників [1, 3]. В результаті мають місце активація клітин уродженого й адаптивного імунітету, пролонгація і посилення імунного запалення. Переривання цих процесів шляхом генетичного або фармакологічного пригнічення ПАРП – малосуттєвий протективний ефект, що було доведено на моделях імуноопосередкованих хвороб, таких як експериментальний аутоімунний енцефаломієліт, аутоімунний гепатит, ревматоїдний артрит, діабет 1-го типу, розлади репродуктивної функції [2, 3, 5, 6, 7]. Однак патогенетичну роль ПАРП і можливість терапевтичного застосування інгібіторів ферменту при захворюваннях, пов'язаних з утворенням і відкладанням імунних комплексів, практично не визначено. Такі дослідження є актуальними, оскільки процеси, спричинені імунними комплексами, у тій чи іншій мірі задіяні в ушкодження тканин при більшості імунних патологій [8, 9]. Представляє інтерес встановити ефекти застосування інгібіторів ПАРП за умов гіперімунокомплексемії, а також дослідити клітинні механізми їх дії, зокрема пов'язані з функціями клітин-ефекторів запалення. Тому метою роботи

© В.О. Срібна, Н.Г. Грушка, Т.В. Мартинова, Н.В. Макогон, 2016

було дослідити функціонально-метаболічний стан клітин уродженого імунітету (нейтрофілів і макрофагів) при застосуванні інгібітора ПАРП 4-гідроксиквіназоліну (4-ГК) на тлі системного імунокомплексного ушкодження.

Матеріал і методи. Досліди проводили на статевозрілих самицях мишей лінії СВА масою 18–22 г. При роботі дотримувались Міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин. Тварин розділили на три групи: 1-ша – миші, яким моделювали імунокомплексне ушкодження шляхом імунізації бичачим сироватковим альбуміном (БСА, Sigma, США) один раз на тиждень протягом шести тижнів за схемою: I – введення – 150 мг БСА/кг; II – 175; III – 200; IV – 225; V – 250; VI – 275 мг/кг маси миші; 2-га група – миші, імунізовані БСА за схемою і яким введено блокатор ПАРП 4-ГК (100 мг/кг, Sigma, США) внутрішньоочеревинно, двічи на тиждень, при співпадінні з днем імунізації, за 1 год до застосування БСА; 3-тя – контрольна – введення ізотонічного розчину натрію хлориду у відповідному об'ємі. На 7-му добу після останньої імунізації тварин піддавали ефірному наркозу і вилучали матеріал для дослідження.

Фагоцитарну активність оцінювали за поглинанням часток латексу («ПанЭко», Росія) макрофагами перитонеального ексудату, як описано нами в роботі [10]. Життєздатність клітин у тесті з трипановим синім була не менше ніж 98 %. Розраховували фагоцитарний показник (ФП) – відсоток макрофагів, які поглинули частки латексу, від загального їх числа, а також фагоцитарне число (ФЧ) – середнє число часток латексу, що поглинуто одним макрофагом. Киснезалежний метаболізм нейтрофілів вивчали в тесті з нітросинім тетразолієм (НСТ), заснованому на здатності НСТ відновлюватися до темно-синього формазану під впливом активних форм кисню (АФК), продукованих активованими фагоцитами. Оцінювали 100 нейтрофілів на препаратах крові мишей, із розрахунком відсотка формазанпозитивних клітин і цитохімічного показника (ЦХП) за формулою ЦХП= (А·0+В·1+С·2+Д·3)/100, де А, В, С і Д – кількість нейтрофілів: А – без формазану або його дуже мало; В – площа відкладень формазану не перевищує 1/3 від ядра такої клітини; С – відкладення займають від 1/3 до усієї площі ядра клітини; Д – площа включень формазану більша за площу ядра [11]. З метою оцінки функціонального стану нейтрофілів крові застосовували також напівкількісний лізосомально-катіонний тест із розрахунком середнього цитохімічного коефіцієнта [11].

Результати статистично обробили. Аналіз даних трьох груп проводили з використанням one-way ANOVA з подальшим множинним порівнянням за допомогою пост-хок тесту Newman–Keuls. Результати досліджень фагоцитозу, які не мали нормального розподілу, аналізували з використанням непараметричного аналога ANOVA – Kruskal–Wallis тесту з наступним порівнянням між групами за критерієм Данна. Відмінності вважали статистично значущими при $p<0,05$.

Результати. Довготривала імунізація мишей за розробленою нами схемою спричиняє гіперімунокомплексемію [12], яка проявлялася в збільшенні вмісту циркулюючих імунних комплексів в крові, а також у відкладанні імунних комплексів в тканинах печінки, селезінки, аорти, нирок, матки [12–14]. За даних умов мали місце активація клітин уродженого та набутого імунітету, посилення їх апоптотичної та некротичної загибелі, а також системні патологічні зміни судин і паренхіми органів [13, 15]. Імунізація БСА призводила до значного посилення поглинальної здатності (фагоцитозу) макрофагів, виділених з черевної порожнини мишей: ФП збільшувався на 65 %, ФЧ – на 51 % від контрольних значень (таблиця). Таким чином, в даній роботі досліджували дію інгібітора ПАРП 4-ГК на тлі системного запалення імунокомплексного генезу з мультиорганною дисфункцією. Проведені раніше імуноцитохімічні дослідження [7] показали, що застосовані доза БСА і схема імунізації спричиняли виражену активацію ПАРП як в клітинах імунної системи, так і в тканинах організму мишей. Введення 4-ГК на тлі імунокомплексної патології в дозі 100 мкг/кг було ефективним і приводило до суттєвого пригнічення даного ферменту із встановленням значень імуноцитохімічних показників активності ПАРП, близьких до контрольних [7].

Одним із важливих механізмів ушкодження різних тканин за умов імунокомплексної патології є збільшення продукції біологічно активних речовин (включаючи АФК) в результаті надмірної неадекватної активації клітин-ефекторів запаленння [8, 9]. Дослідження їх функціонально-метаболічного стану показало наступне.

Імунізація БСА призводила до значного посилення поглинальної здатності макрофагів, виділених з черевної порожнини мишей: ФП збільшувався на 65 %, а ФЧ – на 51 % від контрольних значень (таблиця). За умов імунокомплексної патології також посилювалася генерація АФК, таких як супероксид-радикал, на що вказує значне зростання відсотка формазанпозитивних клітин при проведенні НСТ-тесту і цитохімічного показника (який відображає активність процесів в окремій клітині) у 2,8 та 3,1 раза відповідно (таблиця). Паралельно підвищувалося значення середнього цитохімічного коефіцієнта реакції на вміст катіонних білків – лізосомально-катіонний тест. Як відомо, неферментативні катіонні білки лізосом, окрім антимікробної дії, мають властивості медіатора запалення й фактора вторинної альтерації, призводячи до збільшення проникності судин, хемотаксису та активації лейкоцитів. Подібна до виявленої нами інтенсифікація утворення АФК і збільшення показників ліпосомально-катіонного тесту спостерігалися при моделюванні хронічного гіперімунокомплексного синдрому у щурів [8]. Застосований нами на тлі імунокомплексної патології інгібітор ПАРП мав виражений нормалізуючий ефект, зменшуючи відсоток нейтрофілів в крові, а також показники функціональних тестів (таблиця). Так, не було виявлено статистично значущих відмінностей значень показників фагоцитозу, лізосомально-катіонного тесту та цитохімічного показника (за НСТ-тестом) у контрольних мишей та при введенні 4-ГК на тлі гіперімунокомплексемії. Інгібітор ПАРП суттєво зменшував відсоток формазанпозитивних клітин ($p<0,001$) у порівнянні з імунізованими мишами, однак даний показник залишався більшим від контрольного ($p<0,05$).

Показники функціонально-метаболічної активності клітин уродженого імунітету за умов гіперімунокомплексемії, викликаної імунізацією мишей БСА (Імунізація), та при введенні 4-ГК на тлі імунізації (Імун+4-ГК)

Параметр	Показник	Контроль	Імунізація	Імун+4-ГК
Поглинальна здатність	Фагоцитарний показник, %	52,1±3,2 n=7	85,9±5,5* n=7	40,0±6,3## n=8
	Фагоцитарне число	6,5±0,1 n=7	9,8±0,8* n=7	6,0±0,4## n=8
НСТ-тест	% формазанпозитивних клітин	24,9±2,9 n=7	69,2±4,0*** n=7	39,6±5,3*### n=8
	Цитохімічний показник	0,30±0,03 n=7	0,92±0,08*** n=7	0,42±0,05### n=8
Катіонні білки	Середній цитохімічний коефіцієнт	0,068±0,003 n=7	0,33±0,05*** n=7	0,11±0,01### n=8
Нейтрофіли в крові, %	Загальна кількість	12,8±3,4 n=8	33,0±6,3** n=8	14,3±2,7## n=9
	Паличкоядерні нейтрофіли	4,8±1,5 n=8	9,3±1,2** n=8	2,9±0,7## n=9

Примітка. * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$ – по відношенню до контрольної групи; # $p<0,01$; ## $p<0,001$ – по відношенню до групи Імунізація.

Обговорення результатів. За даними літератури, інгібування ПАРП має виражений протективний ефект при деяких імунозапальних процесах, що свідчить про участь ферменту в патогенезі даних захворювань [2, 3, 5, 6]. Наші дослідження на моделі гіперімунокомплексемії також показали, що блокування ПАРП за допомогою 4-ГК мало цитопротективну дію, зменшувало утворення і відкладання імунних комплексів в кліренсних органах і аорті та покращувало морфофункціональний стан організму [7, 14]. Нині визнається наступна схема ПАРП-опосередкованого ушкодження із встановленням позитивних зворотних зв'язків самопідсилення. Розриви ДНК, спричинені, зокрема, активними формами азоту та кисню, активують ПАРП, що є необхідним для процесів репарації. Однак при значному ушкодженні ДНК надмірна активація ПАРП може призводити до низки патологічних подій, таких як значне збільшення синтезу прозапальних чинників (цитокінів, молекул адгезії, iNOS тощо) та посилення загибелі клітин по некротичному типу із розривом плазматичної мембрани. Вихід клітинного вмісту назовні, у свою чергу, сильно активує клітини-ефектори запалення, наслідком чого є синтез прозапальних цито-

кінів, генерація активних форм кисню та азоту, посилення генотоксичного стресу та активація ПАРП [2, 3]. В даній роботі встановлено, що інгібування ПАРП при дії 4-ГК супроводжувалося зменшенням функціональної активності клітин-ефекторів запалення, зокрема генерації АФК, до рівня інтактних тварин. Це може бути одним із механізмів протективної дії інгібіторів ПАРП, які здатні переривати порочне коло ПАРП-опосередкованого посилення імунозапальних процесів.

Висновки

Встановлено значне підвищення функціонально-метаболічної активності клітин вродженого імунітету (нейтрофілів і макрофагів) за умов експериментальної системної імунокомплексної патології. Введення інгібітора ПАРП 4-ГК на тлі гіперімунокомплексемії сприяло зменшенню показників фагоцитозу, нітросинього тетразолію та лізосомально-катіонного тесту до рівня контролю. Нормалізація активності клітин-ефекторів запалення, зокрема зменшення генерації активних форм кисню, може бути важливим механізмом протективної дії інгібітора ПАРП за умов імунокомплексного ушкодження.

Перспективність подальших досліджень. Нині активно вивчається можливість профілактичного і терапевтичного застосування інгібіторів ПАРП за різних патологічних умов. Зважаючи на фізіологічну роль ПАРП, перспективним і більш безпечним лікувальним підходом вважають часткове інгібування ферменту природними, натуральними модуляторами його активності, серед яких флавоноїди, активні форми вітаміну Д, поліфеноли червоного вина тощо, що потребує подальших досліджень на моделях імуноопосередкованих хвороб, зокрема імунокомплексного ушкодження.

Література

1. Роль PARP та процесу полі-ADP-рибозилювання протеїнів у регулюванні клітинних функцій / В.Р. Дрель, І.О. Шиманський, Н.О. Сибірна, М.М. Великий // Укр. біохімічний журнал. – 2011. – Т.83, № 6. – С. 5–34.

2. Bai P. Biology of poly(ADP-Ribose) polymerases: The factotums of cell maintenance / P. Bai // Molecular cell. – 2015. – Vol. 58, № 6. – P. 947–958.

3. *Макогон Н.В.* Полі(АДФ-рибозо)полімераза-1: фізіологічна і патофізіологічна роль / Н.В. Макогон, І.М. Алексєєва // Фізіологічний журнал. – 2012. – Т. 58, № 3. – С. 95–112.

4. *Banasik M.* Natural inhibitors of poly(ADP-ribose)polymerase-1 / M. Banasik, T. Stedeford, R.P. Strosznajder // Molecular Neurobiology. – 2012. – Vol. 46, № 1. – P. 55–63.

5. Патогенетическая роль поли(АДФ-рибозо)полимеразы в развитии экспериментального иммунного повреждения яичников у мишей / Е.А. Шепель,Т.Ю. Вознесенска, Н.В.Макогон и др. // Проблемы репродукции. – 2013. – Т. 19, № 5. – С. 35–42.

6. Poly (ADP-ribose)polymerase inhibitor 4-hydroxyquinazoline exerts a protective effect against concanavalin A-induced hepatitis in mice / N. Grushka, N. Makogon, S. Pavlovych, et al. // J. Health Sciences. – 2013. –Vol. 3, № 11. – P. 463–468.

7. Lytvynenko A. Poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor 4-hydroxyquinazoline exerts a protective effect on myometrial contractile activity in immune-complex mediated damage in mice / A. Lytvynenko // J. Health Sciences. – 2014. – Vol. 4, № 11. – P. 156–168.

8. Гіперімунокомплексний синдром в експерименті та клініці / В.В. Чоп'як, І.В. Вальчук, І.Г. Гайдучок та ін. // Вісник наук. досліджень. – 2007. – № 1. – С. 5–8.

9. *Шмагель К.В.* Молекулярные основы иммунокомплексной патологии / К.В. Шмагель, В.А.Черешнев // Биохимия. – 2009. – Т. 74, № 5. – С. 581–592.

10. *Мартинова Т.В.* Функціональна активність перитонеальних макрофагів при ураженні печінки мишей конканаваліном А / Т.В. Мартинова, Л.І. Алексюк // Фізіологічний журнал. – 2007. – Т. 53, № 5. – С. 47–52.

11. *Кауров А.В.* Клиническая иммунология и аллергология / под ред. А.В. Караулова. – М.: Мед. информ. агентство, 2002. – С. 651.

12. Пат. на корисну модель № 93351. Спосіб моделювання імунокомплексного ушкодження у мишей / Н.В. Макогон, Т.Ю. Вознесенська, С.І. Павлович та ін. Заявл. 25.09.2014. Бюл. № 18. – С. 4.

13. Імуноморфологічна характеристика моделі системної патології імунокомплексного генезу у мишей / С.І. Павлович, А.П. Литвиненко, Н.В. Макогон та ін. // Вісник морфології. – 2014. – Т. 20, № 2. – С. 496–500.

14. Вплив інгібування полі(АДФ-рибозо) полімерази на відкладання імунних комплексів та скоротливість матки у мишей за умов системного імунокомплексного ушкодження / А.П. Литвиненко, С.І. Павлович, Н.В. Макогон, Р.І. Янчій // Медична гідрологія та реабілітація. – 2014. – Т.12, № 1–4. – С. 15–21.

15. Генотоксичний стрес і шляхи загибелі клітин тимуса та лімфовузлів мишей за умов системної імунокомплексної патології / Н.Г. Грушка, С.І. Павлович, Т.М. Бризгіна та ін. // Фізіол. журнал. – 2015. – Т. 61, № 1. – С. 28–34.

В.О. Срібна, Н.Г. Грушка, Т.В. Мартынова, Н.В. Макогон

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ КЛЕТОК ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ИНГИБИРОВАНИИ ПОЛИ(АДФ-РИБОЗО) ПОЛИМЕРАЗЫ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИММУНОКОМПЛЕКСНОЙ ПАТОЛОГИИ

Исследовали влияние ингибитора поли(АДФ-рибозо)полимеразы (ПАРП) 4-гидроксиквиназолина (4-ГК) на перитонеальные макрофаги и нейтрофилы крови мышей при иммунокомплексной патологии. Гипериммунокомплексемию моделировали путем длительной иммунизации мышей линии СВА возрастающими дозами бычьего сывороточного альбумина. Иммунизация приводила к сильной активации клеток: по фагоцитарному показателю в 1,7 раза, по проценту формазан-положительных клеток и цитохимическому показателю НСТ-теста в 2,8 и 3,1 раза, а также по лизосомально-катионному тесту в 4,8 раза. Введение иммунизированным мышам 4-ГК (100 мг/кг, дважды в неделю в течение 6 недель) приводило к уменьшению всех исследованных показателей функционально-метаболической активности клеток врожденного иммунитета до уровня контроля, что может быть важным механизмом выявленного нами протективного действия ингибитора ПАРП при иммунокомплексном повреждении.

Ключевые слова: *мыши, иммунокомплексная патология, поли(АДФ-рибозо)полимераза, нейтрофилы, макрофаги.*

V.O. Sribna, N.G.Grushka, T.V. Martynova, N.V. Makogon

FUNCTIONAL ACTIVITY OF INNATE IMMUNITY CELLS UNDER POLY(ADP-RIBOSE) POLYMERASE INHIBITION IN CONDITIONS OF EXPERIMENTAL IMMUNE COMPLEX-MEDIATED PATHOLOGY

The influence of poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor 4-hydroxyquinazoline (4-HQ) on mice peritoneal macrophages and blood neutrophils under immune complex mediated injury was investigated. Hyperimmunocomplexemia was induced by a long-term immunization of CBA mice with increasing doses of bovine serum albumin. This immunization caused significant activation of cells: the percent phagocytosis was increased by 1.8-fold, the percentage of formazan-positive neutrophils and cytochemical index in NBT test by 2.8 and 3.1-fold, and cytochemical index of lysosomal-cationic test by 4.8 fold. Treatment of immunized mice with 4-HQ (100 mg/kg, twice a week during 6 weeks) resulted in decrease of all studied parameters of functional-metabolic activity of innate immunity cells to levels of control mice, that may be an important mechanism of protective action of PARP inhibitor on immune complex mediated injury.

Key words: *mice, immune complex-mediated damage, poly(ADP-ribose) polymerase, neutrophils, macrophages.*

Поступила 03.03.16

УДК 616.853-07

О.М. Стоянов, Р.С. Вастьянов, Т.М. Муратова, С.О. Антоненко, О.К. Бурля, С.М. Олійник

Одеський національний медичний університет

КОМОРБІДНЕ ВЕГЕТАТИВНЕ СУПРОВОДЖЕННЯ ПОСТТРАВМАТИЧНОЇ ЕПІЛЕПСІЇ

Наведені дані клінічного обстеження вегетативної нервової системи (ВНС) у хворих з посттравматичною епілепсією. Показано, що у пацієнтів з більш тяжким перебігом посттравматичної епілепсії спостерігається тенденція до переважання тонусу парасимпатичної ланки ВНС, підвищена реактивність і недостатньо забезпечена діяльність, що свідчить про виснаження компенсаторно-пристосувальних механізмів при збільшенні тяжкості перебігу посттравматичної епілепсії. Стан ВНС не має чіткої залежності від строків давності черепно-мозкової травми. Автори вважають, що у пацієнтів з переважанням тонусу парасимпатичної ланки ВНС, підвищеною реактивністю і недостатнім забезпеченням діяльності слід припускати більш важкий перебіг посттравматичної епілепсії, що важливо для розробки адекватних методів лікування з урахуванням корекції вегетативних дисфункцій.

Ключові слова: *посттравматична епілепсія, вегетативна нервова система, вегетативне супроводження, компенсаторно-пристосувальні механізми, латералізація патологічного процесу.*

В даний час різні аспекти віддалених наслідків травми головного мозку залишаються актуальними як для неврологів, нейрохірургів, психіатрів, лікарів загальної практики і лікарів багатьох інших спеціальностей. Одним з найбільш частих і загрозливих наслідків черепно-мозкової травми (ЧМТ) є посттравматична епілепсія, яка частіше розвивається в терміни від 3 до 18 місяців від моменту травми, отриманої вперше або повторно [1–4]. У всьому світі ЧМТ є основною ідентифікованою причиною симптоматичної епілепсії в молодому віці.

Поширеність ЧМТ в країнах СНД становить 4 випадки на 1000 населення. У чоловіків у віці 20–39 років ЧМТ зустрічається в 2–3 рази частіше, ніж у жінок. У структурі ЧМТ домінує струс головного мозку (81–90 %), забиття головного мозку (5–12 %), його здавлення (1–9 %). Розвиток посттравматичної епілепсії внаслідок ЧМТ є однією з причин інвалідизації пацієнтів, що знаходяться в найбільш працездатному віці. Симптоматична посттравматична епілепсія розвивається у 11–20 % людей, які перенесли ЧМТ; її частота і тяжкість залежать від тяжкості первинної ЧМТ, локалізації посттравматичного вогнища, стану преморбідного фону [5–11].

Ряд патогенетичних аспектів, що зумовлюють розвиток посттравматичної епілепсії, вже вивчено, проте багато залишаються неясними. Відомий зв'язок клінічних симптомів віддалених наслідків ЧМТ, зокрема посттравматичної епілепсії, з особливостями функціональної діяльності ВНС в різні періоди після ЧМТ. Всі органи і системи людського організму знаходяться під постійним нервово-гуморальним контролем. Особлива роль ВНС полягає в адаптаційно-трофічному характері її впливу, збереженні сталості гомеостазу при різних змінах навколишнього середовища. Особливо яскраво виявляється участь ВНС у загальних реакціях організму в цілому і її пристосувальне значення в тих випадках, коли є загроза самому існуванню організму, наприклад при травматичному пошкодженні мозку та пошкодженні мозку внаслідок епілептичних нападів [12].

Зміни функціональних показників організму при посттравматичній епілепсії регулюються ВНС, передують початку нападів і свідчать про патогенетичний зв'язок між

© О.М. Стоянов, Р.С. Вастьянов, Т.М. Муратова та ін., 2016

залученням ВНС і перебігом посттравматичної епілепсії. Ймовірно, що початковий стан ВНС у пацієнтів, які перенесли ЧМТ, має значення у подальшому розвитку посттравматичної епілепсії і формує певні напрямки епілептогенезу. Відхилення, що виникають у регулюючих відділах ВНС, передують гемодинамічним, метаболічним, енергетичним порушенням і, таким чином, можуть бути найбільш ранніми прогностичними ознаками неблагополуччя пацієнта, підвищеної вірогідності розвитку посттравматичної епілепсії внаслідок перенесеної ЧМТ [7, 8, 12].

У практичному плані становить інтерес виявлення дисфункції ВНС, що виникає після перенесеної ЧМТ, а також залежності розвитку та особливості перебігу посттравматичної епілепсії від стану ВНС.

Мета даного дослідження – розуміння особливостей функціонування і закономірностей відповідної реакції ВНС у хворих з посттравматичною епілепсією для можливого прогнозування її розвитку, а також адекватної корекції вегетативних дисфункцій у людей, які перенесли ЧМТ.

Матеріал і методи. У дослідження було включено 30 пацієнтів з посттравматичною епілепсією. Тривалість захворювання склала від 6 місяців до 18 років. Всі хворі були розділені на три групи відповідно до класифікації Г.А. Педаченка і Н.С. Рябоконя [13] за ступенем тяжкості. Церебрально-вогнищевий синдром домінував у 27,0 % пацієнтів. Ліквородинамічні розлади були констатовані у 6,7 %. Вестибулярний синдром спостерігався також у 6,7 % пацієнтів. Астенічний синдром був виявлений у 33,3 %, психоорганічний – у 13,3 %.

Характеристики «вегетативного портрету» вивчали згідно рекомендаціям [12], а також опитувальникам [14].

На тлі наявності вегетативних дисфункцій у всіх обстежених згідно опитувальника О.М. Вейна виразний синдром вегетативної дистонії виявлений у 9 хворих (30 %). Він проявлявся як перманентними (вегетосудинними та вегетовісцеральними) розладами, так і пароксизмальними станами (панічними атаками). У цих хворих спостерігалася постуральна тахікардія, ортостатична нестабільність, розлади терморегуляції (субфібрилітет, термоасиметрія), парестезії, соматолгії. Пароксизмальні розлади змішаного (симпатоадреналового і вагоінсулярного) характеру маніфестували загальною слабкістю, головним болем, запамороченням, серцебиттям, лабільністю артеріального тиску, а також вітальним страхом. Наші спостереження не мають розбіжностей з даними інших авторів, що вказують на цей синдром як на психовегетативний варіант синдрому вегетативної дистонії.

Результати. При дослідженні у пацієнтів вегетативного тонусу виявлено його вагальну і змішану спрямованість. У всіх групах пацієнтів спостерігалося переважання впливу парасимпатичної ланки ВНС: у 1-й групі – 37,5 %, у 2-й – 50,0 %, у 3-й – 58,4 %. При обстеженні були виявлені пацієнти з ейтонією, які мали важкий перебіг посттравматичної епілепсії у 25,0; 20,0 та 8,3 % випадках, відповідно до обстежених груп.

Таким чином, виявлено переважання парасимпатичного впливу ВНС при посттравматичній епілепсії. Відмічено підвищення ваготонії при більш важкому перебігу посттравматичної епілепсії, а також зниження тенденції до ейтонії у пацієнтів з більш тяжким перебігом посттравматичної епілепсії на користь посилення парасимпатичної ланки.

При дослідженні вегетативної реактивності за допомогою очно-серцевого рефлексу Ашнера–Даньїні у пацієнтів з посттравматичною епілепсією відзначено переважання підвищеної вегетативної реактивності, що свідчить про переважання впливу трофотропної супрасегментарної системи. У всіх групах відзначається низька частота зустрічальності пацієнтів з нормальною вегетативною реактивністю. Значних відмінностей у групах пацієнтів не виявлено, однак відзначено тенденцію до підвищеної вегетативної реактивності у пацієнтів з важким перебігом епілепсії, а також відмічено, що спотворена вегетативна реактивність зустрічається рідше в групі пацієнтів з тяжкою посттравматичною епілепсією у порівнянні з групою хворих з легким перебігом посттравматичної епілепсії. Це свідчить про зниження симпатичного або ж посилення вагусного впливу у хворих з більш важким перебігом захворювання. Відмічено, що кількість хворих зі зниженою вегетативною реактивністю є приблизно однаковою у всіх групах з різним ступенем тяжкості посттравматичної епілепсії, що дозволяє віднести дану ознаку до найбільш стійких по відношенню до розвиненого вегетативного дисонансу.

Вивчення вегетативного забезпечення діяльності проводилося шляхом оцінки результатів ортокліностатичної проби; отримані результати, які відбили залежність вегетативного забезпечення діяльності від ступеня тяжкості посттравматичної епілепсії. Виявлено, що у пацієнтів з легким перебігом посттравматичної епілепсії переважає нормальне вегетативне забезпечення діяльності – у 75,0 %; у пацієнтів з посттравматичною епілепсією середнього ступеня тяжкості превалює надлишкове вегетативне забезпечення діяльності – у 50,0 %; при важкому перебігу посттравматичної епілепсії спостерігається недостатнє вегетативне забезпечення діяльності – у 50,0 %.

Отримані дані щодо функціонального стану ВНС за показниками вегетативного тонусу, вегетативної реактивності та вегетативного забезпечення діяльності свідчать про виснаження компенсаторно-пристосувальних механізмів при більш важкому перебігу посттравматичної епілепсії.

Для виявлення залежності між давністю ЧМТ і станом ВНС усі пацієнти були розділені на дві групи: 1-ша – пацієнти з давністю травми менше 5 років – 10,0 % випадків; 2-га – пацієнти з давністю травми понад 5 років – 80,0 % випадків.

Порівнювалися показники, що відображають стан ВНС. Так, в 1-й групі відзначалося переважання парасимпатикотонії – 66,7 %, у 2-й групі парасимпатикотонії відзначалася у 70,3 % пацієнтів. При порівнянні пацієнтів з урахуванням розподілу за типом вегетативної реактивності також не виявлено значних відмінностей: в 1-й групі у 66,7 % була підвищена вегетативна реактивність, у 2-й – у 62,9 % пацієнтів.

Обговорення результатів. Значних відмінностей у досліджуваних групах не виявлено, що означає, що стан ВНС не має чіткої залежності від строків давності ЧМТ.

Також зіставляли тип перенесеної ЧМТ і стан показників ВНС. Згідно з анамнестичними, клінічними та інструментальними даними виділялося два клініко-патогенетичних варіанти ЧМТ – дифузне ураження речовини мозку та осередкове пошкодження. Враховуючи, що на вираженість вегетативних порушень впливає і латералізація патологічного процесу в півкулях мозку, пацієнтів розподілили на три групи: 1-ша – пацієнти з дифузним ураженням речовини мозку – 23,3 % випадків; 2-га – пацієнти з правосторонньою локалізацією вогнищевого пошкодження мозку – 43,3 % випадків; 3-тя група – пацієнти з лівосторонньою локалізацією вогнищевого пошкодження мозку – 33,4 % випадків.

Виявлено, що дифузний процес, що викликає залучення різних структур ЦНС, супроводжується менш вираженими клінічними розладами з боку ВНС, ніж процес, що викликає осередкове пошкодження. Порівнюючи показники вегетативного тонусу, вегетативної реактивності, вегетативного забезпечення діяльності у пацієнтів, виявили, що вегетативно-вісцеральні розлади переважають при правосторонній локалізації вогнища ушкодження.

Отримані дані певним чином узгоджуються з результатами клінічних обстежень функціонального стану вегетативної системи у хворих з посттравматичною епілепсією. [15]. Автори відзначають приблизно однаковий ступінь ураження обох ланок вегетативної системи в обстежених хворих, проте відзначають частіше виявлення вегетативних параметрів (варіабельність серцевого ритму, електродермальна активність, психогенні неепілептичні судоми) протягом інтеріктальних періодів.

Висновки

1. В результаті проведеного дослідження отримані нові дані про особливості стану ВНС у хворих на посттравматичну епілепсію: у пацієнтів з більш тяжким перебігом посттравматичної епілепсії спостерігається тенденція до переважання тонусу парасимпатичної ланки ВНС, підвищена реактивність і недостатнє забезпечення діяльності, що свідчить про виснаження компенсаторно-пристосувальних механізмів при збільшенні тяжкості перебігу посттравматичної епілепсії.

2. Знижена вегетативна реактивність є найбільш стійкою ознакою розвиненого вегетативного дисбалансу і не залежить від ступеня тяжкості посттравматичної епілепсії

3. Стан ВНС не має чіткої залежності від строків давності ЧМТ.

4. Дифузний процес, що викликає залучення різних структур мозку, супроводжується меншими вегетативно-вісцеральними розладами, ніж процес, що викликає осередкове роздратування. Вегетативно-вісцеральні розлади переважають при правосторонній локалізації вогнища ушкодження.

5. Отримані дані дають можливість в деякій мірі прогнозувати перебіг посттравматичної епілепсії: у пацієнтів з переважанням тонусу парасимпатичної ланки ВНС, підвищеною реактивністю і недостатнім забезпеченням діяльності слід припускати більш важкий перебіг посттравматичної епілепсії, що важливо для розробки адекватних методів лікування з урахуванням корекції вегетативних дисфункцій.

Перспективність дослідження. Частота епізодів травматичного ушкодження мозку, внаслідок яких розвивається посттравматична епілепсія, зростає, що зумовлює широкий спектр клініко-електрофізіологічних заходів, які мають бути застосовані для діагностики вказаної патології. Значущості набуває діагностичний аспект посттравматичної епілепсії, оскільки часто її клінічними проявами є вегетативні розлади протягом інтеріктальних періодів, що потребує роз'яснення фахівцям діагностичних заходів, які мають бути застосовані при обстеженні значного контингенту хворих з підозрою на посттравматичний судомний синдром.

Література

1. *Мерцалов В.С.* Нейротравматология: Справочник / В.С. Мерцалов. – М., 1999. – С. 314–316.

2. *Коновалов А.Н.* Магнитно-резонансная томография в нейрохирургии / А.Н. Коновалов, В.Н. Корниенко, И.Н. Пронин. – М.: Видар, 1997. – 472 с.

3. *Коновалов А.Н.* Нейротравматология: Справочник / под ред. А.Н. Коновалова, Л.Б. Лихтермана, А.А. Потапова. – 2-е изд. — Ростов н/Д: Феникс, 1999. – 344 с.

4. *Алексеенко Ю.В.* Посттравматическая эпилепсия: проблемы диагностики, лечения и профилактики / Ю.В. Алексеенко // Медицинские новости. – 2006. – № 11. – 25–30.

5. *Федорковский С.А.* Особенности вегетативных нарушений у пациентов с последствиями легкой черепно-мозговой травмы в отдаленном периоде / С.А. Федорковский, С.В. Стасюк // Международный неврологический журнал. – 2013. – № 3 (57). – С. 23–26.

6. *Гусев Е.И.* Эпилепсия: социальные аспекты, консервативное и хирургическое лечение / Е.И. Гусев, А.Б. Гехт // Материалы 2-й Восточно-Европейской конференции «Эпилепсия и клиническая нейрофизиология». – Гурзуф: Изд. Запорожск. госуниверситета, 2000. – С. 170–174.

7. *Авакян Г.Н.* Симптоматическая посттравматическая эпилепсия. Клиника, диагностика и лечение. Методические рекомендации / Г.Н. Авакян, В.О. Генералов, О.М. Олейникова. – М., 2004. – 26 с.

8. *Борисенко В.В.* Питання прогнозування перебігу посттравматичної епілепсії / В.В. Борисенко // Укр. вісник психоневрології. – 2002. – Т. 10, № 1 (додат.). – С. 27–28.

9. Клинико-эпидемиологическая характеристика посттравматической эпилепсии у взрослых / Д.В. Дмитренко, Н.А. Шнайдер, Е.С. Ряскова и др. // Сибирское медицинское обозрение. – 2007. – Т. 43. – № 2. – С. 49–52.

10. *Posner E.* Posttraumatic Epilepsy / E. Posner, N. Lorenzo // Medicine / Neurology [Electronic resource] / Ed.: J. Hulihan, F. Talavera, J. Cavazos et al. – 2005; April 29. – Mode of access: www.emedicine.com

11. Early seizures following non-penetrating traumatic brain injury in adults: risk factors and clinical significance / H. Wiedemayer, K. Triesch, H. Schafer, D. Stolke // Brain Injury. – 2002. – Vol. 16, № 4. – P. 323–330.

12. *Вейн А.М.* Вегетативные расстройства: Клиника, диагностика, лечение / под. ред. А.М. Вейна. – М.: МИА, 2003. – 725 с.

13. *Педаченко Г.А.* Травматическая эпилепсия. Руководство по нейротравматологии / Г.А. Педаченко, Н.С. Рябоконь. – М.: Медицина, 1978. – С. 460–467.

14. *Курако Ю.Л.* Солярний синдром (нові аспекти діагностики, клініки, лікування) / Ю.Л. Курако, А.Н. Стоянов // Одеський медичний журнал. – 1997. – № 1 (42). – С. 13–15.

15. Autonomic changes in psychogenic nonepileptic seizures: toward a potential diagnostic biomarker? / C. Reinsberger, R. Sarkis, C. Papadelis et al. // Clin. EEG Neurosci. – 2015. – Vol. 46, № 1. – P. 16–25.

А.Н. Стоянов, Р.С. Вастьянов, Т.Н. Муратова, С.А. Антоненко, А.К. Бурля, С.М. Олейник

КОМОРБИДНОЕ ВЕГЕТАТИВНОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПСИИ

Приведены результаты клинического обследования вегетативной нервной системы (ВНС) у больных с посттравматической эпилепсией. Показано, что у пациентов с более тяжелым течением посттравматической эпилепсии наблюдается тенденция преобладания тонуса парасимпатического звена ВНС, повышенная реактивность и недостаточное обеспечение деятельности, что свидетельствует об истощении компенсаторно-приспособительных механизмов при увеличении тяжести посттравматической эпилепсии. Состояние ВНС не имеет четкой зависимости от сроков давности черепно-мозговой травмы. Сделан вывод о том, что у пациентов с преобладанием тонуса парасимпатического звена ВНС, повышенной реактивностью и недостаточным обеспечением деятельности следует предполагать более тяжелое течение посттравматической эпилепсии, что важно для разработки адекватных методов лечения с учетом коррекции вегетативных дисфункций.

Ключевые слова: *посттравматическая эпилепсия, вегетативная нервная система, вегетативное сопровождение, компенсаторно-приспособительные механизмы, латерализация патологического процесса.*

A.N. Stoyanov, R.S. Vastyanov, T.N. Muratova, S.A. Antonenko, A.K. Burlya, S.M. Oleynik

COMORBIDIVE VEGETATIVE SUPPORT OF POSTTRAUMATIC EPILEPSY

Submit the results of clinical examination of the autonomic nervous system (ANS) in patients with post-traumatic epilepsy (PTE). It has been shown that patients with more severe PTE trend dominance of parasympathetic tone of VNS, increased responsiveness and lack of maintenance of activity, which indicates that the depletion of the compensatory-adaptive mechanisms with increasing severity of PTE. Status VNS is not clear, depending on the timing of head injury years ago. The authors concluded that in patients with a predominance of parasympathetic tone of VNS, hyperreactivity and lack of maintenance activities should assume a more severe course of PTE, which is important for the development of adequate therapies taking into account the correction of autonomic dysfunction.

Key words: *posttraumatic epilepsy, vegetative nervous system, vegetative support, compensatory-adaptive mechanisms, lateralization of pathological process.*

Поступила 13.05.16

УДК 616.441-002-092.18-092.9:615.21

І.О. Сулхдост

Харківский національний медичний університет

ДІЯ СЕЛЕКТИВНОГО БЛОКАТОРА ОПІОЇДНИХ κ-РЕЦЕПТОРІВ НОРБІНАЛТОРФІМІНУ НА ІМУНОГІСТОХІМІЧНУ ЗМІНУ СЕЛЕЗІНКИ ПРИ ГОСТРОМУ ЗАПАЛЕННІ

Вивчено морфофункціональний стан селезінки на моделі карагіненового гострого асептичного запалення з використанням селективного блокатора опіоїдних κ-рецепторів норбіналторфіміну. Показано, що посилені клітинні і ослаблені гуморальні імунні реакції, зменшена хелперна і ще більше супресорна активність. Результати свідчать про те, що в природних умовах запалення опіоїдні пептиди через κ-рецептори обмежують функціональну активність селезінки, міграцію В- і Т-лімфоцитів, послаблюють клітинні і підсилюють гуморальні імунні реакції, збільшують хелперну і ще більше супресорну активність.

Ключові слова: *запалення, імунна система, опіоїдні пептиди, норбіналторфімін.*

Опіоїдні пептиди є поширеним і останніми роками активно досліджуваним класом регуляторних пептидів. Беручи участь у регуляції функцій нервової, імунної, серцево-судинної, ендокринної, видільної, дихальної систем і являючись компонентом антиноцицептивної системи, опіоїдні пептиди регулюють усі види обміну, функцій та поведінки [1]. Особливий інтерес мають дані літератури про причетність опіоїдних пептидів до захисних факторів організму. Зараз енкефаліни розглядаються як можливі трансмітери між нервовою та імунною системами [2]. Дані про вплив опіоїдів на імунологічну реактивність суперечливі, але незважаючи на це, ендогенні опіоїдні пептиди визнаються фізіологічними регуляторами імунної відповіді [3]. Висунута гіпотеза про існування в організмі функціональної системи захисту, ефекторами якої є органи імуногенезу, а регуляційні механізми включають, зокрема, ендогенні опіоїдні пептиди [4]. Оскільки опіоїдні пептиди під дією ендопептидаз швидко розчиняються, є припущення, що вони мають тригерну дію, тобто виконують «запуск» захисних механізмів організму, після чого він знаходиться в режимі самостійного функціонування [5]. Можна вважати доведеним існування опіоїдних рецепторів на мембранах регуляційних і ефекторних імунокомпетентних клітин [6].

Метою дослідження стало вивчення впливу опіоїдних κ-рецепторів на реакції в селезінці при запаленні.

Матеріал і методи. Експеримент провели на 54 щурах-самцях популяції WAG/G Sto масою 180–200 г, яких утримували в стандартних умовах віварію з вільним доступом до води та харчів. Моделлю запалення став гострий асептичний перитоніт, викликаний внутрішньочеревним введенням 5 мг λ-карагінену (Sigma, США) в 1 мл ізотонічного розчину хлориду натрію [7]. В динаміці запалення починаючи з 3-ї години та по 10-ту добу досліджували селезінку на парафінових зрізах товщиною 5–6 мкм. Імуногістохімічні досліди проводили прямим методом Кунса за методикою Brosman [8]. Імунні клітини диференціювали за допомогою щурячих моноклональних антитіл (МКА) з різноманітними типами клітин (фірми Serotec, Велика Британія). Використовували МКА до CD3-антигенів (загальні Т-лімфоцити), CD4 (Т-лімфоцити-хелпери), CD8 (Т-лімфоцити-супресори), CD45RA (В-лімфоцити), ED1 (макрофаги). Підраховували співвідношення CD4/CD8 (імунорегуляторний індекс). В якості люмінесцентної мітки використовували F(ab)-2 – фрагменти кролячих антитіл проти імуноглобулінів миші, мічених ФІТЦ. Препарати розглядали в люмінесцентному мікроскопі ЛЮМАМ-І2 з використанням наступних фільтрів світла: ФС-1-2, СЗС-24, БС-8-2, УФС-6-3.

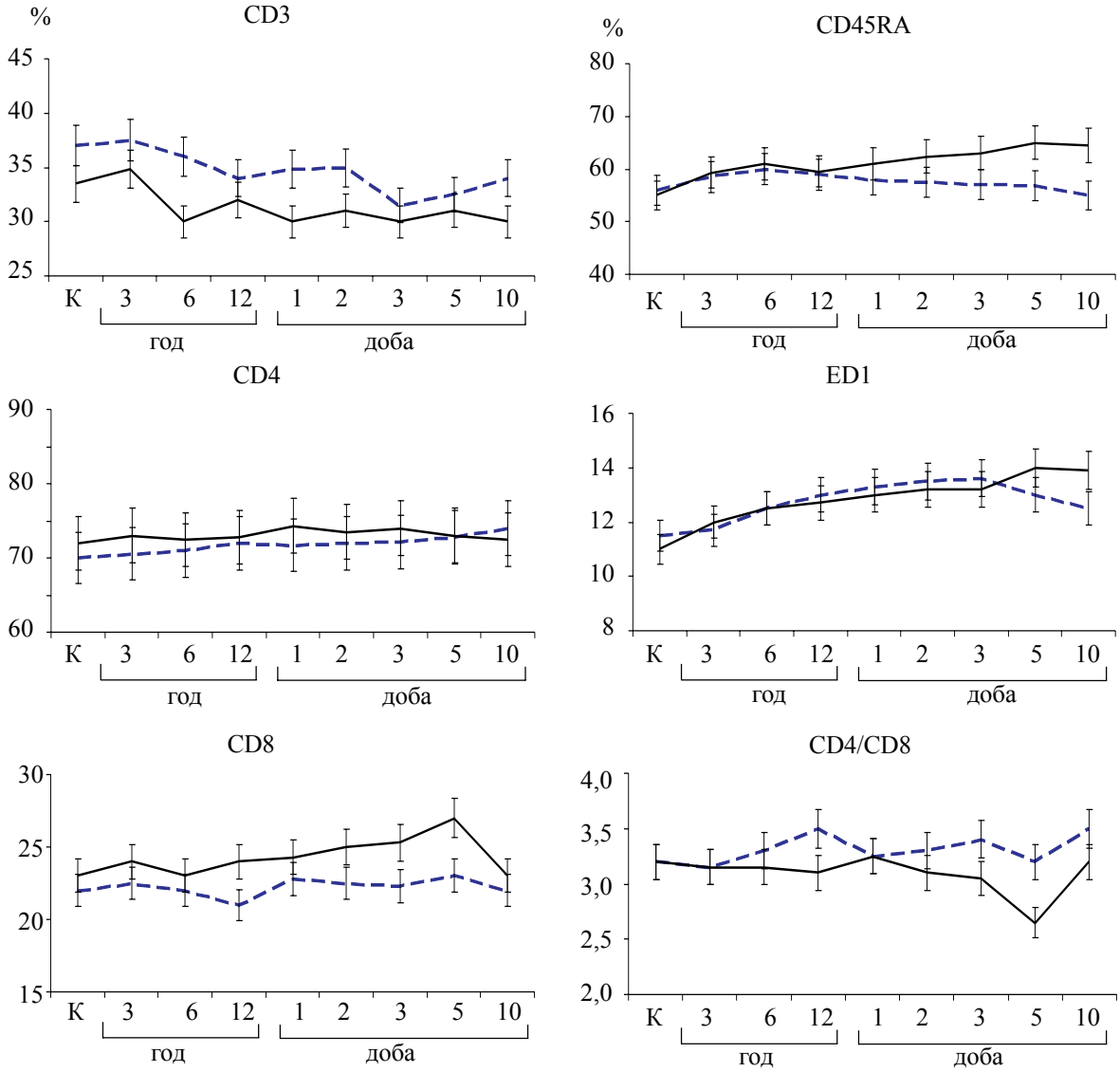
В якості блокатора κ-опіоїдних рецепторів використовували норбіналторфімін, який у дозі 50 мкг вводили підшкірно за 15 хв до відтворення запалення [9].

© І.О. Сулхдост, 2016

Утримання тварин та експерименти було проведено згідно положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», затверджених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001). Статистичну обробку результатів проводили за непарним критерієм Стьюдента.

Результати та їх обговорення. При запаленні на фоні дії норбіналторфіміну в порівнянні з контролем відмічається зниження вмісту CD3$^+$-клітин мінімум на 3-тю добу та поступове зростання кількості CD4$^+$-лімфоцитів до 10-ї доби, при цьому вміст CD8$^+$-клітин практично не змінюється; імунорегуляторний індекс значно зростає, особливо на 12-ту год та 10-ту добу. Дещо збільшується кількість CD45RA$^+$- та ED1$^+$-клітин (рисунок).

При природному перебігу запалення вміст CD3$^+$-лімфоцитів дещо збільшений протягом усього дослідження, а кількість CD4$^+$- та CD8$^+$-клітин знижена, що доводить зменшену хелперну та супресорну активність на фоні вираженої гіперплазії. В більшій мірі знижується супресорна активність, відповідно зростає імунорегуляційний індекс достовірно на 6-ту та 12-ту год та з 2-ї по 10-ту добу. Кількість CD45RA$^+$-лімфоцитів дещо знижена, ED1$^+$-клітин – змінюється мало, тро-хи знижаючись, як і CD45RA$^+$-лімфоцитів, на 5-ту – 10-ту добу.



Відносні обсяги основних клонів імунних клітин у селезінці у щурів при запаленні на тлі дії норбіналторфіміну: — запалення; - - - норбіналторфімін+запалення

При запаленні на фоні дії норбіналторфіміну посилені клітинні та послаблені гуморальні імунні реакції, зменшена хелперна та ще більше супресорна активність. Результати свідчать про те, що в природних умовах запалення опіоїдні пептиди через к-рецептори зменшують функціональну активність селезінки, міграцію В- та Т-лімфоцитів, послаблюють клітинні та посилюють гуморальні імунні реакції, посилюють хелперну та ще більше супресорну активність.

Таким чином, гальмуюча дія опіоїдних пептидів на реакції імунної системи при запаленні в основному опосередкована до їх к-рецепторів.

Перспективи подальших досліджень: вивчення питання про рецепторний механізм впливу опіоїдних пептидів на імунну систему при запаленнях.

Література

1. *Гольдберг Е.Д.* Роль опиоидных пептидов в регуляции гемопоэза / Е.Д. Гольдберг, А.М. Дыгай, О.Ю. Захарова // НИИ фармакологии Томск. научн. центра АМН СССР. – Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1990. – 135 с.

2. *Акмаев И.Г.* Нейроиммуноэндокринология: факты и гипотезы / И.Г. Акмаев // Проблемы эндокринологии. – 1997. – № 1. – С. 3–7.

3. *Ушко Я.А.* Функціональні реакції системи неспецифічного захисту та імунної системи при стресі за умов блокади опіатних рецепторів : автореф. дис. … канд. мед. наук / Я.А. Ушко. – К., 2006. – 21 с.

4. *Зозуля А.А.* Значение регуляторных пептидов в функционировании иммунной системы / А.А. Зозуля, Э. Пацакова // Иммунология. – 1986. – № 2. – С. 10–14.

5. *Беседин Д.О.* Иммунотропные эффекты опиоидных пептидов / Д.О. Беседин, О.Б. Сеин. // Вестн. Курск. гос. сельскохоз. академии. – 2009. – № 5. – С. 74–77.

6. Enkephalin receptors and receptor-mediated signal transduction in cultured human lymphocytes / C.W. Heagy, E. Teng, P. Lopez, R.W. Finberg // Cell Immunol. – 1999. – Vol. 191, № 1. – P. 34–48.

7. *Клименко Н.А.* Роль лейкоцитов в реакции тучных клеток очага воспаления / Н.А. Клименко // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1993. – Т. 116, № 9. – С. 249–253.

8. *Brosman M.* Immunofluorescencne vysetrovanie formalfinovego material / M. Brosman // Cs. Patol. – 1979. – Vol. 15, № 4. – P. 215–220.

9. *Schafer M.* Intrleukin 1β and corticotropin-releasing factor inhibit pain by releasing opioids from immune cells in inflammed tissue / M. Schafer, L.Carter, C. Stein // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1994. – Vol. 91. – P. 4219–4223.

И.А. Сулхдост

ДЕЙСТВИЕ СЕЛЕКТИВНОГО БЛОКАТОРА ОПИОИДНЫХ κ-РЕЦЕПТОРОВ НОРБИНАЛТОРФИМИНА НА ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЕЛЕЗЕНКИ ПРИ ОСТРОМ ВОСПАЛЕНИИ

Изучено морфофункциональное состояние селезенки на модели карагиненового острого асептического воспаления с использованием селективного блокатора опиоидных κ-рецепторов норбиналторфимина. Показано, что усилены клеточные и ослаблены гуморальные иммунные реакции, уменьшена хелперная и еще больше супрессорная активность. Результаты свидетельствуют о том, что в естественных условиях воспаления опиоидные пептиды через κ-рецепторы ограничивают функциональную активность селезенки, миграцию В- и Т-лимфоцитов, ослабляют клеточные и усиливают гуморальные иммунные реакции, увеличивают хелперную и еще больше супрессорную активность.

Ключевые слова: *воспаление, иммунная система, опиоидные пептиды, норбиналторфимин.*

I.O. Sulhdost

EFFECT OF SELECTIVE BLOCKERS OPIOID κ-RECEPTOR NORBINALTORFIMINE ON IMMUNOHISTOCHEMICAL CHANGING SPLEEN DURING ACUTE INFLAMMATION

The morphofunctional state of the spleen in the model of carrageenan-induced acute aseptic inflammation with using a selective blocker of opioid norbinaltorfimine κ-receptors was studied. The strengthened cellular and weakened humoral immune responses reduced helper and suppressor activity even more was shown. The results indicate that under in vivo inflammation opioid peptides through κ-receptors limit the functional activity of the spleen, migration B- and T-lymphocytes, decrease cellular but increase humoral immune responses, enhance the helper activity and the suppressor activity even more.

Key words: *inflammation, immune system, opioid peptides, norbinaltorfimine.*

Поступила 08.04.16

УДК 618.179-036.88:616.151.5-07

Д.Ш. Таравнех

Харківський національний медичний університет

СТАН СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У ПАЦІЄНТОК З ТРОМБОФІЛІЄЮ ТА НЕВДАЛИМИ СПРОБАМИ ЕКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ЗАПЛІДНЕННЯ В АНАМНЕЗІ

Обстежені 62 жінки з невдалими спробами екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) в анамнезі, тромбофілією та трубно-перитонеальним фактором безпліддя, що склали основну групу. До контрольної групи увійшли 30 здорових жінок. Результати дослідження показали, що у жінок з тромбофілією і невдалими спробами ЕКЗ в анамнезі відбувається патологічна активація системи гемостазу, що грає істотну роль в патогенезі невдалих спроб ЕКЗ. При тромбофілії розвивається субклінічна форма хронічного дисемінованого тромбофілічного згортання крові, провідною ланкою в розвитку якого є активація тромбоцитарно-судинного гемостазу з подальшим залученням до процесу коагуляційного потенціалу, обумовленого зниженням показників протизгортальної системи крові.

Ключові слова: *тромбофілія, система гемостазу, екстракорпоральне запліднення, безпліддя.*

Екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ) є одним із найбільш перспективних методів лікування безпліддя. У зв'язку з широким розповсюдженням допоміжних репродуктивних технологій особливої актуальності набуває питання підвищення їх ефективності [1].

Незважаючи на великий інтерес до проблеми діагностики тромбофілії і профілактики тромбозів у пацієнток з невдалими спробами ЕКЗ в анамнезі, ще залишається недостатньо вивченим механізм тромбоутворення у пацієнток з дефектами гемостазу, не встановлені ранні маркери тромбогенних ускладнень гестації, відсутні методи скринінгової діагностики порушень системи гемостазу [2].

Відомо, що система гемостазу є збалансованим процесом механізмів коагуляції та фібринолізу, і на будь-якому з етапів, що включають каскад гемокоагуляційних реакцій, можливі зриви і прояви дезадаптації системи механізмів згортання та протизгортання [3].

Важливу роль у формуванні стану тромботичної готовності організму має надлишкова генерація тромбіну [4]. При тромбофілії у пацієнток підвищується ризик розвитку внутрішньосудинного згортання крові з утворенням в неї безлічі мікрозгортків фібрину і агрегатів клітин крові (тромбоцитів, еритроцитів), які блокують мікроциркуляцію в органах і тканинах, у тому числі в матці і ендометрії [5].

Функціонально-дистрофічні зміни супроводжуються активацією і виснаженням плазмових ферментних систем (згортання, фібринолітичної, калікреїн-кінінової) і тромбоцитарного гемостазу [6].

Всі ці процеси мають велике значення для з'ясування основних показників системи гемостазу при проведенні допоміжних репродуктивних технологій та визначення патологічних маркерів, оскільки відсутність чітких уявлень про патофізіологічні процеси, що відбуваються у пацієнток з тромбофілією, призводять до неадекватної терапії і невдалих спроб ЕКЗ [7].

Метою дослідження було визначення стану в системі гемостазу і патофізіологічних механізмів формування тромбозів у пацієнток з генетичною і набутою тромбофілією.

Матеріал і методи. У дослідження були включені 62 жінки з невдалими спробами ЕКЗ в анамнезі, з трубно-перитонеальним фактором безпліддя і тромбофілією, які складали основну групу. До контрольної групи увійшли 30 здорових жінок. Всі жінки були репродуктивного віку, від 21 до 43 років, у середньому – (26,3±0,6) років.

© Д.Ш. Таравнех, 2016

В усіх обстежених жінок збирали анамнез за спеціально розробленою картою, в якій фіксували усі результати проведених досліджень.

У пацієнток основної групи в анамнезі вагітностей не спостерігалось, однак у кожної з них були 2 і більше невдалі спроби ЕКЗ в анамнезі.

Обстеження щодо причин безпліддя і невдачі ЕКЗ включало гормональні, генетичні дослідження, HLA-типування, УЗД, гістеросальпінгографію, визначався інфекційний профіль. Обстеження проводили за показаннями, залежно від клінічної ситуації.

Методи дослідження тромбофілії вибирали відповідно до рекомендацій з лабораторної діагностики системи гемостазу [8]. Пацієнтки були обстежені на наявність антифосфоліпідного синдрому і спадковий поліморфізм генів схильності до тромбофілії. Діагностику антифосфоліпідного синдрому здійснювали за допомогою полімеразної ланцюгової реакції з використанням діагностичних наборів компанії ТОВ «НВО ДНК-Технологія» (Росія). Антифосфоліпідні антитіла визначали методом непрямого твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA) з використанням тест-систем фірми Orgentec (Німеччина).

Дослідження системи гемостазу проводили за такими показниками: загальний коагуляційний потенціал крові, час рекальцифікації плазми, протромбіновий час згортання (ПТЧЗ), тромбіновий час, активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ), що визначали за допомогою наборів реактивів науково-виробничої фірми «Simko-LTD», м. Львів. Кількость тромбоцитів у капілярній крові підраховували за методикою З.С. Баркаган [9]. Стан тромбоцитарно-судинного гемостазу оцінювали за відсотком адгезивних тромбоцитів, а також за індексом спонтанної агрегації тромбоцитів. При вивченні системи регуляції агрегатного стану крові як стабілізатор використовували 3,8%-вий розчин цитрату натрію. Для визначення розчинних комплексів фібрин-мономерів, продуктів деградації фібриногену-фібрину та фібринолітичної активності плазми крові користувалися інструкціями до відповідних наборів реактивів науково-виробничої фірми «Simko-LTD». Антитромбін III (AT-III) в плазмі визначали шляхом інкубації розведеної цитратної плазми зі стандартною кількістю тромбіну, потім за часом згортання фібриногену визначали залишкову активність тромбіну.

Всі обстежені жінки підписали інформовану згоду щодо можливості їх обстеження.

Отримані результати статистично обробили.

Результати та їх обговорення. При вивченні структури тромбофілії у пацієнток основної групи (n = 62) було встановлено, що найчастішою формою тромбофілії є антифосфоліпідний синдром, який був діагностований у 26,4 % випадків. Високим залишався відсоток поєднаних форм тромбофілії (генетичних і антифосфоліпідного синдрому), який склав 27 %. Поліморфізм в гені метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR-C677) був діагностований у 14,5 % пацієнток, що є одним з найбільш значущих спадкових фолатдефіцитних станів, які призводять до істотного підвищення гомоцистеїну в крові. У 11,5 % випадків визначалася мутація в гені фібриногену (FGB-455), в 9,3 % поліморфізм в гені інгібітора активатора плазміногену (PAI-1), в 5,5 % мутація в гені протромбіну (F2-20210), в 4,6 % поліморфізм в гені рецептора мембрани тромбоцитів (ITGB3) і в 1,2 % випадків гетерозиготна форма мутації Лейдена (F5).

Вовчаковий антикоагулянт був виявлений в усіх обстежених пацієнток основної групи з різними формами тромбофілії на рівні високого ризику тромбозів. Отримані результати дозволили припустити, що вовчаковий антикоагулянт є не тільки маркером антифосфоліпідного синдрому, але й відображає сумарні коагулопатичні зміни у пацієнток з різними формами тромбофілії.

Було проведено дослідження системи гемостазу у пацієнток з усіма формами тромбофілії з метою уточнення характеру коагулопатії і порівняння цих показників з показниками контрольної групи.

Загальний коагуляційний потенціал у жінок з тромбофілією та невдалими спробами ЕКО в анамнезі порівняно з такими жінок контрольної групи наведений в табл. 1.

Як видно з даних табл. 1, кількість тромбоцитів крові та час рекальцифікації плазми в основній групі були вірогідно знижені й складали $(220,1\pm1,7)\cdot10^9$/л та (89,2±3,1) с відповідно; у контрольній групі – $(242,3\pm2,1)\cdot10^9$/л та (95,2±3,5) с, що характеризує внутрішній шлях згортання крові, який мав тенденцію до незначного зниження у порівнянні з контролем ($p<0,05$).

Таблиця 1. Показники загального коагуляційного потенціалу в крові обстежених пацієнток

Показник	Основна група (n=62)	Контрольна група (n=30)
Тц, $\cdot 10^9$/л	220,1±1,7*	242,3±2,1
Час рекальцифікації плазми, с	89,2±3,1*	95,2±3,5
Протромбіновий час згортання, с	22,4±1,3	22,9±2,1
Тромбіновий час, с	19,9±1,1*	16,2±1,2
Активований частковий тромбопластиновий час, с	26,9±1,7**	42,1±2,1
АТ-ІІІ, %	72,0±2,2**	82,6±2,1

Примітка. * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001; достовірність різниці між основною і контрольною групами.

Протромбіновий час згортання, що відбиває активність факторів зовнішнього шляху згортання крові, у жінок основної групи практично не змінювався у порівнянні з контролем.

Стосовно тромбінового часу, діагностична цінність якого полягає у визначенні стану фібриногенезу, цей показник вірогідно збільшувався у жінок з тромбофілією та невдалими спробами ЕКЗ в порівнянні з контролем (p<0,05).

Активований частковий тромбопластиновий час, що вважається найбільш чутливим тестом відображення коагуляційної активності крові [10], навпаки, був коротший в порівнянні з групою контролю, що свідчило про збільшення потенціалу гемокоагуляції при тромбофілії.

Більш виражене зниження активованого часткового тромбопластинового часу в основній групі пацієнток свідчить про явний розвиток перманентної гіперкоагуляції: (26,9±1,7) с і в контролі (42,1±2,1) с (p<0,01).

При дослідженні головного компонента протизгортальної системи АТ-ІІІ відзначали зниження його активності в основній групі пацієнток (p<0,01).

Отже, аналіз проведених досліджень показав, що пацієнтки з тромбофілією та невдалими спробами ЕКЗ в анамнезі мають підвищений загальний коагуляційний потенціал. Крім того, у них розвивається субклінічна форма хронічного синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові.

Можна припустити, що ініціюючі механізми розвитку синдрому дисимінованого внутрішньосудинного згортання крові в основній групі обстежених пов'язані з порушенням в інших ланках системи регуляції агрегатного стану крові, що супроводжується активацією первинного гемостазу [11].

Показники первинного гемостазу у жінок основної групи складали: індекс спонтанної агрегації тромбоцитів – 18,9±1,7; кількість адгезивних тромбоцитів – (75,8±3,3) %; у контролі – 5,4±1,7 та (43,6±3,9) % відповідно, p<0,05.

Показники як індексу спонтанної агрегації тромбоцитів, так і відсотка адгезивних тромбоцитів у жінок з тромбофілією були значно більшими, ніж у жінок контрольної групи.

Стан внутрішньосудинної гемокоагуляції оцінювали за концентрацією в плазмі крові патологічних гемокоагулянтів – розчинних комплексів фібрин-мономерів і продуктів деградації фібриногену-фібрину.

У жінок з тромбофілією та невдалими спробами ЕКЗ в анамнезі вміст у плазмі крові розчинних комплексів фібрин-мономерів складав (33,3±1,9) мкг/мл і був у 3,8 раза більший у порівнянні з контрольною групою. Концентрація продуктів деградації фібриногену-фібрину при цьому збільшувалася у жінок основної групи у 8 разів порівняно з нормальними показниками і складала (0,9±0,05) мкг/мл.

Отримані результати свідчать про високий рівень тромбінемії та внутрішньосудинної активації згортання крові при тромбофілії з реалізацією розвитку субклінічної форми хронічного дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові і, можливо, як одну з причин невдалих спроб ЕКЗ завдяки підвищеному тромбоутворенню в ендометрії (p<0,01).

Характер функціонування фібринолітичної системи крові оцінювали на підставі визначення сумарної фібринолітичної активності, потенційної активності плазміногену, концентрації фібриногену, Хагеман-залежного фібринолізу.

Сумарна фібринолітична активність в плазмі крові достовірно збільшувалася у

пацієнток основної групи до (17,1±0,8) Е440/мл/год, в контролі була (9,6±0,5) (p<0,01).

Потенційна активність плазміногену та концентрація фібриногену у пацієнток з тромбофілією збільшувалися незначно: до (20,14±1,05) Е440/мл/год та (3,80±0,29) г/л проти (20,54±1,03) Е440/мл/год та (3,12±0,27) г/л відповідно у контролі (p>0,5), а значення Хагеман-залежного фібринолізу досягало ступеня вірогідності (p<0,05) і складало (18,34±1,87) та (2,14±1,43) хв відповідно в основній і контрольній групі.

Антиплазміновий потенціал крові у обстежених у жінок з тромбофілією характеризувався збільшенням антиплазміну зі (107,96±2,14) % в контролі до (120,16±3,01) %, тобто на 12,2 % (табл. 2). Це було зумовлено зниженням повільно діючого антиплазміну, тому що активність швидкодіючого антиплазміну у пацієнток основної групи була підвищена на 19,3%.

Отримані результати свідчать про активацію антиплазмінової системи у обстежених жінок з тромбофілією та невдалими спробами ЕКЗ в анамнезі без чіткої переваги швидкодіючого антиплазміну чи повільно діючого антиплазміну в основній групі.

Таким чином, результати проведеного дослідження показали, що у жінок з тромбофілією та невдалими спробами екстракорпорального запліднення в анамнезі відбувається патологічна активація системи гемостазу, що відіграє роль у патогенезі невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій. При цьому наявність у крові всіх пацієнток основної групи вовчакового коагулянта дозволяє припустити, що він є не тільки маркером антифосфоліпідного синдрому, але відображає та впливає на сумарні коагулопатичні зміни у пацієнток з різними формами тромбофілії. У жінок з тромбофілією та невдалими спробами екстракорпорального запліднення в анамнезі розвивається субклінічна форма хронічного дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові, провідною ланкою в розвитку якого є активація тромбоцитарно-судинного гемостазу з наступним залученням у процес коагуляційного потенціалу, обумовленого зниженням показників протизгортальної системи крові.

Таблиця 2. Показники антиплазмінового потенціалу крові у обстежених пацієнток, (M±m) %

Показники	Основна група (n=62)	Контрольна група (n=30)
Активність плазміногену	120,16±3,01**	107,96±2,14
Швидкодіючий антиплазмін	118,46±1,58*	99,08±1,24
Повільно діючий антиплазмін	102,05±2,31*	108,37±2,16

Примітка. * p<0,05; ** p< 0,01; *** p< 0,001; достовірність різниці між основною і контрольною групами.

Література

1. *Охтырская Т.А.* Оптимизация программы экстракорпорального оплодотворения у пациенток с риском развития тромбофилии : автореф. дис. … канд. мед. наук / Т.А. Охтырская. – М., 2011. – 19 с.

2. *Макацария А.Д.* Тромбофилические состояния в акушерской практике / А.Д. Макацария, В.О.Бицадзе. – М.: РУССО, 2011. – 704 с.

3. Тромбофилии в акушерской практике : метод. рекомендации / М.С. Зайнулина, Е.А. Корнюшина, М.Л. Степанян и др. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2015, 40 с.

4. *Заболотских И.Б.* Диагностика и коррекция расстройств системы гемостаза: руководство для врачей / И.Б. Заболотских, С.В. Синьков, И.А. Шапошников. – М.: Практич. медицина, 2007. – 335 с.

5. *Bick R.L.* Disorders of thrombosis and hemostasis. Clinical and laboratory practice / R.L. Bisk. – Lippincott: Williams & Wilkins, 2012. – 446 p.

6. *Boda Z.* Thrombophilia, anticoagulant therapy and pregnancy / Z. Boda, P. Laszlo, G. Pfliegler, et al. // Orvosi Hetilap. 2013. – Vol. 139. – P. 3113–1316.

7. *Пилипенко М.А.* Значение тромбофилии в формировании ранних эмбрионических потерь при проведении экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов : автореф. дис. … канд. мед. наук / М.А. Пилипенко. – Омск, 2009. – 20 с.

8. *Сидельникова В.М.* Гемостаз и беременность / В.М. Сидельникова, П.А. Кирющенков. – М.: Триада-Х, 2004. – 231 с.

9. *Баркаган З.П.* Принципы лабораторной диагностики антифосфолипидного синдрома / З.П. Баркаган, А.П. Момот, Л.П. Цывкина // Акушерство и гинекология. – 2000. – № 3. – С. 47–51.

10. *Баркаган З.С.* Новые методы диагностики диссеминированного внутрисосудистого свертывания : метод. рекомендации / З.С. Баркаган. – М., 2009. – 26 с.

11. *Грицюк А.И.* Практическая гемостазиология / А.И. Грицюк, Е.Н. Амосова, И.А. Грицюк. – К.: Здоров'я, 2014. – 256 с.

Д.Ш. Таравнех

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОК С ТРОМБОФИЛИЕЙ И НЕУДАЧНЫМИ ПОПЫТКАМИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ В АНАМНЕЗЕ

Обследованы 62 женщины с неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в анамнезе, тромбофилией и трубно-перитонеальным фактором бесплодия, составивших основную группу. В контрольную группу вошли 30 здоровых женщин. Результаты исследования показали, что у женщин с тромбофилией и неудачными попытками ЭКО в анамнезе происходит патологическая активация системы гемостаза, что играет существенную роль в патогенезе неудачных попыток ЭКО. При тромбофилии развивается субклиническая форма хронического диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, ведущим звеном в развитии которого является активация тромбоцитарно-сосудистого гемостаза с последующим вовлечением в процесс коагуляционного потенциала, обусловленного снижением показателей противосвертывающей системы крови.

Ключевые слова: *тромбофилия, система гемостаза, экстракорпоральное оплодотворение, бесплодие.*

D.Sh.Tarawneh

THE STATUS OF HEMOSTASIS SYSTEM IN PATIENTS WITH THROMBOPHILIA AND UNSUCCESSFUL EXTRACORPORAL FERTILIZATION ATTEMPTS IN THE ANAMNESIS

The state of the hemostasis system in 62 women with thrombophilia studied. Women with unsuccessful extracorporal fertilization attempts in anamnesis and tubo-peritoneal factor of infertility, compose the main group. The control group consisted of 30 healthy women. The results of study showed that women with thrombophilia and unsuccessful IVF attempts in anamnesis had abnormal activation of the hemostatic system, which plays a significant role in the pathogenesis of unsuccessful IVF attempts. At the same time thrombophilia leads to development of subclinical chronic blood disseminated intravascular coagulation syndrome (DICS), the leading element in the development is the activation of platelet-vascular hemostasis with subsequent involvement in the process of coagulation potential caused by a decrease in blood anticoagulation system.

Key words: *thrombophilia, hemostasis system, in vitro fertilization, infertility.*

Поступила 25.05.16

УДК 618.2-008.9-056.5

К.В. Тарасенко, А.М. Громова

ВДНЗ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЧНИХ ЗМІН У ВАГІТНИХ ЖІНОК З ОЖИРІННЯМ III СТУПЕНЯ

У вагітних жінок з ожирінням III ступеня чутливість клітин до інсуліну знижена порівняно з вагітними з фізіологічною масою тіла, що супроводжується компенсаторною гіперінсулінемією. Ожиріння у вагітних сприяє розвитку гіпертригліцеридемії і підвищенню атерогенного потенціалу організму, а також погіршує адаптивні можливості вагітних та підвищує частоту акушерських і перинатальних ускладнень.

Ключові слова: *вагітність, ожиріння, інсулінорезистентність, гіпертригліцеридемія, акушерські ускладнення.*

Медико-соціальна значущість ожиріння у вагітних жінок полягає у великій частоті акушерських ускладнень (невиношування вагітності, гестози, плацентарна дисфункція, аномалії пологової діяльності, акушерські кровотечі), інфекційних та екстрагенітальних захворювань [1–3].

Серед багатьох факторів, що ініціюють інсулінорезистентність, провідним є патогенетичний механізм розвитку ожиріння, основну роль в якому відіграє споживання висококалорійної їжі та обмеження фізичної активності.

Інсулінорезистентність – це зниження чутливості тканин до біологічних ефектів інсуліну, що супроводжується зменшенням проникності глюкози в клітини. Для кількісної оцінки інсулінорезистентності використовують модель гомеостазу (Homeostasis Model Assement) з визначенням глюкозоінсулінових параметрів – індексів HOMA-IR або CARO, тобто враховується один із головних механізмів дії інсуліну – регуляція глікемії.

При обґрунтуванні патогенетичної ролі ключового механізму – інсулінорезистентності у розвитку ускладнень вагітності і пологів у жінок з ожирінням необхідно враховувати, що вагітність – це фізіологічний стан, який пов'язаний з адаптацією організму до нових умов життєдіяльності. Одним із проявів адаптації вагітних жінок з нормальною масою тіла є фізіологічна інсулінорезистентність [4, 5].

З метою вивчення патогенетичної ролі інсулінорезистентності у вагітних з ожирінням нами проведено співставлення індексу HOMA-IR в ранні і пізні терміни вагітності у жінок з ожирінням III ступеня та жінок з фізіологічною масою тіла.

Матеріал і методи. Обстежені 101 вагітна жінка віком від 18 до 35 років, які розподілені на дві групи: 1-ша – 38 вагітних з ожирінням III ступеня (дослідна), 2-га – 63 вагітних з фізіологічною масою тіла (контрольна). Ступінь тяжкості ожиріння у вагітних визначали з урахуванням співвідношення маси тіла, зросту, віку та терміну вагітності, використовуючи розрахункові таблиці [6].

Інсулінорезистентність оцінювали на підставі глюкозоінсулінового параметра – індексу HOMA-IR (Homeostasis Model Assesment):

Індекс HOMA-IR = рівень інсуліну (МО/мл) × глюкоза крові (ммоль/л) / 22,5.

Індекс HOMA-IR, що перевищує 2,77, розцінювали як підвищений рівень інсулінорезистентності [7].

Концентрацію імунореактивного інсуліну в сироватці крові жінок визначали методом ELISA – імуноферментного аналізу з використанням реактивів фірми DRG Instrument GmbH (Німеччина) згідно інструкції виробника, вміст глюкози – глюкозооксидазним методом. Вміст тригліцеридів в сироватці крові визначали ферментативно колориметричним методом за допомогою набору діагностичних реагентів виробництва HUMAN

© К.В. Тарасенко, А.М. Громова, 2016

Gesellschaft fur Biochemica und Diagnostica mbH (Germany).

Результати досліджень обробили методом варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента. Достовірними вважали розбіжності при p<0,05.

Результати та їх обговорення. У вагітних жінок з ожирінням III ступеня в I триместрі показник інсулінорезистентності індекс HOMA-IR достовірно підвищився в 2,4 раза порівняно з індексом HOMA-IR у вагітних з фізіологічною масою тіла (таблиця). Підвищення індексу HOMA-IR у вагітних з ожирінням відображає зниження чутливості клітин до інсуліну та зменшене надходження глюкози в цитозоль клітин уже в ранньому терміні вагітності порівняно з групою жінок з фізіологічною масою тіла. Індекс HOMA-IR у жінок контрольної групи в пізні терміни вагітності підтримувався в межах нормальних величин. В пізні терміни вагітності у жінок з ожирінням III ступеня індекс HOMA-IR перевищував в 1,8 раза відповідний показник в контрольній групі вагітних (таблиця).

тинами підшлункової залози [8]. В пізні терміни вагітності у жінок з ожирінням III ступеня, на відміну від вагітних контрольної групи, спостерігалося достовірне зростання на 11,1 % вмісту глюкози в крові, що є показником послаблення інкреторної функції підшлункової залози внаслідок зниження чутливості клітин до інсуліну (таблиця). Цьому сприяє більш інтенсивний темп росту плода в пізні терміни вагітності, що підвищує потреби організму матері в енергетичному забезпеченні.

Інсулін є універсальним регулятором всіх видів обміну речовин. Існує думка про те, що інсулінорезистентність в першу чергу відображає патологію метаболізму ліпідів, а в другу – патологію метаболізму вуглеводів [9]. За наявності інсулінорезистентності за механізмом саморегуляції внаслідок активації ліполізу підвищується концентрація вільних жирних кислот в сироватці крові [10]. Даний процес відіграє компенсаторну роль при порушенні метаболізму глюкози як джерела енергії [11]. В літературі є дані про те, що

Метаболічні показники у вагітних жінок з ожирінням III ступеня та з фізіологічною масою тіла в I і III триместрах (M±m)

Показники	Ожиріння III ступеня		Контрольна група	
	I триместр	III триместр	I триместр	III триместр
Інсулін, мкМО/мл	20,93±7,41* (n=9)	28,20±6,05* (n=16)	9,43±1,28 (n=31)	13,97±2,02 (n=21)
Глюкоза, ммоль/л	4,12±0,19 (n=9)	4,67±0,26* (n=16)	4,12±0,09 (n=31)	4,19±0,07 (n=21)
Індекс HOMA-IR	4,10±1,68* (n=9)	4,63±0,68* (n=16)	1,70±0,23 (n=31)	2,57±0,42 (n=21)
Тригліцериди, ммоль/л	1,49±0,101* (n=9)	2,23±0,14* (n=29)	1,16±0,11 (n=30)	1,39±0,09 (n=32)

Примітка. * достовірні відмінності між показниками вагітних з ожирінням III ступеня та вагітних з фізіологічною масою тіла в I та III триместрах (p<0,05).

Отже, перебіг вагітності у жінок з ожирінням, на відміну від вагітних з фізіологічною масою тіла, відбувається на фоні зниженої чутливості клітин до інсуліну та обмеження проникності глюкози в цитозоль клітин, що погіршує їх енергетичне забезпечення.

Звертає на себе увагу підвищення вмісту інсуліну в сироватці крові жінок з ожирінням III ступеня, яке прогресує протягом вагітності, перевищуючи в 2,2 та 2,0 рази рівень гормону в сироватці крові вагітних контрольної групи в ранні та пізні терміни гестації (таблиця). Компенсаторну гіперінсулінемію розцінюють як критерій інсулінорезистентності, обумовлений підвищенням синтезу інсуліну β-клі-

вільні жирні кислоти інгібують окиснення глюкози в м'язовій тканині *in vivo* та гальмують синтез АТФ в мітохондріях [12].

За нашими даними, ожиріння у вагітних жінок супроводжувалось підвищенням рівня тригліцеридів в 1,3 та 1,6 раза в ранні і пізні терміни вагітності порівняно з контрольною групою жінок (таблиця). Гіпертригліцеридемія характеризує підвищену мобілізацію ліпідів із жирової тканини, яка є мішенню впливу інсуліну, та свідчить про зростання атерогенного потенціалу у вагітних з ожирінням.

Отже, метаболічні зміни у жінок з ожирінням погіршують умови перебігу вагітності уже в ранньому терміні.

Адаптивні можливості організму вагітних з ожирінням характеризують як метаболічні зміни, так і перебіг вагітності, пологів та характер і тяжкість акушерських ускладнень. Частота пізніх гестозів у жінок з ожирінням III ступеня в 7,2 раза перевищувала відповідний показник контрольної групи жінок (50,0 та 6,9 %, $p<0,02$). Помірну асфіксію у новонароджених жінками з ожирінням III ступеня відмічали частіше, чим у дітей, народжених жінками з фізіологічною масою тіла (10,86 та 3,03 % відповідно, $p>0,05$).

Таким чином, у вагітних з ожирінням погіршуються умови надходження енергетичних субстратів у тканини внаслідок прогресування інсулінорезистентності та гіпертригліцеридемії, що в цілому відображає зниження адаптаційних можливостей вагітних з ожирінням внаслідок енергетичної недостатності організму.

Висновки

1. У вагітних з ожирінням III ступеня знижується чутливість клітин до інсуліну, що обмежує енергетичне забезпечення тканин та викликає компенсаторну гіперінсулінемію.

2. Ожиріння у вагітних сприяє розвитку гіпертригліцеридемії, що підвищує атерогенний потенціал організму.

3. Ожиріння III ступеня погіршує адаптивні можливості вагітних жінок та підвищує частоту акушерських і перинатальних ускладнень.

Перспективи подальших досліджень: поглиблений аналіз енергетичного обміну у вагітних з ожирінням з визначенням інтенсивності мітохондріального дихання та окисного фосфорилювання. Доцільним є встановлення можливого використання енергокоректорів з метою попередження наслідків енергетичної недостатності та акушерських ускладнень у вагітних з ожирінням.

Література

1. *Луценко Н.С.* Акушерские аспекты ожирения / Н.С. Луценко. – Запорожье: Просвіта, 2000. – 160 с.

2. *Дубоссарская З.М.* Роль ожирения в структуре невынашивания беремености / З.М. Дубоссарская, Ю.М. Дука // Репродуктивная эндокринология. – 2011. – № 2. – С. 9–11.

3. *Шелестова Л.П.* Вагітність і пологи у жінок з аліментарно-конституціальним ожирінням (патогенез, профілактика та лікування акушерських і перинатальних ускладнень) : автореф. дис. … докт. мед. наук / Л.П. Шелестова. Нац. мед. акад. післядипломн. освіти ім. П.Л. Шупика. – К., 2012. – 40 с.

4. *Гордюнина С.В.* Инсулинорезистентность при беременности (обзор литературы) / С.В. Гордюнина // Проблемы эндокринологии. – 2013. – № 5. – С. 61–66.

5. *Клебанова Е.М.* Значение жировой ткани и ее гормонов в механизмах инсулиновой резистентности и развития сахарного диабета 2-го типа / Е.М. Клебанова, М.И. Балаболкин, В.М. Креминская // Клиническая медицина. – 2007. – № 7. – С. 20–27.

6. *Луценко Н.С.* Беременность и роды у женщин с ожирением / Н.С. Луценко. – К.: Здоров'я, 1986. – 112 с.

7. Роль фактора некроза опухоли в развитии метаболического синдрома / Н.С. Юбицкая, М.В. Антонюк, Л.В. Веремчук, К.К. Ходосова // Терап. архив. – 2009. – № 11. – С. 59–63.

8. *Jung K.Y.* Therapeutic Approaches for Preserving or Restoring Pancreatic β-Cell Function and Mass // K.Y. Jung, K.M. Kim, S. Lim / Diabetes Metab. J. – 2014. – Vol. 38(6). – P. 426–436.

9. *Титов В.Н.* Инсулин – гуморальный фактор обеспечения энергией биологической функции локомоции / В.Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – № 4. – С. 27–38.

10. *Faloia E.* Inflammation as a link between obesity and metabolic syndrome / E. Faloia, G. Michetti, M. De Robertis, et al. // J. Nutrition and Metabolism. – 2012, Article ID 476380, 7 pages, http://dx.doi.org/10.1155/2012/476380

11. *Лейтес С.М.* Очерки по патофизиологии обмена веществ и эндокринной системы / С.М. Лейтес, Н.Н. Лаптева. – М.: Медицина, 1967. – 424 с.

12. Decreased susceptibility to fatty acid-induced peripheral tissue insulin resistance in women // J.P. Frias, G.B. Macaraeg, J. Ofrecio, et al. // Diabetes. – 2001. – Vol. 50. – P. 1343–1347.

К.В. Тарасенко, А.М. Громова

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ III СТЕПЕНИ

У беременных с ожирением III степени чувствительность клеток к инсулину снижается в большей степени, чем у беременных с физиологической массой тела, что вызывает компенсаторную гиперинсулинемию. Ожирение у беременных способствует развитию гипертриглицеридемии и повышению атерогенного потенциала организма, а также ухудшает адаптивные возможности беременных и повышает частоту акушерских и перинатальных осложнений.

Ключевые слова: *беременность, ожирение, инсулинорезистентность, гипертриглицеридемия, акушерские осложнения.*

K.V. Tarasenko, A.M. Gromova

METABOLIC CHANGES FEATURE OF THE PREGNANT WOMEN WITH III DEGREES OBESITY

The pregnant women with III degrees obesity have lower cells' sensitive to insulin, than the pregnant with physiological body weight, that causes a compensatory hyperinsulinemia. The pregnant women's obesity promotes hypertriglyceridemia and increases the atherogenic potential of the body, and impairs the adaptive capabilities of pregnant women, and increases the frequency obstetric and perinatal complications.

Key words: *pregnancy, obesity, resistance of insulin, hypertriglyceridemia, obstetric complications.*

Поступила 20.04.16

УДК 612.8:613.25

Л.М. Тарасенко, А.Е. Омельченко, М.В. Билец, В.Ю. Цубер

ВГУЗ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава

ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ВЫСОКОКАЛОРИЙНОГО ПИТАНИЯ НА СТРЕССОУСТОЙЧИВОСТЬ КРЫС

В экспериментах на половозрелых крысах исследовали стрессоустойчивость организма в условиях сочетанного действия высококалорийного питания и хронического стресса. Критерием стрессоустойчивости животных служили изменения концентрации в крови перекиси водорода, сиаловых кислот, а также амилолитическая активность поджелудочной железы. Сделан вывод о взаимопотенцирующем эффекте высококалорийного питания и хронического стресса, о чем свидетельствует повышение уровня в крови перекиси водорода, сиаловых кислот и торможение синтеза α-амилазы в поджелудочной железе. Снижение стрессоустойчивости организма отражает негативное влияние избыточного питания на механизмы гомеостаза.

Ключевые слова: *стрессоустойчивость, сиаловые кислоты, перекись водорода, α-амилаза, высококалорийное питание.*

Стресс-синдром характеризуется активацией стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем [1–3]. Мобилизация защитных механизмов организма в ответ на действие стрессорных факторов составляет физиологическую основу стрессоустойчивости организма, что лежит в основе выделения типов реагирования на стрессоры [4, 5].

Особенности метаболических изменений при сочетанном действии стрессорных раздражителей и высококалорийного питания мало исследованы и описаны в единичных работах [6, 7]. Между тем эти исследования приобретают важное значение в связи с изменением условий жизни современного человека – возрастанием роли стрессогенных ситуаций и избыточного потребления энергетически ценных продуктов питания [8, 9].

Целью настоящей работы явилось изучение метаболических показателей, характеризующих стрессоустойчивость организма в условиях сочетанного действия хронического стресса и высококалорийного питания.

Материал и методы. Эксперименты выполнены на 35 половозрелых крысах-самцах линии Вистар, подвергнутых парциальному влиянию высококалорийного питания в течение 8 недель [10], хроническому иммобилизационному стрессу в течение пяти дней по методу Г. Селье [11], а также их сочетанному воздействию. Высококалорийное питание моделировали по методу E.W. Kraegen [10]. Контролем служили интактные крысы. Животных умерщвляли под гексеналовым наркозом (50 мг/кг массы тела). Кровь отбирали из полостей сердца. При проведении экспериментов придерживались принципов «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях» (Страсбург, 1986) и норм биомедицинской этики, одобренных Первым национальным Конгрессом по биоэтике (Киев, 2011). В цельной крови определяли содержание перекиси водорода [12], в сыворотке крови – концентрацию сиаловых кислот по Hess [13]. В гомогенате ткани поджелудочной железы исследовали амилолитическую активность методом Каравея [13] с помощью стандартного набора реактивов. Выбор данных показателей для оценки стрессоустойчивости организма не случайный – они отличаются высокой чувствительностью к стрессорным воздействиям [4, 5]. Статистический анализ результатов исследований проводили методами вариационной статистики. Для оценки различий между группами применяли тест Краскела–Уоллиса. Критическим считали уровень значимости при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Проведенные исследования показали, что раздельное воздействие иммобилизационного стресса

© Л.М. Тарасенко, А.Е. Омельченко, М.В. Билец, В.Ю. Цубер, 2016

и высококалорийного питания способствует повышению уровня перекиси водорода в крови на 87 и 55 % соответственно по сравнению с контрольной группой крыс (таблица). Степень увеличения концентрации перекиси водорода в крови у стрессированных крыс была большей, чем в группе животных, которые находились на высококалорийном питании. Сочетанное влияние высококалорийного питания и иммобилизационного стресса способствовало дальнейшему увеличению уровня перекиси водорода в крови, что отражает взаимопотенцирующее действие обоих факторов на организм (таблица).

Биохимические показатели сыворотки крови и поджелудочной железы в условиях парциального и сочетанного влияния высококалорийного питания (ВКП) и иммобилизационного стресса (ИС) (M±m)

Группа	Количество животных	Перекись водорода, усл. ед/л	Сиаловые кислоты, ммоль/л	Амилолитическая активность поджелудочной железы, мг гидролиз· крахмала за 1 мин / 1 г гомогената ткани
Контроль	9	0,162±0,012	2,34±0,15	258,38±6,65
ВКП	9	0,251±0,016*	2,47±0,20	253,26±4,89
ИС	8	0,303±0,018*	2,31±0,26	249,77±3,09
ВКП+ИС	8	0,385±0,021*	3,01±0,11**	236,83±4,55**

Примечание. * p<0,001 во всех группах сравнения; ** достоверные отличия от контроля.

Как известно, перекись водорода образуется из супероксиданионрадикала под действием супероксиддисмутазы и расщепляется нерадикальным путем группой ферментов антиоксидантной защиты – пероксидаз, в частности наиболее активных – каталазы и глутатионпероксидазы.

Перекись водорода легко проникает через клеточные биомембраны и, вступая в реакцию Фентона, образует $^{\cdot}$OH-радикал, способный разрывать любую С–Н или С–С связь, образуя набор биологически активных соединений, избыток которых оказывает повреждающее действие [14]. Следовательно, сочетанное влияние высококалорийного питания и иммобилизационного стресса способствует активации процессов свободнорадикального окисления, что, по-видимому, лежит в основе их взаимоотягчающего действия на организм.

Десиализация сложных белково-углеводных комплексов – гликопротеинов – имеет существенное значение в механизме стрессорных повреждений тканей [15]. Гликопротеины – это многочисленная группа сложных белков, являющихся структурными компонентами биомембран, внеклеточного матрикса, соединительной ткани, иммуноглобулинов, гормонов и других соединений. Следует подчеркнуть, что гликопротеины клеточных мембран принимают участие в межклеточных взаимодействиях. Нативная структура углеводной части гликопротеинов является необходимым условием сохранения функций этих биомолекул.

При раздельном влиянии высококалорийного питания и иммобилизационного стресса не наблюдалось отличий в содержании сиаловых кислот в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой крыс. При сочетанном действии обоих факторов содержание сиаловых кислот в сыворотке крови возросло на 30 % по сравнению с контролем. Следовательно, проявился взаимопотенцирующий эффект действия высококалорийного питания и иммобилизационного стресса на катаболизм гликопротеинов, следствием чего является отщепление от олигосахаридной цепи гликопротеинов концевого мономера – сиаловой кислоты.

Показано, что высококалорийная диета у мышей инициирует развитие гипоксии жировой ткани и способствует возникновению инсулинорезистентности [16]. Возможно, определенную роль в снижении чувствительности клеток к инсулину в условиях сочетанного влияния высококалорийного питания и иммобилизационного стресса играет десиализация гликопротеинов биомембран, включая инсулиновые рецепторы, что показано нами ранее в работе [6].

Исследование амилолитической активности гомогената поджелудочной железы показало, что раздельное действие высококалорийного питания и иммобилизационного стресса существенно не влияло на продукцию амилазы в поджелудочной железе (таблица). Однако при сочетанном их действии наблюдалось достоверное снижение амилолитической активности поджелудочной железы. Следовательно, отчетливо проявляется взаимопотенцирующее влияние высококалорийного питания и иммобилизационного

стресса на экскрецию амилазы поджелудочной железы, что может отражать нарушение ее белково-синтетической функции. Эта закономерность – угнетение синтеза амилазы, прослежена ранее одним из нас в ткани слюнных желез под влиянием острого стресса [5].

Таким образом, проведенные исследования обосновывают положение о том, что высококалорийное питание снижает стрессоустойчивость организма, что может играть существенную роль в условиях изменений образа жизни и характера питания современного человека.

Перспективность исследования. Продолжение исследований будет сосредоточено на изучении влияния высококалорийного питания на стрессоустойчивость поджелудочной железы и риск развития инсулиновой недостаточности.

Литература

1. *Барабой В.А.* Стресс: природа, биологическая роль, механизмы, исходы / В.А. Барабой. – К.: Украиника, 2006. – 424 с.

2. *Пшенникова М.Г.* Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии / М.Г. Пшенникова // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 2000. – № 2. – С. 24–31.

3. *Резніков О.Г.* Про- та антиоксидантна системи і патологічні процеси в організмі людини / О.Г. Резніков, О.М. Полумбрик, Я.Г. Бальон // Вісник Національної академії наук України. – 2014. – № 10. – С. 17–29.

4. *Омельченко О.Є.* Біохімічні механізми типу реагування та індивідуальної стресостійкості організму / О.Є. Омельченко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2009. – Т. 9, вип. 2 (26). – С. 101–105.

5. *Цубер В.Ю.* Аналіз морфологічних та біохімічних змін в слинних залозах щурів під впливом гострого стресу залежно від типу нервової регуляції / В.Ю. Цубер // Світ медицини та біології. – 2012. – № 3. – С. 56–61.

6. Вплив висококалорійної змішаної дієти на виразкове ушкодження шлунка та інкреторну функцію підшлункової залози за умов іммобілізаційного стресу в щурів / Л.М. Тарасенко, О.Є. Омельченко, М.В. Білець та ін. // Медична хімія. – 2014. – Т. 16, № 3 (60). – С. 46–49.

7. *Омельченко О.Є.* Стресостійкість органів травлення, зміни ліпідного спектра крові у щурів при висококалорійному харчуванні, іммобілізаційному стресі та їх поєднаному впливі / О.Є. Омельченко // Вісник проблем біології і медицини. – 2015. – Вип. 2 (118) – С. 177–181.

8. *Колов С.А.* Первичный стресс и его последствия у ветеранов боевых действий / С.А. Колов // Российский психиатрический журнал. – 2010. – № 5. – С. 54–58.

9. *Лифтиев Р.Б.* Роль пищевого поведения в формировании избыточной массы тела и ожирения взрослого населения г. Баку / Р.Б. Лифтиев, А.А. Агаев // Междунар. мед. журнал. – 2011. – № 2. – С. 65–68.

10. Development of muscle insulin resistance after liver insulin resistance in high-fat-fed rats / E. Kraegen, P. Clark, A. Jenkins, et al. // Diabetes. – 1991. – Vol. 40, № 11. – P. 1397–1403.

11. *Селье Г.* Очерки об адаптационным синдроме / Г. Селье – М.: Медицина, 1960. – 254 с.

12. *Graf E.* Method for determination of hydrogen peroxide with its application illustrated by glucose assay / E. Graf, T.P. John // J. Clin. Chem. – 1980. – Vol. 26, № 5. – P. 658–660.

13. *Камышников В.С.* Клиническая биохимия / В.С. Камышников. – Минск: Беларусь, 2000. – Т. 2. – 463 с.

14. *Сазонтова Т.Г.* Значение баланса прооксидантов и антиоксидантов – равнозначных участников метаболизма / Т.Г. Сазонтова, Ю.В. Архипенко // Пат. физиология и эксперим. терапия. – 2007. – № 3. – С. 2–17.

15. *Меерсон Ф.З.* Роль потери сиаловой кислоты миокардом в депрессии сократительной функции сердечной мышцы при стрессе / Ф.З. Меерсон, А.И. Сауля, В.С. Гудумак // Вопр. мед. химии. – 1985. – № 2. – С. 118–120.

16. Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation / N. Hosogai, A. Fukuhara, K. Oshima, et al. // Diabetes. – 2007. – Vol. 56. – № 4. – P. 901–911.

Л.М. Тарасенко, О.Є. Омельченко, М.В. Білець, В.Ю. Цубер

ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ ВИСОКОКАЛОРІЙНОГО ХАРЧУВАННЯ НА СТРЕСОСТІЙКІСТЬ ЩУРІВ

В експериментах на статевозрілих щурах дослідили стресостійкість організму за умов поєднаного впливу висококалорійного харчування та хронічного стресу. Критерієм стресостійкості тварин служили зміни рівня в крові перекису водню, сіалових кислот, а також амілолітична активність підшлункової залози. Зроблено висновок о взаємопотенціюючому ефекті висококалорійного харчування та хронічного стресу, про що свідчить збільшення рівня в крові перекису водню, сіалових кислот та гальмування синтезу α-амілази в підшлунковій залозі. Зниження стресостійкості організму відображає негативний вплив надлишкового харчування на механізми гомеостазу.

Ключові слова: *стресостійкість, сіалові кислоти, перекис водню, α-амілаза, висококалорійне харчування*.

L.M. Tarasenko, A.E. Omelchenko, M.V. Bilets, V.Yu. Zuber

CHARACTERISTICS OF HIGH-CALORIE DIET EFFECT TO STRESS RESISTANCE IN RATS

In experiments on adult rats the stress resistance was investigated under combined action of high-calorie diet and chronic stress. Changes of hydrogen peroxide, sialic acids concentration in the blood and the amylolytic activity of the pancreas were criterions of animals stress resistance. Concluded about the synergistic effect of high-calorie diet and chronic stress. Hydrogen peroxide, sialic acids in the blood, inhibition of α-amylase synthesis in the pancreas are evidenced of this conclusion. Decreasing of organism stress resistance reflects the negative effect of excessive nutrition at the homeostasis mechanisms.

Key words: *stress, sialic acid, hydrogen peroxide, α-amylase, high-calorie diet.*

Поступила 12.05.16

УДК 616-018;616-092.9;616.132.2

Н.С. Трясак, Ю.В. Силкина

ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МЗ Украины

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АНТИГЕН-ИНДУЦИРОВАННОГО РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА ВЕНЕЧНЫХ СОСУДОВ У ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫС

Исследовали особенности структуры венечных артерий крыс в условиях антиген-стимулированной модели атеросклероза. Животным вводили нативные липопротеины низкой плотности человека. Дендритные клетки метили антителами к протеину S-100. Специфические изменения в интиме венечных сосудов наблюдали уже на 12-й неделе в виде лимфоцитарно-гистиоцитарной инфильтрации, увеличения толщины интимы преимущественно за счет значительного количества липидных капель, что соответствовало стадии липоидоза. В максимальные сроки исследования наблюдались явления липосклероза.

Ключевые слова: *венечные сосуды, развитие атеросклероза, липосклероз, крысы.*

Атеросклероз, как многофакторное хроническое заболевание, связанное с накоплением избыточного количества липидов в интиме артерий, остается одной из самых частых причин снижения качества жизни населения во многих развитых странах. Несмотря на большое число исследований, единой теории относительно инициации и механизма развития атеросклероза нет. Длительная доклиническая стадия процесса, завуалированность симптоматики на раннем этапе не позволяют выделить главный фактор, запускающий патологический процесс. В настоящее время известны три основные теории возникновения атеросклеротического повреждения сосудов:

• теория липопротеиновой инфильтрации, согласно которой основной причиной атеросклероза является нарушение липидного обмена;

• аутоиммунная, согласно которой запуск атеросклеротического процесса вызывают не столько липопротеины, сколько аутоиммунные комплексы, содержащие липопротеины в качестве антигена [1];

• эндотелиальной дисфункции, говорящая о первичном нарушении защитных свойств эндотелия и его медиаторов. Сюда относят и первичное вирусное повреждение эндотелия *C. Pneumoniae*, *H. pylori*, в результате которого нарушается функционирование эндотелия, сопровождающееся повышенной экспрессией молекул межклеточной адгезии и селектинов [2].

В последние десятилетия экспериментальные и клинические исследования показали, что концепция развития атеросклероза, основанная лишь на факте избыточного накопления липидов в интиме, не может полностью объяснить многогранность процессов, происходящих при формировании атеросклеротических бляшек [3]. По мнению ученых, хронический воспалительный процесс в артериальной стенке протекает на фоне нарушения обмена липидов, однако немаловажная роль принадлежит компонентам врожденного и адаптивного иммунитета, что открывает возможности для обнаружения новых методов профилактики и лечения атеросклероза [4].

Согласно этой гипотезе, воспаление в артериях возникает вследствие образования аутоантител на окисленные липопротеины низкой плотности (ЛПНП). В свою очередь, окисленные ЛПНП, как аутоантигены, подлежат фагоцитозу и презентуются дендритными клетками и макрофагами Т-лимфоцитам, вызывая их активацию и размножение [5]. Экспериментально доказано, что развитие иммуной реакции против ЛПНП человека у лабораторных животных сопровождается появлением дислипопротеинемии, атеро-

© Н.С. Трясак, Ю.В. Силкина, 2016

склеротическими повреждениями стенки сосудов, подобных тем, что наблюдаются при атеросклерозе человека.

В связи с тем, что иммунная теория становится все более аргументированной, иммуномодуляция как стратегия профилактики атеросклероза является перспективной. Несмотря на сложность и неоднозначность находок, вскрывающих природу и функции дендритных клеток, их роль в развитии атеросклероза требует дальнейшего изучения.

Материал и методы. Для моделирования атеросклероза лабораторным крысам вводили гетерологичные (человеческие) нативные ЛПНП [5]. Иммунизировали 30 беспородных белых крыс возрастом 8–10 недель. Животные в период эксперимента находились на стандартном корме с относительно низким содержанием жиров. В рацион добавляли рыбокостную муку. Нативные ЛПНП (ProSpec, США) вводили внутрикожно в комплексе с неполным адъювантом Фрейнда однократно в дозе 200 мкг независимо от веса. Ампулу, содержащую нативные ЛПНП, вскрывали в день иммунизации. Группой контроля служили животные, которым вводили неполный адъювант Фрейнда. С 4-й по 20-ю неделю после введения препарата производили забор сердец для исследования стенки венечных сосудов с целью изучения развития атеросклеротического повреждения на доклиническом этапе. Наличие антител против нативных ЛПНП определяли по методу, описанному В.Н. Хлюстовым [6]. Гистологическую обработку ткани проводили по стандартной методике. Препараты окрашивали гематоксилин-эозином, суданом III. Для идентификации дендритных клеток использовали моноклональные антитела к протеину S-100 (Dako, США) [7].

Результаты и их обсуждение. При макроскопическом исследовании стенки сердца иммунизированных крыс начиная с 12-й недели было выявлено изменение количества жировой ткани в составе наружной его оболочки в области верхушки, что является объективным критерием развития атеросклероза коронарных артерий.

При анализе иммуногистохимически обработанных срезов венечных сосудов на 4-й–6-й неделях после иммунизации отмечались незначительные скопления дендритных клеток в субэндотелиальном слое, связанные с единичными лимфоцитами и макрофагами, которые формировали так называемую «сосудисто-ассоциированную лимфоидную ткань». Структура стенки артерий мало чем отличалась от таковой группы контроля.

При исследовании интимы венечных артерий на 8-й–10-й неделях после введения нативных ЛПНП наблюдалось постепенное изменение толщины субэндотелиального слоя в сторону увеличения параметра за счет набухания компонентов соединительной ткани, а также нарастающей степени инфильтрации лимфоцитарно-гистиоцитарными элементами, что соответствовало долипидной морфологической стадии атеросклероза. При окраске суданом III в составе внутренней оболочки венечных артерий присутствия интра- и экстрацеллюлярных липидных капель не наблюдалось.

Исследование интимы коронарных артерий на 12-й неделе позволило установить увеличение степени лимфоцитарно-гистиоцитарной инфильтрации, а также толщины интимы не только за счет отека и наличия повышенного содержания лимфоцитов и дендритных клеток, но и за счет появления значительного количества липидных капель как в составе межклеточного вещества, так и в цитоплазме гистиоцитов, что соответствовало липоидозной морфологической стадии атеросклероза.

После 15-й недели наблюдалось локальное нарушение целостности эндотелиальной выстилки коронарных артерий, увеличение количества гладких миоцитов, стирание границы между внутренней и средней оболочками вследствие дезорганизации эластических волокон. Количество гистиоцитов составляло 5–7 клеток на 100 клеток в поле зрения. Большинство из них содержали многочисленные липидные капли. В этот период общее количество клеток, содержащих липидные капли (так называемых пенистых), было значительным.

С 15-й недели до максимального срока эксперимента (20 недель) изменения структуры внутренней оболочки венечных артерий характеризовались увеличением присутствия лимфоцитов, тканевых макрофагов и пенистых клеток, а также явлениями липосклероза (ближе к 20-й неделе).

Таким образом, после иммунизации крыс нативными ЛПНП человека наблюдались стадийные изменения интимы венечных артерий, последовательность которых соответствовала начальным стадиям атеросклероти-

ческого процесса. Специфические изменения наблюдались уже на 12-й неделе в виде лимфоцитарно-гистиоцитарной инфильтрации, увеличения толщины интимы преимущественно за счет значительного количества липидных капель, что соответствовало стадии липоидоза. В максимальные сроки исследования наблюдались явления липосклероза.

Перспективы дальнейших исследований: планируется изучение ультраструктуры дендритных клеток с определением уровня экспрессии металлопротеиназ.

Литература

1. *Бобрышев Ю.В.* Дендритные клетки и их роль в иммунных процессах атерогенеза / Ю.В. Бобрышев, В.П. Карагодин, А.Н. Орехов // Цитология. – 2012. – Т. 54, № 11. – С. 793–805.

2. *Бобрышев Ю.В.* Дендритные клетки и их роль в атеросклерозе / Ю.В. Бобрышев, В.А. Нагорнев // Мед. акад. журнал. – 2009. – Т. 9, № 2. – С. 11–24.

3. *Климов А.Н.* Методические аспекты этиологии и патогенеза атеросклероза / А.Н. Климов, В.А. Нагорнев // Кардиология. – 1993. – № 2. – С. 5–10.

4. *Котюжинская С.Г.* Экспериментальное моделирование атеросклероза: перспективы и трудности / С.Г. Котюжинская, А.И. Гоженко // Клиническая и экспериментальная патология. – 2014. – Вып. 1. – С. 178–183.

5. Экспериментальная модель атеросклероза у крыс, вызванного иммунизацией нативными липопротеинами человека / И.В. Меньшиков, К.В. Фомина, Л.В. Бедулева, В.Г. Сергеев // Вестн. Удмурдского ун-та. – 2012. – Вып. 1. – С. 80–86.

6. *Бобрышев Ю.В.* Дендритные клетки в атерогенезе: идентификация и патофизиологическая значимость / Ю.В. Бобрышев, А.Н. Орехов // Патогенез. – 2013. – Т. 11, № 1. – С. 6–15.

7. *Южик Е.И.* Медико-биологические аспекты моделирования атеросклеротического процесса / Е.И. Южик, Е.Л. Лушникова // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 10. – С. 176–183.

Н.С. Трясак, Ю.В. Сілкіна

МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ АНТИГЕН-ІНДУКОВАННОГО РОЗВИТКУ АТЕРОСКЛЕРОЗУ ВІНЦЕВИХ СУДИН У ЛАБОРАТОРНИХ ЩУРІВ

Досліджували особливості структури вінцевих судин щурів в умовах антиген-стимульованої моделі атеросклерозу. Тваринам вводили нативні ліпопротеїни низької щільності людини. Дендритні клітини мітили антителами до протеїну S-100. Специфічні зміни в інтимі вінцевих судин спостерігали вже на 12-му тижні у вигляді лімфоцитарно-гістіоцитарної інфільтрації, збільшення товщини інтими переважно за рахунок значної кількості ліпідних крапель, що відповідало стадії ліпоїдозу. У максимальні терміни дослідження спостерігалися явища ліпосклерозу.

Ключові слова: *вінцеві судини, розвиток атеросклерозу, ліпосклероз, щури.*

N.S. Tryasak, Yu.V. Silkina

MORPHOLOGIC FEATURES OF ANTIGEN-INDUCED ATHEROSCLEROSIS OF CORONARY VESSELS IN LABORATORY RATS

The aim of the study was to research the features of coronary arteries structure in laboratory rats in case of antigen-induced atherosclerosis model. All animal was injected by human LPLP. Dendritic cells were marked by antibody to protein S-100. Specific changes of coronary vessels intima were considered on 12 week like lymphocyte-hystiocytic infiltration and increase in intimal thickness mainly due to a significant number of lipid droplets, which corresponded to the stage of lipoidosis. The maximum term of the study were characterized by phenomena liposklerosis.

Key words: *coronary vessels, evolution of atherosclerosis, liposclerosis, rats.*

Поступила 12.05.16

УДК 616-092.18:378-057.87-054.6

А.Е. Худяков

ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МЗ Украины

ОСОБЕННОСТИ ПРЕПОДАВАНИЯ ПАТОФИЗИОЛОГИИ ИНОСТРАННЫМ СТУДЕНТАМ В ВЫСШЕМ МЕДИЦИНСКОМ УЧЕБНОМ ЗАВЕДЕНИИ

Статья посвящена методам повышения эффективности обучения иностранных студентов в медицинском вузе. Выделены и рассмотрены наиболее важные педагогические проблемы преподавания патофизиологии и предложены возможные пути их решения.
Ключевые слова: *преподавание, иностранные студенты, патофизиология.*

Проблема получения высшего медицинского образования в Украине иностранными студентами уже десятилетие не снижает своей актуальности, поскольку уровень подготовленности специалистов определяет спрос на образовательные услуги в Украине. С одной стороны, взаимоотношения стран в сфере образования имеют для Украины экономический интерес, с другой – позволяют интеллектуально и концептуально конкурировать вузам как внутри страны, так и с зарубежными образовательными учреждениями. В связи с этим появляется необходимость модернизации системы высшего образования: внедрение новых методик преподавания с задействованием, в первую очередь, технических новинок, улучшение условий пребывания студентов в стране, где они получают образование, что в Европе закрепляется даже на законодательном уровне (Польша, Закон «Об иностранцах» от 01.05.14 г.).

В системе научно-теоретической подготовки врача одно из основных мест занимает патофизиология. Ее значимость определяется не только тем, что она «открывает дверь» в клиническую медицину, но и тем, что она является виртуальной площадкой, где воедино сливаются все базовые медицинские знания, изучаются механизмы развития патологических процессов и постигаются их основные закономерности [1].

Глубокие знания патофизиологических процессов позволяют будущему врачу применять и развивать способность к анализу отдельных фактов и синтезу закономерностей, проводить логическое моделирование конкретной ситуации и системно мыслить. Патофизиология, как фундаментальная наука, используя методы патогенетической классификации, систематизации, обобщения больших массивов информации по теоретическим дисциплинам, позволяет с единых позиций осмысливать широкий круг вопросов общей патологии. Все перечисленное делает эту науку сложной для восприятия и усвоения даже для «продвинутой» и высокоорганизованной части студенчества, а для определенной категории, коей являются иностранные студенты, процесс ее познания может стать проблематичным [2].

Важность оптимизации учебного процесса в столь специфических условиях требует комплексного подхода, поэтому мы выделили несколько основных проблем и предложили пути их решения.

Языковой барьер. Все усилия кафедральных коллективов по совершенствованию учебных программ и планов, улучшению качества лекционных презентаций и тестового контроля, внедрению цифровых технологий, межкафедральной интеграции разбиваются о банальное неумение студентов читать и писать на достаточном для вуза уровне. По-видимому, система оценки качества языковой подготовки требует доработки. Студент, который не может прочитать достаточный объем учебной литературы, вести протокольную тетрадь или записывать лекцию, не может полноценно усвоить материал. На наш взгляд, одним из путей решения этой проблемы является обязательная самостоятельная подготовка каждым студентом краткого рукописного конспекта занятия с использованием его во время устного

© А.Е. Худяков, 2016

ответа. При обучении англоязычных студентов существует иная проблема – недостаточная языковая подготовка профессорско-преподавательского состава. Не всегда существующие в вузах курсы иностранных языков для преподавателей в состоянии обеспечить адекватный уровень разговорного, литературного и научного английского языка. Необходим комплексный подход к решению этого вопроса. Кафедра языковой подготовки вполне может обеспечить повышение общего уровня владения иностранным языком, но этого недостаточно. Преподаватели должны владеть иностранным научным языком по своей специальности и для педагогической деятельности, и для полноценного участия в международном исследовательском процессе. Здесь не обойтись без создания системы стажировок в европейских университетах или приглашения специалистов к нам [3].

Когнитивная проблема. У некоторых студентов ближнего и дальнего зарубежья из-за определенных упущений на уровне среднего образования имеются сложности с процессом познавания. Объемы информации, которые необходимо переработать в процессе обучения на кафедре патофизиологии, весьма велики, и без применения специальных методик тут не обойтись. В значительной степени они индивидуальны и зависят от интеллектуальных возможностей индивида – его памяти, умения концентрироваться на предмете, способности к анализу, синтезу и абстрактному мышлению. Неумение обработать большой массив информации, выделить и зафиксировать главные понятия – вот основные составляющие данной проблемы. В результате даже желающие учиться студенты не могут сформулировать ответы на простые и заранее известные вопросы, стараются избежать устного опроса и не принимают участия в обсуждении ситуационных задач. Одним из путей решения этой проблемы может быть обучение на подготовительном отделении или на первом курсе академии умению максимально использовать все виды памяти и пути восприятия с учетом деления людей на визуалов, аудиалов, кинестетиков и дискретов. Как справедливо отмечают практически все педагоги, необходимы учебные пособия и специальные методики обучения, причем они не должны быть мультимедийными на первом этапе, а могут стать таковыми позже, когда технология общения студент – преподаватель будет отработана в совершенстве.

Методология проведения практического занятия. Преподаватель всегда вооружен методическими рекомендациями по проведению занятия, где четко указано, что именно, в какой последовательности и как долго следует проводить тот или иной этап урока. Но с иностранными студентами это не всегда возможно. В силу ряда поведенческих особенностей таких студентов преподаватель должен применять особый подход к каждому студенту, а количество обучающихся в группе должно это позволять. Индивидуальный контакт значительно более эффективен, чем «усредненный». Попытки дисциплинировать студентов должны быть направлены на повышение мотивации к обучению, а не на «построение в одну шеренгу».

Применение «входящего» тестового контроля в патофизиологии может оказаться весьма спорным, учитывая указанные проблемы с домашней подготовкой, лучше вначале разобрать тему и даже несколько тестов. Нельзя не согласиться с профессором Н.А. Рыкало [4], которая акцентирует внимание на эффективности применения на занятии таблиц и схем, но хотелось бы, чтобы эти визуальные средства обучения были унифицированными и соответствовали таковым в других (в том числе европейских) университетах. Каждый раздел рассматриваемой темы должен заканчиваться кратким резюме, причем делать его может любой студент, но желательно – самый отстающий. Бесспорным является требование вести конспект занятий (помимо протокольной тетради) [5].

Лекции. Оценка эффективности лекции как метода обучения у студентов диаметрально противоположна. Очевидно, все зависит от лектора, от того, насколько правильно он определит основную задачу данной лекции (например, донести как можно больше конкретной информации или, напротив, установить со студентами контакт) и насколько четко ему удастся реализовать различные способы достижения цели [6]. Студентам международного факультета читают лекции только самые высококвалифицированные преподаватели, желательно профессора. Чем выше уровень квалификации лектора, тем глубже раскрывается тема и тем сложнее подача материала. Но результат

иногда приобретает обратный характер – у студента происходит углубление когнитивного диссонанса и он просто перестает слушать и записывать лекцию. Тут требуется настоящее искусство лектора – доступно преподнести сложные вопросы. Вполне понятна и обратная угроза – чрезмерное упрощение материала также может привести к потере интереса аудитории к лекции с предсказуемыми последствиями. Одним из путей решения данной проблемы является специальная методология подготовки лекции. В короткий промежуток времени лектор должен представить очень стройное, четко структурированное изложение рассматриваемой темы с интересными клиническими примерами и задачами [7].

Таким образом, ключевая роль патофизиологии в доклинической стадии обучения студентов требует от нас ясного видения проблем, путей их решения, постоянного методологического усовершенствования. Украинские доктора всегда отличались высоким уровнем широкого клинического мышления, что достигается, в том числе, глубоким знанием патофизиологических процессов. Этого же следует добиваться и в работе с иностранными студентами.

Литература

1. *Махнева А.В.* Некоторые особенности преподавания стоматологии иностранным студентам / А.В. Махнева // Український стоматологічний альманах. – 2015. – № 2. – С. 73–76.

2. *Ніколаєва О.В.* Перспективні напрямки вдосконалення форм викладання патологічної фізіології / О.В. Ніколаєва, Н.А. Шутова // repo.knmu.edu.ua/bitstream/123456789/47 64/1/03.doc

3. Преподавание патологической физиологии на современном этапе развития высшего медицинского образования / В.Н. Ельский, Л.П. Линчевская, С.В. Зяблицев и др. // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15. – № 3, ч. 2 (59). – С. 263–265.

4. *Рикало Н.А.* Актуальні проблеми викладання патофізіології іноземним студентам та їх вирішення // Світ медицини та біології. – 2013. – № 3. – С. 167–169.

5. *Сімеонова Н.К.* Проблеми англомовного викладання патологічної фізіології / Н.К. Сімеонова, С.К. Олієвська // Патологія. – 2008. – Т. 5, № 3. – С. 146.

6. *Дорожкин Ю.Н.* Проблемы социальной адаптации иностранных студентов// Ю.Н. Дорожкин, Л.Г. Мазитова // Социологические исследования. – 2007. – № 3. – С. 73–77.

7. *Барінов Е.Ф.* Психолого-педагогічні аспекти підвищення ефективності навчання студентів на практичних заняттях з гістології в медичному вузі / Е.Ф. Барінов, О.М. Сулаєва, Л.І. Хламанова // Медична освіта. – 2010. – № 1. – С. 48–51.

О.Є. Худяков

ОСОБЛИВОСТІ ВИКЛАДАННЯ ПАТОФІЗІОЛОГІЇ ІНОЗЕМНИМ СТУДЕНТАМ У ВИЩОМУ МЕДИЧНОМУ НАВЧАЛЬНОМУ ЗАКЛАДІ

Стаття присвячена методам підвищення ефективности навчання іноземних студентів у медичному ВНЗ. Відокремлені й детально розібрані найбільш важливі педагогічні проблеми викладання патофізіології та запропоновані можливі шляхи їх вирішення.

Ключові слова: *викладання, іноземні студенти, патофізіологія.*

O.S. Khudyakov

SPECIFIC FEATURES OF TEACHING PATHOPHYSIOLOGY FOR FOREIGN STUDENTS AT HIGHER MEDICAL EDUCATIONAL SCHOOL

The article is devoted to different methods for improvement educational process in case of foreign students. The most important pedagogical problems are described and analyzed. The actual possible ways of solving these problems are proposed.

Key words: *teaching, foreign students, pathophysiology.*

Поступила 12.05.16

УДК [616-002.2:577.114.4]-085.273-07:616.15-076:612.112.3

А.Н. Шевченко, В.А. Бибиченко

Харьковский национальный медицинский университет

ВЫРАЖЕННОСТЬ ЛЕЙКОЦИТАРНОЙ РЕАКЦИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ КАРАГИНЕНОВОМ ВТОРИЧНО ХРОНИЧЕСКОМ ВОСПАЛЕНИИ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ГЛЮКОЗАМИНИЛМУРАМИЛДИПЕПТИДА

В эксперименте на крысах показано, что при воспалении на фоне применения глюкозаминилмурамилдипептида по сравнению с естественным течением процесса в начальные сроки количество лейкоцитов в периферической крови больше, а в более отдаленные сроки – меньше. Усиление лейкоцитарной реакции в начальные сроки воспаления приводит к более эффективной элиминации карагинена и снижению хронизации воспаления, с чем связана сниженная потребность в лейкоцитах в период хронизации. Следовательно, использование глюкозаминилмурамилдипептида приводит к снижению хронизации воспаления.

Ключевые слова: *карагиненовое вторично хроническое воспаление, периферическая кровь, лейкоциты, глюкозаминилмурамилдипептид.*

Воспаление, как типовой патологический процесс, является основой более 70 % известных заболеваний человека, поэтому составляет центральную и актуальную проблему медицины на протяжении всей ее истории. Особое значение имеет проблема затяжного (подострого, первично и вторично хронического) воспаления, поскольку оно характеризуется несоответствием между эволюционно-биологической защитно-приспособительной сущностью воспалительной реакции и ее пользой для конкретного организма. В связи с этим воспаление является вредным для организма, особенно при чрезмерно выраженном повреждении. С хроническим воспалением связано большинство патологических явлений при хронических инфекциях, метаболических и других болезнях. В то же время лечение хронического воспаления является чрезвычайно сложной проблемой [1].

Вместе с тем, эмиграция лейкоцитов с лейкоцитарной инфильтрацией ткани является главным признаком воспаления, поскольку лейкоциты служат основными клетками-эффекторами этого процесса, и система крови в целом, обеспечивающая возникновение и поддержание инфильтрации, играет решающую роль в реализации воспаления [2]. Из этого следует, что профилактика и лечение хронического воспаления возможны путем стимуляции гемопоэза, увеличения продукции функционально активных лейкоцитов. Показан положительный эффект в этом отношении рекомбинантного человеческого Г-КСФ (нейпогена), а также натрия нуклеината [3, 4]. Существенный интерес в качестве перспективного средства для профилактики и лечения хронического воспаления представляет глюкозаминилмурамилдипептид, который обладает способностью воздействовать на все популяции клеток иммунной системы (макрофаги, Т- и В-лимфоциты), но в первую очередь на моноцитарно-макрофагальное звено, дефект которого играет ключевую роль в патогенезе хронических инфекций. В этих клетках глюкозаминилмурамилдипептид усиливает поглощение и переваривание лизосомальных ферментов, цитотоксичность по отношению к вирусинфицированным клеткам, экспрессию HLA-DR-антигенов, синтез интерферона-γ, интерлейкина-1, фактора некроза опухоли, колониестимулирующих факторов и других цитокинов [5]. В то же время возможность применения глюкозаминилмурамилдипептида для профилактики хронического воспаления не изучалась.

© А.Н. Шевченко, В.А. Бибиченко, 2016

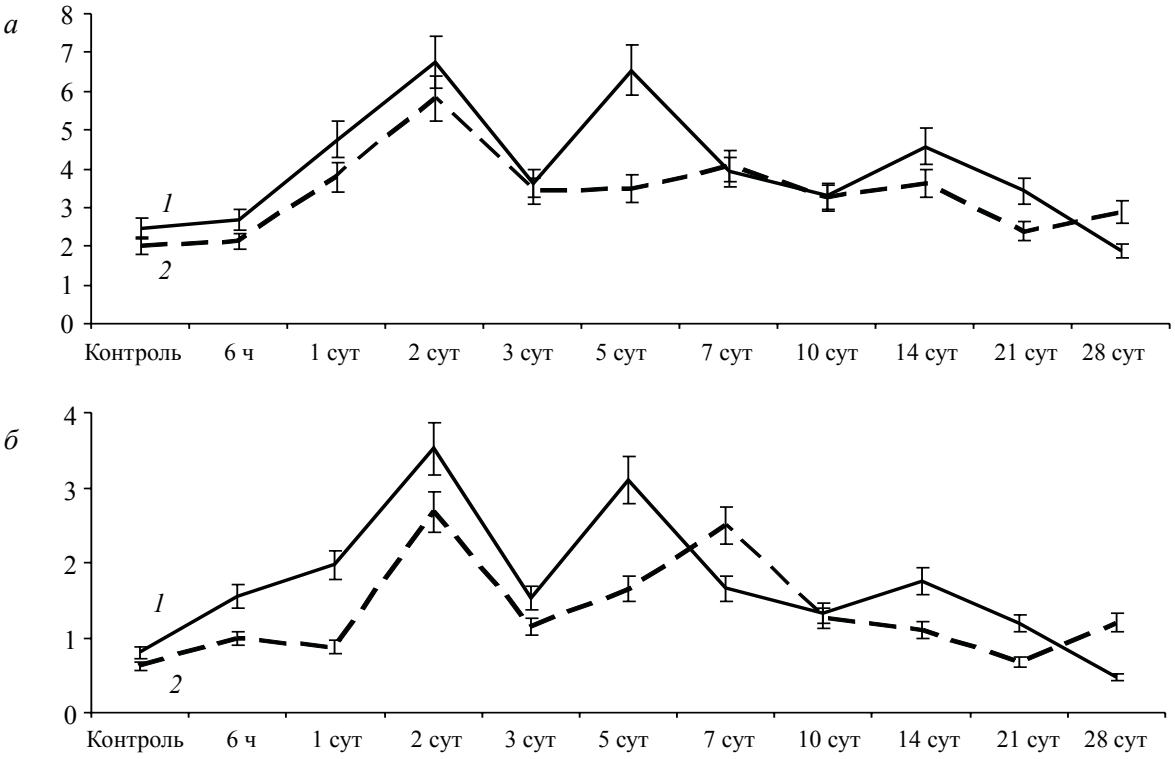
Целью исследования явилась оценка возможности влияния глюкозаминилмурамилдипептида на лейкоцитарную реакцию периферической крови при карагиненовом вторично хроническом воспалении в эксперименте.

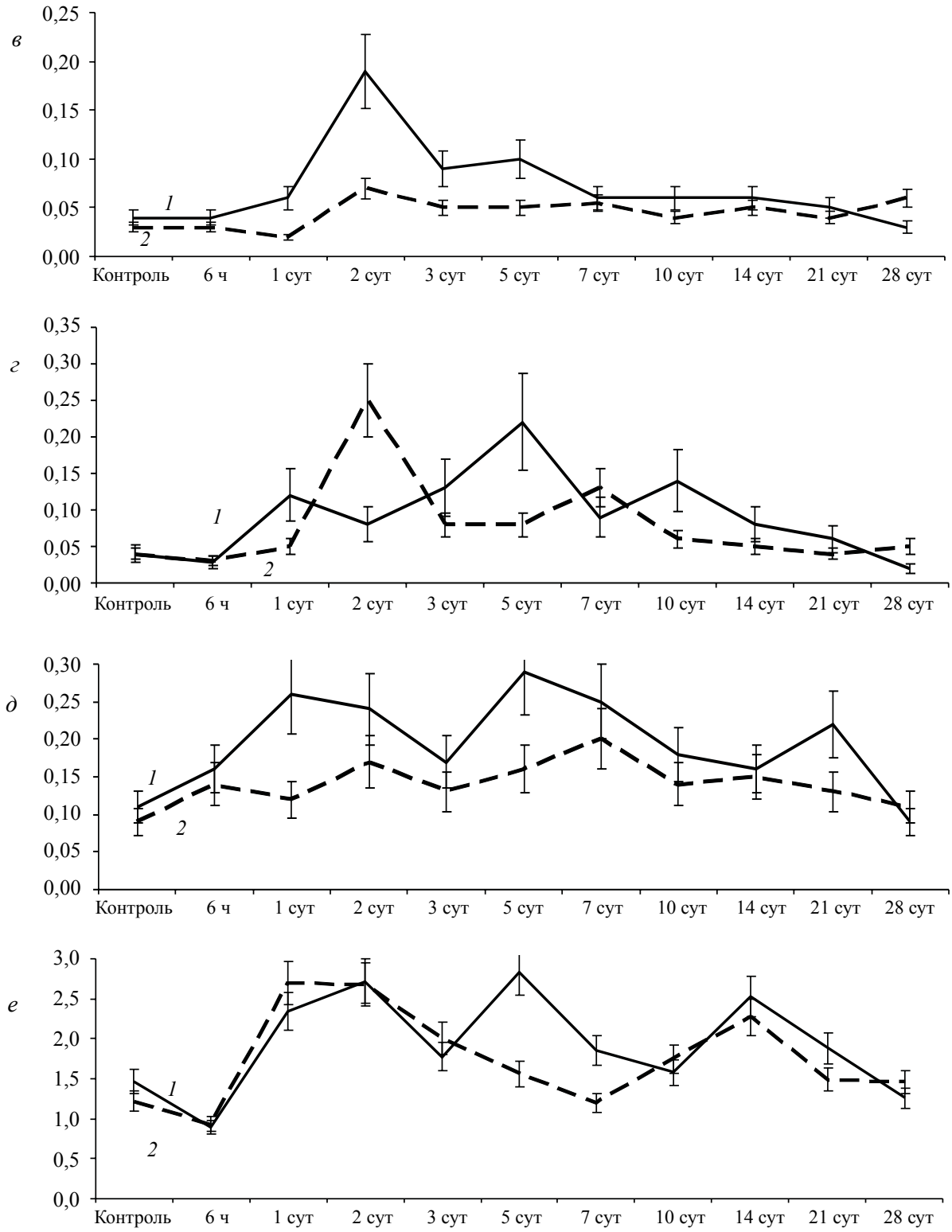
Материал и методы. Опыты проведены на 132 крысах-самцах линии Вистар массой тела 180–200 г. Вторично хроническое воспаление вызывали внутримышечным введением в область бедра 10 мг λ-карагинена (Sigma, США) в 1 мл изотонического раствора натрия хлорида [6, 7]. Глюкозаминилмурамилдипептид вводили под кожу спины крысам в дозе 0,1 мг в 0,5 мл изотонического раствора натрия хлорида ежедневно на протяжении всего эксперимента. Дозу для крыс определяли по константе биологической активности по формуле Рыболовлева [8, 9]. Контролем для естественного течения воспаления были интактные крысы, для воспаления на фоне применения глюкозаминилмурамилдипептида – крысы, которым вводили препарат без последующего вызывания воспаления. Животных забивали декапитацией под наркозом на 6-й час, 1-е, 2-е, 3-и, 5-е, 7-е, 10-е, 14-е, 21-е и 28-е сутки воспаления. Кровь забирали из хвостовой вены перед декапитацией. Лейкоцитарную реакцию крови изучали на основании определения общего количества лейкоцитов в крови и лейкоцитарной формулы стандартными методами [10].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. При естественном течении воспаления общее количество лейкоцитов в крови в динамике вторично хронического воспаления изменяется волнообразно: первая волна сопровождается достоверным повышением на 1-е – 2-е сутки; вторая – достоверным повышением на 5-е сутки; третья волна – достоверным повышением на 14-е сутки (рисунок).

В начале острого периода воспаления наиболее активно выходят в очаг циркулирующие в периферической крови лейкоциты. На 1-е – 2-е сутки интенсивность эмиграции снижается по сравнению с начальными сроками воспаления, кроме того, из костного мозга поступает больше лейкоцитов, образующихся вследствие активации кроветворения, так что для этого периода характерен лейкоцитоз. На 3-и сутки, по-видимому, устанавливается баланс между эмиграцией лейкоцитов и поступлением их из костного мозга. Второй пик лейкоцитоза на 5-е сутки, по-видимому, связан со снижением эмиграции, с одной стороны, с другой – с нарастанием гемопоэза в связи с развитием в это время гиперплазии костного мозга. Баланс между эмиграцией лейкоцитов и продукцией их в костном мозге устанавливается и на 7-е –





Общее количество лейкоцитов (*а*), содержание сегментоядерных нейтрофилов (*б*), палочкоядерных нейтрофилов (*в*), эозинофилов (*г*), моноцитов (*д*), лимфоцитов (*е*) в периферической крови в динамике карагиненового вторично хронического воспаления у крыс при естественном его течении (*1*) и на фоне применения глюкозаминилмурамилдипептида (*2*)

10-е сутки. Снижение содержания лейкоцитов на третий пик (14-е сутки) по сравнению с первыми двумя пиками, по-видимому, связано со снижением остроты процесса. Тенденция к снижению количества лейкоцитов на 28-е сутки свидетельствует о повторном усилении эмиграции лейкоцитов в очаг, что указывает на хронизацию воспаления [2].

Таким образом, к 1-м суткам воспаления постепенно развивается лейкоцитоз, а в дальнейшем общее количество лейкоцитов изменяется волнообразно. Ко 2-м суткам наблюдается выраженный лейкоцитоз, что соответствует пику лейкоцитов. На 5-е, 7-е, 14-е сутки также наблюдается достоверное повышение общего количества лейкоцитов и сменяется восстановлением до исходного состояния на 21-е, 28-е сутки.

Лейкоцитоз на 1-е, 2-е сутки связан с активацией гемопоэза. Достоверное повышение на 5-е, 7-е сутки совпадает с периодом повторного усиления гемопоэза в связи с развитием гиперплазии костного мозга [11, 12]. Лейкоцитоз на 14-е сутки связан также с повторным усилением гемопоэза.

По сравнению с естественным течением воспаления общее количество лейкоцитов в крови при воспалении на фоне применения глюкозаминилмурамилдипептида достоверно меньше на 5-е сутки в 1,87 раза ($p<0,001$) и на 14-е сутки в 1,26 раза ($p<0,05$), достоверно больше на 28-е сутки в 1,54 раза ($p<0,05$), а в остальные сроки статистически не отличается при весьма сходной динамике.

При воспалении на фоне применения глюкозаминилмурамилдипептида в отличие от естественного течения воспаления уменьшение общего количества лейкоцитов наблюдается на 5-е и 14-е сутки, что связано с усиленным выходом лейкоцитов в очаг воспаления. Вначале воспалительная реакция более выражена, чем при естественном течении воспаления, на 28-е сутки – меньше. Усиленное вовлечение лейкоцитов до 14-х суток, по-видимому, приводит к большей элиминации флогогена в этот период и снижению необходимости в лейкоцитах позже, в период хронизации воспаления, что свидетельствует об уменьшении хронизации, то есть о снижении глюкозаминилмурамилдипептидом хронизации воспаления.

При естественном течении воспаления на 6-й час обнаруживается нейтрофильный лейкоцитоз. Несмотря на интенсивную эмиграцию нейтрофилов в очаг, в этот период развивается нейтрофилез, который свидетельствует о преобладании поступления нейтрофилов из костного мозга в кровь над их эмиграцией из крови в очаг. Это, по-видимому, связано с усилением вымывания зрелых лейкоцитов из костномозгового постмитотического резервного пути, что обусловлено ускорением кровотока, в том числе в костном мозге, характерным для воспаления. Это, в свою очередь, как и все системные проявления воспаления, вызывается воздействием цитокинов (ИЛ-1, ФНО-α и др.), усиленно продуцируемых активированными лейкоцитами очага и периферической крови [2, 11]. На 2-е сутки нейтрофилия достигает максимума, что соответствует периоду выраженной активации гемопоэза и достоверному максимальному повышению общего количества лейкоцитов.

Как видно, выраженный нейтрофилез удерживается до 5-х суток, что, по-видимому, объясняется гиперплазией костного мозга [11]. На 28-е сутки наблюдается достоверная нейтропения, что свидетельствует о повторной усиленной эмиграции нейтрофилов в очаг и соответствует хронизации воспаления.

При воспалении на фоне применения глюкозаминилмурамилдипептида достоверное снижение количества сегментоядерных нейтрофилов на 1-е, 5-е и 14-е сутки свидетельствует об усиленном их выходе из периферической крови в очаг, по-видимому, в связи с усилением поступления их из костного мозга в кровь и с гиперплазией костного мозга. Достоверное повышение их количества на 28-е сутки, по-видимому, свидетельствует о менее выраженной эмиграции в очаг, менее выраженном гемопоэзе в этот период в связи со снижением хронического воспаления.

При естественном течении воспаления количество палочкоядерных нейтрофилов в периферической крови колеблется волнообразно. Наблюдается тенденция к повышению их на 1-е сутки, а также максимально достоверное увеличение их на 2-е сутки, что совпадает с развитием лейкоцитоза, обусловленного активацией кроветворения.

Достоверное повышение количества палочкоядерных нейтрофилов сохраняется на 5-е сутки и совпадает с аналогичным изменением общего количества лейкоцитов и, по-видимому, связано с развитием гиперплазии костного мозга. На 7-е – 21-е сутки сохраняется тенденция к повышению количества палочкоядерных нейтрофилов по сравнению с исходным состоянием, которая также соответствует колебаниям общего количества лейкоцитов и свидетельствует, с одной стороны, об активации лейкопоэза, с другой – об усилении выхода лейкоцитов в очаг, то есть о хронизации воспаления, которое продолжается до 28-х суток, когда наблюдается тенденция к снижению количества палочкоядерных нейтрофилов по сравнению с исходным состоянием.

Содержание палочкоядерных нейтрофилов на фоне применения глюкозаминилмурамилдипептида на 2-е сутки в крови достоверно превышало их содержание в контроле в 2,33 раза (p<0,05). В остальные сроки оно существенно не отличалось от такового в контроле и в предыдущие сроки исследования. Динамика количества палочкоядерных нейтрофилов в крови совпадает с динамикой содержания сегментоядерных нейтрофилов и общего количества лейкоцитов. По сравнению с естественным течением воспаления количество палочкоядерных нейтрофилов достоверно меньше на 2-е и 5-е сутки соответственно в 2,7 раза (p<0,05) и в 2,0 раза (p<0,05). Это совпадает с тенденциями в отличиях сегментоядерных нейтрофилов и также свидетельствует о том, что достоверное уменьшение содержания палочкоядерных нейтрофилов может быть связано со снижением их эмиграции в очаг и соответственно менее выраженным гемопоэзом в связи со снижением хронизации воспаления.

При естественном течении воспаления наблюдается тенденция к снижению содержания эозинофилов на 6-й час и 28-е сутки. Достоверное повышение их количества по сравнению с контролем наблюдается на 5-е и 10-е сутки , а в остальные сроки наблюдается тенденция к повышению их количества. Количество эозинофилов сходно с изменениями общего количества лейкоцитов и отражает преобладание эмиграции клеток над поступлением их из костного мозга в периферическую кровь сначала в связи с острым периодом воспаления, а затем с хронизацией процесса. При воспалении на фоне применения глюкозаминилмурамилдипептида содержание эозинофилов достоверно повышается на 2-е, 3-и и 7-е сутки, когда обнаруживается выраженная эозинофилия, связанная с усилением гемопоэза в период вовлечения гранулоцитов, что соответствует периоду хронизации воспаления. По сравнению с естественным течением воспаления содержание эозинофилов достоверно понижается на 1-е сутки в 2,4 раза (p<0,001) и достоверно повышается на 28-е сутки в 2,5 раза (p<0,05). Это соответствует данным в этот период по общему количеству лейкоцитов, содержанию сегментоядерных и палочкоядерных нейтрофилов и также свидетельствует о том, что применение глюкозаминилмурамилдипептида уменьшает хронизацию воспаления.

При естественном течении воспаления наблюдается достоверное увеличение количества моноцитов крови по сравнению с контролем на 1-е, 2-е, 5-е, 7-е, 10-е сутки. Наблюдается тенденция к увеличению их количества на 6-й час, 3-и, 14-е и 21-е сутки и тенденция к снижению количества моноцитов на 28-е сутки в сравнении с исходным состоянием. Увеличение содержания моноцитов на 1-е – 2-е сутки связывают с усилением лейкопоэза, а также пиком моноцитарной инфильтрации очага в остром периоде воспаления; на 5-е – 10-е сутки в связи с гиперплазией костного мозга. Последующее изменение числа моноцитов в крови отражает хронизацию воспаления – повторную эмиграцию моноцитов и активацию лейкопоэза [13, 14].

При воспалении на фоне применения глюкозаминилмурамилдипептида содержание моноцитов в динамике воспаления достоверно отличается от контроля на 2-е, 5-е, 7-е и 14-е сутки. Это, по-видимому, связано с повторным усиленным выходом моноцитов в очаг в связи с хронизацией воспаления. По сравнению с естественным течением воспаления наблюдается достоверное снижение количества моноцитов на 1-е и 5-е сутки (соответственно в 2,17 раза, p<0,001, и 1,8 раза, p<0,05), что созвучно с динамикой общего количества лейкоцитов и содержанием гранулоцитов и свидетельствует о том, что применение глюкозаминилмурамилдипептида уменьшает хронизацию воспаления.

При естественном течении воспаления количество лимфоцитов в крови достоверно снижается по сравнению с контролем на 6-й час и достоверно повышается на 2-е, 5-е и 14-е сутки.

Как известно, изменение количества лимфоцитов в периферической крови в начальные сроки воспаления связано с их хомингом – миграцией в костный мозг и лимфоидные органы для инициации усиленного гемопоэза и иммунных реакций, колебания количества лимфоцитов в более поздние сроки свидетельствуют о повторном усилении эмиграции в очаг и активации лимфопоэза в связи с хронизацией воспаления [11].

При воспалении на фоне применения глюкозаминилмурамилдипептида количество лимфоцитов в крови на 6-й час воспаления имеет тенденцию к снижению по сравнению с контролем в 1,31 раза, а на 3-е и 5-е сутки – к повышению. На 1-е и 2-е сутки наблюдается достоверное повышение количества лимфо-

цитов по сравнению с контролем соответственно в 2,21 раза (p<0,001) и 2,19 раза (p<0,01). Кроме этого, содержание лимфоцитов на 1-е сутки достоверно превышает предыдущий срок, то есть 6 часов, в 2,9 раза, p<0,001.

К 7-м суткам количество лимфоцитов приближается к исходному. К 10-м суткам наблюдается тенденция к повышению их количества в 1,43 раза. На 14-е сутки содержание лимфоцитов достоверно превышает их содержание в контроле в 1,86 раза (p<0,01), на 21-е сутки достоверно снижается по сравнению с 14-ми сутками в 1,52 раза (p<0,01), но все же продолжает наблюдаться тенденция к повышению как на 21-е, так и на 28-е сутки соответственно в 1,22 и 1,19 раза.

По сравнению с естественным течением воспаления количество лимфоцитов достоверно меньше при применении глюкозаминилмурамилдипептида на 5-е сутки в 1,81 раза (p<0,05), в остальные сроки исследования статистически не отличается от естественного течения воспаления. Эти данные по течению и направленности воспаления аналогичны таковым для моноцитов и свидетельствуют о том, что применение глюкозаминилмурамилдипептида снижает интенсивность хронизации воспаления.

Таким образом, как следует из показателей лейкоцитарной реакции периферической крови в динамике карагиненового вторично хронического воспаления, применение глюкозаминилмурамилдипептида приводит к снижению хронизации процесса, что свидетельствует о возможности использования препарата для профилактики хронического воспаления.

Перспектива дальнейших исследований состоит в усовершенствовании противовоспалительной, патогенетической терапии хронических воспалительных заболеваний.

Литература

1. *Клименко Н.А.* Роль воспаления в патологии / Н.А. Клименко // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2010. – № 2. – С. 20–21.

2. *Клименко Н.А.* Гематологические механизмы хронизации воспаления / Н.А. Клименко, А.Н. Шевченко. – Харьков: ХНМУ, 2010. – 88 с.

3. *Одинец Ю.В.* Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор в комплексной терапии воспалительных заболеваний инфекционного генеза, не сопровождающихся нейтропенией / Ю.В. Одинец, Н.А. Клименко, А.Н. Шевченко // Врачебная практика. – 2004. – № 5. – С. 32–42.

4. *Шевченко А.Н.* Лейкоцитарная реакция периферической крови при вторично хроническом воспалении на фоне применения натрия нуклеината / А.Н. Шевченко, Л.И. Коваленко // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2012. – Т. 7, № 3. – С. 117–123.

5. *Андронова Т.М.* Теоретические проблемы использования иммуномодулятора ликопида в клинической практике / Т.М. Андронова, М.М. Чумакова // Терап. архив. – 2002. – № 1. – С. 70–72.

6. Обоснование модели хронизирующегося (вторично хронического) воспаления / Н.А. Клименко, С.В. Татарко, А.Н. Шевченко, Г.И. Губина-Вакулик // Експериментальна і клінічна медицина. – 2007. – № 2. – С. 24–28.

7. *Клименко Н.А.* Роль лейкоцитов в реакции тучных клеток очага воспаления / Н.А. Клименко // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1993. – № 9. – С. 249–253.

8. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства : пособие для врачей / М.Д. Машковский. – 16-е изд., перераб., испр. и доп. – М. : Новая волна, 2010. – 1216 с.

9. *Рыболовлев Ю.Р.* Дозирование веществ для млекопитающих по константе биологической активности / Ю.Р. Рыболовлев. Р.С. Рыболовлев // Журнал Акад. мед. наук СССР. – 1979. – № 6. – С. 1513–1516.

10. Лабораторные методы исследования в клинике : справочник / под ред. В.В. Меньшикова. – М. : Медицина, 1987. – 364 с.

11. *Дыгай А.М.* Воспаление и гемопоэз / А.М. Дыгай, Н.А. Клименко. – Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1992. – 275 с.

12. *Дыгай А.М.* Теория регуляции кроветворения / А.М. Дыгай // Бюл. Сибирской медицины. – 2004. – № 4. – С. 5–17.

13. Monocyte trafficking in acute and chronic inflammation / M.A. Ingersoll, A.M. Platt, S. Potteaux, G.J. Randolph // Trends Immunol. – 2011. – Vol. 32, № 10. – P. 470–477.

14. Chronic inflammation: molecular pathophysiology, nutritional and therapeutic Interventions / eds. S. Roy, D. Bagchi, S.P. Raychaudhuri. – Boca Raton : CRC Press, 2012. – 472 p.

О.М. Шевченко, В.О. Бібіченко

ВИРАЖЕНІСТЬ ЛЕЙКОЦИТАРНОЇ РЕАКЦІЇ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ЗА УМОВИ КАРАГІНЕНОВОГО ВТОРИННО ХРОНІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ НА ТЛІ ЗАСТОСУВАННЯ ГЛЮКОЗАМІНІЛМУРАМІЛДИПЕПТИДУ

В експерименті на щурах показано, що при запаленні на тлі застосування глюкозамінілмурамілдипептиду в порівнянні з природним перебігом процесу в початкові терміни кількість лейкоцитів у периферичній крові більша, у віддалені терміни – менша. Посилення лейкоцитарної реакції у початкові терміни запалення призводить до більш ефективної елімінації карагінену і зниження хронізації запалення, з чим пов'язана знижена потреба в лейкоцитах у період хронізації. Отже, використання глюкозамінілмурамілдипептиду призводить до зниження хронізації запалення.

Ключові слова: *карагіненове вторинно хронічне запалення, периферична кров, лейкоцити, глюкозамінілмурамілдипептид.*

A.N. Shevchenko, V.A. Bibichenko

EXPRESSIVENESS LEUKOCYTE REACTION OF PERIPHERAL BLOOD AT KARAGINEN'S SECONDARY CHRONIC INFLAMMATION DURING TREATMENT WITH GLYUKOZAMINILMURAMILDIPEPTID

In an experiment on rats showed that in inflammation during treatment with glyukozaminilmuramildipeptid compared with the natural course of the process in the initial terms number of leukocytes in peripheral blood is more and in the remote terms theirs number is less. Increased leukocyte reaction in the initial periods of inflammation leads to more effective elimination of karaginen and to a reduction of chronic inflammation. Reducing demand in leukocytes during the chronicity are associated with it. Consequently, the use of glyukozaminilmuramildipeptid reduces chronic inflammation.

Key words: *karaginen secondary chronic inflammation, peripheral blood, leukocytes, glyukozaminilmuramildipeptid.*

Поступила 23.03.16

УДК 614.77:504.5:543.275.2:614.78/.79.

О.А. Шевченко, О.О. Кулагін

ДЗ «Дніпропетровська медична академія» МОЗ України

ОЦІНКА ЗАБРУДНЕННЯ НАФТОПРОДУКТАМИ ЗЕМЕЛЬ РІЗНОГО ЦІЛЬОВОГО ПРИЗНАЧЕННЯ (НА ПРИКЛАДІ м. ДНІПРОПЕТРОВСЬКА)

Вивчали фактичне забруднення нафтопродуктами земель різного цільового призначення в межах окремих функціональних зон міста. Масову частку нафтопродуктів у ґрунті визначали гравіметричним методом з екстракцією органічних речовин хлороформом. Визначення стабільності дизельного пального та бензину на 3-тю, 7-му, 14-ту, 30-ту та 60-ту добу проводили в лабораторному експерименті з використанням в якості ґрунтової моделі чорнозему малогумусного. Визначили, що вміст нафтопродуктів у всіх пробах природних або відновлених до природного стану ґрунтів різних функціональних зон міста становив < 20 мг/кг (не сягав чутливості методу). Зроблено висновок, що при вивченні і оцінці фактичного забруднення нафтопродуктами територій населених місць слід враховувати тип ґрунтів функціональних зон, а також значно більшу стабільність у ґрунті дизельного палива у порівнянні з бензином.

Ключові слова: *ґрунт, нафтопродукти, забруднення міських земель.*

Питання забруднення ґрунтів нафтопродуктами набуває все більшої актуальності. Особливу увагу дослідники приділяють місцевостям, де не ведеться видобуток нафти, але існує розвинена інфраструктура, де джерелом забруднення ґрунту нафтопродуктами можуть бути авто-, залізничний та повітряний транспорт, підприємства з переробки, транспортування та зберігання нафтопродуктів, автозаправні станції (АЗС) та інші об'єкти [1, 2]. Відомо, що при видобуванні, переробці, транспортуванні втрачається близько 2 % нафти і 2,6 % продуктів її переробки. При цьому в атмосферу потрапляє близько 65 % нафтових забруднень, у воду – більше 20 %, у ґрунти – до 15 % [3]. Лише при виконанні зливоналивних операцій із залізничних цистерн втрачається до 0,36–0,44 мг/м^3, автомобільних – до 0,42–0,60 мг/м^3 нафтопродуктів [4]. Великий внесок в забруднення вносять АЗС, на територіях яких вміст нафтопродуктів у ґрунті за деякими оцінками досягає 10014,6 мг/кг [6] при ОДК 200 мг/кг (Наказ від 27.10.97 р. № 171 «Про затвердження «Методики визначення розмірів шкоди, зумовленої забрудненням і засміченням земельних ресурсів через порушення природоохоронного законодавства»). Але найбільший внесок в забруднення міських територій нафтопродуктами робить автотранспорт, на рух якого витрачається лише 15 % палива, а 85 % різними шляхами потрапляє в навколишнє середовище [5].

В найкрупніших містах України, до яких відноситься і Дніпропетровськ (994 тис. мешканців станом на 01.01.15), історично сформувалась складна структура функціональних зон із землями різного цільового призначення, де забруднення нафтопродуктами має свої особливості, зумовлені кількістю, інтенсивністю та розташуванням джерел їх надходження в ґрунт. Шкода від такого забруднення також може бути різною в залежності від типу використання земель (для житлового будівництва, промислових об'єктів, рекреаційного використання та ін.).

У зв'язку зі сказаним метою дослідження було встановлення фактичного забруднення нафтопродуктами ґрунту різних функціональних зон м. Дніпропетровська та визначення в лабораторному експерименті стабільності найбільш поширених видів автомобільного палива.

Матеріал і методи. Робота проводилася в два етапи. На I етапі вивчали фактичне забруднення нафтопродуктами земель різного цільового призначення в межах окремих функціональних зон міста. Відбір проб про-

© О.А. Шевченко, О.О. Кулагін, 2016

водили відповідно до вимог ДСТУ ISO 10381-1 : 2004 «Якість ґрунту. Відбирання проб. Частина 1. Настанови щодо складання програм відбирання проб»; підготовку проб – відповідно до вимог ГОСТ 17.4.4.02–83 «Охрана природы. Почвы. Методы отбора и подготовки проб для химического, бактериологического, гельминтологического анализа». Проби ґрунту у серпні-вересні 2014 р. відбиралися із глибини 0–15 см «конвертом» з майданчиків розмірами 5,0×5,0 м. Відібрані точкові проби перемішували та формували середню пробу масою 1 кг, яку розміщали в поліетиленовий пакет з відповідним маркуванням номеру, місця і часу відбору. Для досягнення єдиних погодних умов в межах місцевого клімату проби відбирали за короткий проміжок часу. При відборі проб свідомо уникали ділянок з технологічними проливами нафтопродуктів (трамвайні колії). Відібрані проби висушували, розминали у ступці та просіювали через сито з діам. отворів 1 мм. Масову частку нафтопродуктів у ґрунті визначали гравіметричним методом [7], що базується на екстракції органічних речовин із наважки ґрунту хлороформом, видаленні хлороформу, розчиненні залишку в гексані, відділенні полярних сполук на колонці з оксидом алюмінію, видаленні гексану та гравіметричному вимірюванні маси залишку.

На ділянках відбору проб ґрунту, розташованих уздовж узбіччя автомобільних доріг, розраховували також транспортне навантаження. При розрахунку інтенсивності транспортного потоку враховували кількість транспортних засобів, які проїздять за 1 годину. Рахували транспорт о 8.00, 12.00, 18.00 та 22.00. В експерименті враховували середнє значення транспортного навантаження за годину.

На II етапі проводили лабораторний експеримент з визначення стабільності автомобільного палива у ґрунті з використанням дизельного палива згідно ДСТУ 4840 : 2007 «Паливо дизельне. Підвищеної якості» та бензин А-92 згідно ДСТУ 4839 : 2007 «Бензини автомобільні. Підвищеної якості», виробництва ООО ПТФ «Авіас».

В пластмасові стакани місткістю 500 мл вносили по 100 г чорнозему типового, малогумусного на лесі. Ретельно перемішували та додавали по 1,0; 5,0 та 10,0 г кожного палива у трьох паралелях. Визначення нафтопродуктів у ґрунті проводили на 3-тю, 7-му, 14-ту, 30-ту та 60-ту добу за допомогою гравіметричного методу.

Отримані цифрові дані статистично обробили. Довірчий інтервал склав 25–75

Результати та їх обговорення. При оцінці фактичного забруднення нафтопродуктами земель різного цільового призначення було відібрано проби ґрунту в землях промислового призначення: нафтобаза «Нефтек»; ВАТ завод «Дніпропрес»; завод «Інтерпайп». Усі проби було відібрано на прилеглих територіях за огорожею підприємств. У землях житлового призначення проби було відібрано: на прибудинкових територіях житлових будинків № 4, 6, 10 по проспекту Героїв, 6; по вул. Робочій протягом 300 м вздовж узбіччя, на відстані 0,5 м від дороги з транспортним навантаженням 1500 од/год.; по проспекту Карла Маркса протягом 350 м вздовж узбіччя на відстані 1,5 м від дороги з транспортним навантаженням 2000 од/год. У землях рекреаційного призначення відбір проб проводився: на парковій алеї вздовж узбіччя проїжджої частини по вул. Маршала Малиновського протягом 300 м на відстані 1 м від дороги з транспортним навантаженням 2200 од/год; на території пляжу ж/м «Фрунзенський» на відстані 50 м від АЗС і автодороги з транспортним навантаженням 3000 од/год. Усього було відібрано 220 проб.

Як показали результати лабораторних досліджень, у всіх без винятку пробах ґрунту вміст нафтопродуктів був нижчим за чутливість методу – 20,0 мг/кг.

Таким чином, всупереч традиційній думці про стале забруднення нафтопродуктами ґрунтів великих промислових міст, отримані дані демонструють необхідність диференційованого підходу до такої оцінки з урахуванням типу ґрунтів міських територій, а саме природних або відновлених до природного стану ґрунтів (міські сквери, парки, зелені частини бульварів та придорожніх територій); штучних насипних ґрунтів промислових територій; твердого покриття проїжджих частин та пішохідних зон. Отже, ділянки природних або відновлених до природного стану ґрунтів у межах досліджених житлових, рекреаційних та промислових (навіть поблизу нафтових підприємств) територій не містять нафтопродуктів у кількостях, які б свідчили про їх небезпечне забруднення, а вміст нафтопродуктів складає < 0,1 ОДК.

Для з'ясування можливих причин незначної кількості нафтопродуктів у ґрунтах ділянок, що межують з інтенсивними транспортними магістралями, нами проведений ла-

бораторний експеримент з вивчення стабільності окремих видів моторного пального в ґрунті.

Встановлено, що значне зниження концентрацій бензину А-92 відбувається вже на 3-тю добу: (0,1±0,057), (0,1±0,057) та (0,833±0,484) г/100 г при внесеній кількості 1,0; 5,0 та 10,0 г/100 г ґрунту відповідно. Вже починаючи з 7-ї доби і до кінця експерименту при концентрації А-92 1 г/100 г його вміст був нижче чутливості методу (0,02 г/кг). За весь період експерименту при концентрації бензину 5 г/100 г його вміст коливався в межах 0,1–0,033 г/100 г, а при концентрації 10 г/100 г – 0,46–0,70 г/100 г.

На відміну від бензину дизельне пальне значно довше затримувалось в ґрунті. На 3-тю добу експерименту концентрації дизельного пального становили (0,633±0,033), (3,566±0,176) та (6,666±0,448) г/100 г при внесенні 1,0; 5,0 та 10,0 г/100 г відповідно. Починаючи з 7-ї доби і до кінця експерименту – в межах (0,633±0,546); (2,833±0,066) та (5,366±0,788) г/100 г при внесенні 1,0; 5,0 та 10,0 г/100 г відповідно.

Більш наочно динаміка залишкових кількостей бензину та дизельного пального у ґрунті відображена у таблиці.

Залишок нафтопродуктів порівняно з початковою концентрацією, %

Види нафтопродуктів та концентрація	Доба				
	3-тя	7-ма	14-та	30-та	60-та
А-92/ 1 г	10	0	0	0	0
А-92/ 5 г	2	2	2	2	2
А-92/ 10 г	8	7	6	6	4,6
ДП/ 1 г	60	60	60	57	54
ДП/ 5 г	70	60	58	56	46
ДП/ 10 г	66	59	57	56	53

Отримані дані дозволяють припустити, що в населених пунктах найбільш поширений у використанні тип нафтопродуктів – автомобільний бензин, при потраплянні в ґрунт він досить швидко видаляється з нього, вірогідно, за рахунок випаровування. Більш стійким виявилося дизельне пальне, але й у цьому випадку починаючи з 30-ї доби експерименту його залишок становив близько 50 % від внесеної кількості.

Висновки

1. При оцінці фактичного забруднення нафтопродуктами земель різного цільового призначення на прикладі м. Дніпропетровська встановлено, що їх концентрація у поверхневому шарі ґрунту знаходиться в межах, нижчих за чутливість методу (<0,02 г/кг). Це обумовлює необхідність диференційованого підходу до вивчення і оцінки забруднення нафтопродуктами з урахуванням типу ґрунтів міських територій, а саме природних або відновлених до природного стану ґрунтів (міські сквери, парки, зелені частини бульварів та придорожніх територій); штучних насипних ґрунтів промислових територій; твердого покриття проїжджих частин і пішохідних зон; ґрунтів в місцях технологічних або аварійних втрат.

2. Результати лабораторного експерименту з вивчення стабільності нафтопродуктів у ґрунті свідчать, що дизельне пальне є більш стабільним у порівнянні з бензином: вміст дизельного пального на 60-ту добу експерименту знаходився в межах 50 % від початкової концентрації на відміну від бензину А-92, максимальний вміст якого на 60-ту добу експерименту становив лише 4,6 % від внесеної кількості.

Література

1. Моніторинг надзвичайних ситуацій / Ю.О. Абрамов, Є.М. Грінченко, О.Ю. Кірочкін та ін. – Харків: АЦЗУ, 2005. – 530 с.

2. *Obayori O.S.* Microbial population changes in tropical agricultural soil experimentally contaminated with crude petroleum / O.S. Obayori, M.O. Ilori, S.A. Adebusoye et al. // African J. Biotechnol. – 2008. – № 4 (24). – P. 4512–4520.

3. *Тимків Д.Ф.* Аналіз математичної моделі розповсюдження викидів з резервуарів у атмосферу / Д.Ф. Тимків, Р.Г. Онацко, М.А. Наслєднікова // Математичні машини і системи. – 2009 – № 2. – С. 117–121.

4. *Бойченко С.В.* Раціональне використання вуглеводневих палив / С.В. Бойченко. – К.: НАУ, 2001. – 216 с.

5. *Архіпова Г.І.* Аналіз впливу відпрацьованих автомобільних газів на стан атмосферного повітря в густонаселених районах / Г.І. Архіпова, І.С. Ткачук, Є.І. Глушков // Вісник НАУ. – 2009. – № 1. – С. 78–83.

6. *Франчук Г.М.* Оцінювання забруднення ґрунтів нафтопродуктами внаслідок діяльності автозаправних станцій / Г.М. Франчук, М.М. Радомська // Вісник НАУ. – 2009. – № 1 – С. 46–49.

7. МВВ № 081/12-0116-03. Ґрунти. Методика виконання вимірювань масової частки нафтопродуктів гравіметричним методом. Міністерство охорони навколишнього середовища України. – К., 2003. – 11 с.

О.А. Шевченко, О.О. Кулагин

ОЦЕНКА ЗАГРЯЗНЕНИЯ НЕФТЕПРОДУКТАМИ ЗЕМЕЛЬ РАЗНОГО ЦЕЛЕВОГО НАЗНАЧЕНИЯ (НА ПРИМЕРЕ г. ДНЕПРОПЕТРОВСК)

Изучали фактическое загрязнение нефтепродуктами земель разного целевого назначения в пределах отдельных функциональных зон города. Массовую долю нефтепродуктов в почве определяли гравиметрическим методом с экстракцией органических веществ хлороформом. Определение стабильности дизельного топлива и бензина на 3-и, 7-е, 14-е, 30-е и 60-е сутки проводили в лабораторном эксперименте с использованием в качестве почвенной модели чернозема малогумусного. Установили, что содержание нефтепродуктов во всех пробах природных или восстановленных к природному состоянию почв разных функциональных зон города составляло < 20 мг/кг (не достигало чувствительности метода). Сделан вывод, что при изучении и оценке фактического загрязнения нефтепродуктами территорий населенных мест следует учитывать тип почв функциональных зон, а также значительно большую стабильность в почве дизельного топлива по сравнению с бензином.

Ключевые слова: *почва, нефтепродукты, загрязнение городских земель.*

O.A. Shevchenko, O.O. Kulahin

ASSESSMENT OF CONTAMINATION OF THE TARGET PURPOSE GROUNDS WITH OIL PRODUCTS (BY THE EXAMPLE OF DNIPROPETROVS'K)

Actual contamination of the grounds of target purpose with OP in the limits of separate zones of the city was studied. Mass portion of OP in the ground was defined by gravimetric method with extraction of organic substances with chloroform. Defining of disel fuel and gasoline on the day 3, 7, 14, 30 and 60 was carried out in laboratory experiment using low humus black earth as a model. It has been defined that content of products in all samples of natural grounds or grounds restored to natural state in the zones of the city made up < 20 mg/kg (did not reach sensitivity of the method). While studying and assessing actual contamination of the territories of residential areas with OP, type of grounds of functional zones and significantly more stability of disel fuel in the ground as compared with gasoline should be considered.

Key words: *ground, oil products, contamination of city areas.*

Поступила 06.05.16

УДК 544.725.2:543.395:616-099-092.9

М.Г. Щербань, В.І. Жуков, О.В. Ніколаєва, М.О. Кучерявченко, О.Ю. Литвиненко

Харківский національний медичний університет

ВПЛИВ ЛАПРОКСИДУ МАРКИ Л-303 НА СТРУКТУРНО-МЕТАБОЛІЧНИЙ СТАН МЕМБРАН В УМОВАХ ПІДГОСТРОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ

Вивчено метаболічний стан клітинних мембран гепатоцитів в умовах підгострої субтоксичної дії на організм теплокровних тварин лапроксиду Л-303 в дозах 1/10, 1/100 та 1/1000 $ДЛ_{50}$. Встановлено, що лапроксид Л-303 в дозі 1/100 $ДЛ_{50}$ активує окислювально-відновлювальні процеси в гепатоцитах, які супроводжуються генерацією активних форм кисню в мітохондріальному дихальному електронно-транспортному ланцюгу переносу електронів і протонів, що може супроводжуватися підвищенням вільнорадикальних процесів і перекисного окиснення ліпідів. У значно більшій дозі (1/10 $ДЛ_{50}$) лапроксид пригнічував біоенергетичні, синтетичні процеси і знешкоджував чужорідні хімічні сполуки. Комплексна оцінка структурно-метаболічного стану плазматичних, мітохондріальних і мікросомальних мембран свідчить про розвиток мембранної патології, яка супроводжується багаточисельними порушеннями метаболічних процесів і розвитком гіпоксичних станів, що лежать в основі структурних клітинних розладів. В дозі 1/1000 $ДЛ_{50}$ лапроксид Л-303 не впливає на структурно-функціональний стан плазматичних, мітохондріальних і мікросомальних мембран.

Ключові слова: *ксенобіотики, клітинні мембрани, гепатоцити.*

На сучасному етапі кризового стану біосфери виник значний розрив між реальною здатністю цивілізації створювати новий хімічний потенціал і обмеженими можливостями у вирішенні проблеми охорони навколишнього середовища. Аналіз сучасного стану забруднення навколишнього середовища свідчить про те, що сформувалася критична ситуація, при якій безконтрольне використання хімічних сполук і їх комплексів може мати невиправдані наслідки для здоров'я населення [1]. Багаточисельні дослідження свідчать про зростання екологічно-обумовлених захворювань і патологічних станів [1, 2]. Це в повній мірі може бути віднесено і до епоксидвмістних простих поліефірів, які мають назву лапроксиди. По своїй хімічній структурі дані синтетичні сполуки мають простий ефірний зв'язок, гідрофільні групи і гідрофобні радикали, що забезпечує їм властивості поверхнево-активних речовин (ПАР).

Необхідно відмітити, що виробництво простих поліефірів є різноманітним за асортиментом. З кожним роком з'являються нові марки поліефірів з регламентованими фізико-хімічними властивостями. Це надлегкі термо-, кислото- і лугостійкі поліуретани, пластмаси, епоксидні смоли, лаки, емалі та ін. За масштабами застосування і об'єму світового виробництва прості поліефіри займають друге місце після детергентів [1–4]. Вони використовуються в нафтодобувній, нафтопереробній, гірничодобувній, машинобудівній, електрохімічній промисловості в якості як кінцевих, так і проміжних продуктів для отримання багаточисельних виробів, засобів і продуктів, у тому числі і ПАР.

Метою дослідження було вивчення впливу лапроксиду марки Л-303 в дозах 1/10, 1/100 та 1/1000 $ДЛ_{50}$ на метаболічний стан клітинних мембран в умовах підгострої субтоксичної дії на організм теплокровних тварин.

Матеріал і методи. Вибір лапроксиду марки Л-303 було обґрунтовано великими обсягами виробництва, широким контактом з населенням та відсутністю прогностичної оцінки потенційної безпеки для теплокровних тварин. Даний простий поліефір представляє собою тригліцидиловий ефір поліоксипропілентріолу (Л-303), молекулярної маси 300. По

© М.Г. Щербань, В.І. Жуков, О.В. Ніколаєва та ін., 2016

агрегатному стану це в'язка, прозора рідина, добре розчинна в ефірі, спиртах, толуолі, бензолі. У воді утворює стійку емульсію. За параметрами гострої токсичності Л-303 відноситься до малотоксичних сполук, яким притаманні слабкі кумулятивні властивості. Середньолетальна доза (ДЛ50) для білих щурів і мишей була встановлена відповідно на рівнях 5,75 і 5,63 г/кг маси тварин.

Програма дослідження передбачала проведення підгострого токсикологічного експерименту на статевозрілих білих щурах популяції Вістар масою 190–200 г, тривалістю 45 діб. Тварини щоденно вранці натщесерце пероральним шляхом за допомогою металевого зонда отримували водні розчини лапроксиду із розрахунку 1/10, 1/100 і 1/1000 $ДЛ_{50}$. Контрольна група тварин отримувала відповідні об'єми питної води. В кожній групі налічувалось по 10 тварин. Всі етапи наукового експерименту виконувалися відповідно до національних «Загальних етичних принципів досліджень на тваринах» (Україна, 2001), які узгоджуються з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних і інших наукових цілей» (Страсбург, 1986).

Відповідно до мети і завдань дослідження в плазматичних мембранах гепатоцитів вивчалася активність ферментів 5'-нуклеотидази, Na^+-, K^+-АТФази, лужної фосфатази (ЛФ); в мітохондріальних мембранах визначалась активність моноамінооксидази (МАО), сукцинатдегідрогенази (СДГ) і цитохромоксидази (ЦХО); в мікросомальних мембранах ендоплазматичного ретикулуму визначалася активність глюкозо-6-фосфатази (Г-6-Фази), НАД•Н-дегідрогенази, Ca^{2+}-АТФази і Mg^{2+}-АТФази [5–8].

5'-нуклеотидаза здійснює гідроліз АМФ з утворенням неорганічного фосфату, який визначали колориметричним методом при довжині хвилі 680 нм по Фіске–Суббароу. Na^+-, K^+-АТФазна активність визначалась як різниця значення активності в середовищі з оуобаїном і без нього. Для виявлення неорганічного фосфату забарвлювали середовище в синій колір по Фіске–Суббароу. Активність ЛФ визначали по кількості вивільненого п-нітрофенолу при розщепленні п-нітрофенілфосфату на ортофосфат і п-нітрофенол, який визначали фотометричним методом у лужному середовищі при λ = 405 нм. В основі методу визначення активності МАО лежить зміна кількості утвореного альдегіду при ферментативному дезамінуванні п-нітрофенілетиламіну [5]. Для визначення ЦХО використовували спектрофотометричний метод і реакцію окислення N-диметилпарафенілдіаміну. СДГ зв'язана з внутрішньою мембраною мітохондрій і представляє собою флавопротеїд, визначення якого проводилось спектрофотометричним методом. Глюкозо-6-фосфатаза мікросомальної фракції ендоплазматичного ретикулуму гідролізує Г-6-фосфат на глюкозу і неорганічний фосфат. Принцип методу визначення активності даного ферменту заснований на кількості вивільненого в результаті гідролізу неорганічного фосфату. Активність НАД•Н-дегідрогенази визначали спектрофотометричним методом по зміні оптичної щільності при λ = 340 нм, характерній для відновленого НАД•Н [5, 6].

Ca^{2+}-, Mg^{2+}-залежні АТФази здійснюють гідроліз АТФ при активному транспорті іонів Ca^{2+} і Mg^{2+} в саркоплазматичному ретикулумі. В основі методу лежить визначення Нф, який вивільняється при гідролізі АТФ ферментом. Неорганічний фосфат з молібденовою кислотою утворює комплексне сполучення, яке легко відновлюється у синій колір. Спектрофотометрування здійснювали при λ = 680 нм проти проби, що не вміщувала білок [5, 6].

При виділенні плазматичних мітохондріальних і мікросомальних мембран використовували загальноприйняті методи – гомогенізацію наважки печінки, диференціальне і градієнтне центрифугування гомогенатів [5, 6].

Отримані результати статистично обробили з використанням критерію Стьюдента–Фішера.

Результати. Результати дослідження плазматичних мембран гепатоцитів щурів, що піддавалися токсифікації в підгострому експерименті, виявили значні динамічні зміни в активності маркерних ферментів 5'-нуклеотидази, Na^+-, K^+-АТФази і лужної фосфатази (таблиця).

Так, доза 1/100 $ДЛ_{50}$ підвищувала активність 5'-нуклеотидази, Na^+-, K^+-АТФази і ЛФ відповідно на 24,76; 22,60 та 30,56 %. Проте токсифікація тварин 1/10 $ДЛ_{50}$ приводила до зниження активності 5'-нуклеотидази, Na^+-, K^+-АТФази і ЛФ відповідно на 53,73; 55,81 та 42,80 %. Ці дані свідчать, що лапроксид Л-303 в дозі 1/100 $ДЛ_{50}$ активує метаболічні процеси в плазматичних мембранах гепатоцитів, які можуть бути поєднані з підви-

Показники структурно-метаболічного стану гепатоцитів в умовах підгострої токсифікації щурів на 45-ту добу експерименту

Показник	Група, $ДЛ_{50}$ M±m			
	контроль	1/10	1/100	1/1000
5'-нуклеотидаза, нмоль Рн /мг білка·1 хв	135,7±12,4	62,8±5,3*	169,3±8,8*	142,3±10,08
Na^+-, K^+-АТФаза, нмоль Р /мг білка·1 хв	128,3±6,5	56,7±4,9*	157,3±9,4*	132,6±8,7
Лужна фосфатаза, нмоль n-нітрофенолу / мг білка·1 хв	74,6±5,3	43,2±3,8*	97,4±5,6*	79,5±6,2
Моноамінооксидаза, нмоль NH_3 / мг білка1 хв	28,5±2,8	15,2±1,3*	68,5±4,7*	31,7±2,5
ЦХО, нмоль окисленого N, N-ДФДА / мг білка·1 хв	437,4±21,7	210,6±9,5*	486,2±23,5*	442,8±20,6
СДГ, нмоль окисленого сукцинату / мг білка·1 хв	46,2±4,5	20,3±1,6*	61,8±4,7*	47,5±3,3
Г-6-фосфатаза, нмоль Рн / мг білка·1 хв	97,4±6,3	35,7±2,8*	127,3±8,2*	93,8±5,6
НАДН·Н-дегідрогеназа, мкмоль НАДН / мг білка·1 год	22,5±3,1	10,9±1,2*	33,6±2,5*	23,7±2,4
Ca^{2+}-АТФаза, нмоль Рн / мг білка·1 хв	152,6±11,7	174,8±7,5*	183,7±9,3*	150,3±12,2
Mg^{2+}-АТФаза, нмоль Рн / мг білка·1 хв	148,3±13,5	148,3±13,5	178,6±8,5*	146,7±9,13

Примітка. * $p<0,05$.

щенням транспортної і рецепторної функції. За таких умов слід очікувати, що ксенобіотик в дозі 1/100 $ДЛ_{50}$ при підгострій токсифікації здатний прискорювати і внутрішньоклітинний метаболізм.

Оцінка структурно-метаболічного стану мітохондріальних мембран виявила підвищення активності моноамінооксидази під впливом 1/100 $ДЛ_{50}$ на 140,35 %, цитохромоксидази на 11,15 % і сукцинатдегідрогенази на 33,76 %. Ці дані свідчать, що лапроксид Л-303 у дозі 1/100 $ДЛ_{50}$ значно прискорює процеси дезамінування біогенних моноамінів (серотоніну, гістаміну, адреналіну, норадреналіну та ін.), окиснення сукцинату до фумарату, транспорт електронів та окислювальне фосфорилювання в дихальному ланцюзі.

Аналіз оціночних показників мембран мікросом ендоплазматичного ретикулуму гепатоцитів виявив підвищення активності глюкозо-6-фосфатази на 30,69 %, НАД•Н-дегідрогенази на 49,33 %, Ca^{2+}-, Mg^{2+}-залежної АТФази відповідно на 20,38 і 20,43 % у тварин, токсифікованих 1/100 $ДЛ_{50}$. Результати показують, що у цій дозі лапроксид активує синтетичні процесиі знешкодження неполярних токсичних речовин. Поряд з тим, необхідно відмітити, що активація механізмів знешкодження ксенобіотиків у монооксигеназній системі мікросом може бути поєднана з утворенням більш токсичних і небезпечних метаболітів, здатних потенціювати розвиток віддалених наслідків мутагенезу, канцерогенезу, атерогенезу та ін.

В дозі 1/10 $ДЛ_{50}$ лапроксид Л-303 пригнічував активність Г-6-Фази у мікротомах гепатоцитів на 63,35 %, НАД•Н-дегідрогенази на 51,56 %, Ca^{2+}-, Mg^{2+}-АТФази відповідно на 50,99 і 45,22 %, що свідчило про зниження анаболічної і детоксикаційної функції печінки.

В дозі 1/1000 $ДЛ_{50}$ лапроксид не впливав на структурно-метаболічний стан плазматичних, мітохондріальних і мікросомальних мембран гепатоцитів, що дозволяє вважати дану дозу як недіючу в підгострому токсикологічному експерименті.

Обговорення результатів. Тривала субтоксична дія лапроксиду Л-303 в дозі 1/10 $ДЛ_{50}$ значно пригнічувала активність цитоплазматичних мембран гепатоцитів, що може вказувати на структурно-метаболічні розлади та порушення фізико-хімічних властивостей цих складних надмолекулярних структур. Аналіз літературних джерел показує, що дисфункція плазматичних мембран тісно пов'язана з формуванням багаточисельних порушень обміну речовин і енергії, в тому числі з розвитку можливих віддалених наслідків токсичної дії ксенобіотиків [1–4].

Ксенобіотик у меншій дозі активує біоенергетичні процеси, які можуть бути поєднані з підвищенням синтезу АТФ, необхідного для відновлювальних процесів. Дослідження структурно-метаболічного стану мітохондріальних мембран гепатоцитів в умовах токсифікації організму 1/100 $ДЛ_{50}$ дають змогу судити про значну напругу захисно-пристосувальних механізмів, що спрямовані на забезпечення гомеостатичної функції організму. Лапроксид Л-303 в дозі 1/10 $ДЛ_{50}$ пригнічував активність мітохондріальних мембран по закінченні підгострої токсифікації,

що знайшло віддзеркалення у зниженні активності МАО, ЦХО та мембранозв'язаного ферменту СДГ. Така динаміка активності мітохондріальних ферментів під впливом 1/10 $ДЛ_{50}$ вказує на пригнічення у даній дозі процесів окислювального дезамінування і біоенергетичного гомеостазу, що може розцінюватися як зрив захисно-пристосувальних механізмів і адаптації в умовах тривалої субтоксичної дії ксенобіотика.

Висновки

1. Лапроксид Л-303 у дозі 1/100 $ДЛ_{50}$ активує окислювально-відновлювальні процеси в гепатоцитах, які супроводжуються генерацією активних форм кисню в мітохондріальному дихальному електронно-транспортному ланцюгу переносу електронів і протонів, що може супроводжуватися підвищенням вільнорадикальних процесів і перекисного окиснення ліпідів.

2. У значно більшій дозі – 1/10 $ДЛ_{50}$ – лапроксид пригнічував біоенергетичні, синтетичні процеси і знешкодження чужорідних хімічних сполук.

3. В дозі 1/1000 $ДЛ_{50}$ лапроксид Л-303 не впливає на структурно-функціональний стан плазматичних, мітохондріальних і мікросомальних мембран.

4. Комплексна оцінка структурно-метаболічного стану плазматичних, мітохондріальних і мікросомальних мембран свідчить про розвиток мембранної патології, яка супроводжується багаточисельними порушеннями метаболічних процесів і розвитком гіпоксичних станів, що лежать в основі структурних клітинних розладів.

Перспективність дослідження. Відомо, що ПАР здатні при тривалому надходженні до організму, навіть у незначних субтоксичних дозах, моделювати радіобіологічні ефекти, пригнічувати систему антирадикального і антиперекисного захисту, формувати імунологічну недостатність, що є причиною подальшого вивчення впливу цих речовин.

Література

1. Биохимические аспекты экологической патологии, связанной с химическим загрязнением поверхностных источников водоснабжения / Н.Г. Щербань, В.И. Жуков, В.В. Мясоедов, Ю.К. Резуненко. – Харьков: Раритеты Украины, 2011. – 176 с.

2. *Щербань Н.Г.* Оценка рисков здоровья населения от опасных отходов (биохимические аспекты) / Н.Г. Щербань, В.И. Жуков, В.В. Мясоедов. – Харьков: Апостроф, 2010. – 156 с.

3. Биохимические механизмы радиомиметических эффектов поверхностно-активных веществ / Н.Г. Щербань, В.И. Жуков, В.В. Мясоедов, В.А. Капустник. – Харьков: Раритеты Украины, 2012. – 120 с.

4. Регіональна система організації оздоровлення населення на рекреаційних водоймах / М.Г. Щербань, В.В. М'ясоєдов, В.А. Капустник та ін. – Харків: ХНМУ, 2014. – 212 с.

5. *Рибальченко В.К.* Структура й функції мембран / В.К. Рибальченко, М.М. Коганов. – К.: Вища шк., 1988. – 312 с.

6. Современные методы в биохимии / под ред. акад. АМН СССР В.Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – 371 с.

Н.Г. Щербань, В.И. Жуков, О.В. Николаева, М.А. Кучерявченко, Е.Ю. Литвиненко

ВЛИЯНИЕ ЛАПРОКСИДА Л-303 НА СТРУКТУРНО-МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ МЕМБРАН В УСЛОВИЯХ ПОДОСТРОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Изучено метаболическое состояние клеточных мембран гепатоцитов в условиях подострого субтоксического действия на организм теплокровных животных лапроксида Л-303 в дозах 1/10, 1/100 и 1/1000 $ДЛ_{50}$. Установлено, что лапроксид Л-303 в дозе 1/100 $ДЛ_{50}$ активирует окислительно-восстановительные процессы в гепатоцитах, которые сопровождаются генерацией активных форм кислорода в митохондриальной дыхательной электронно-транспортной цепи переноса электронов и протонов, что может сопровождаться усилением свободнорадикальных процессов и перекисного окисления липидов. В значительно большей дозе – 1/10 $ДЛ_{50}$ – лапроксид угнетает биоэнергетические, синтетические процессы и обезвреживание чужеродных химических соединений. Комплексная оценка структурно-метаболического состояния плазматических, митохондриальных и микросо-мальных мембран свидетельствует о развитии мембранной патологии, которая сопровождается многочисленными нарушениями метаболических процессов и развитием гипоксических состояний, лежащих в основе структурных клеточных нарушений. Лапроксид Л-303 в дозе 1/1000 $ДЛ_{50}$ не влияет на структурно-функциональное состояние плазматических, митохондриальных и микросомальных мембран.

Ключевые слова: *ксенобиотики, клеточные мембраны, гепатоциты.*

N.G. Scherban, V.I. Zhukov, O.V. Nikolaeva, M.A. Kucheriavchenko, E.Yu. Litvinenko

INFLUENCE OF LAPROXIDE L-303 ON STRUCTURAL-METABOLIC STATE MEMBRANES UNDER SUBACUTE INTOXICATION

Studied the metabolic state of the cell membranes of hepatocytes in a subacute subtoxic influence on the body of warm-blooded animals of laproxide L-303 in 1/10, 1/100 and 1/1000 DL_{50}. It was found that the laproxide L-303 in 1/100 DL_{50} activates redox processes in hepatocytes, which are accompanied by the generation of active oxygen forms in mitochondrial respiratory electron transport chain electron and proton transfer which can be accompanied by increased free radical processes and lipid peroxidation. In a much larger dose, 1/10 DL_{50} laproxide inhibits bioenergy, synthetic processes and neutralization of foreign chemicals. Complex assessment the structural and metabolic status of plasmatic, mitochondrial and microsomal membranes shows the development of the membrane pathology, which is accompanied by numerous violations of the metabolic processes and the development of hypoxic conditions, that is the basis of structural cell disorders. The 1/1000 DL_{50} laproxide L-303 does not influence on the structural and functional state of the plasmatic, mitochondrial and microsomal membranes.

Key words: *xenobiotics, cell membranes, hepatocytes.*

Поступила 08.04.16

УДК 616.721-002.77:616-036.2:616-035-1

Е.А. Якименко, Р.С. Вастьянов, И.П. Гуркалова, Л.В. Закатова, Н.Н. Антипова, В.В. Тбилели

Одесский национальный медицинский университет

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ АНКИЛОЗИРУЮЩЕМ СПОНДИЛОАРТРИТЕ (БОЛЕЗНИ БЕХТЕРЕВА)

Приведены данные ретроспективного анализа особенностей клинического течения, возрастных особенностей, наличия коморбидной патологии у пациентов с анкилозирующим спондилоартритом как одним из проявлений патологии соединительной ткани. Показано, что сочетание коморбидности при анкилозирующем спондилоартрите следует рассматривать как результат вовлечения в патогенез всей системы соединительной ткани и поражение всех звеньев резистентности организма. Акцент сделан на том, что общим механизмом развития аутоиммунных осложнений в условиях данной патологии является ослабление супрессорного эффекта лимфоцитов и активация цитотоксических воздействий. Авторы заключают, что на основании патофизиологического анализа при комплексном лечении пациентов с анкилозирующим спондилоартритом целесоообразно использовать фармакологические препараты, способствующие улучшению трофики соединительной ткани.

Ключевые слова: *анкилозирующий спондилоартрит, соединительная ткань, патогенетические механизмы, аутоиммунная дисфункция, коморбидность.*

Сочетанные заболевания (коморбидность) представляют одну из серьезнейших проблем медицины, поскольку это объективная реальность, требующая более обстоятельного патофизиологического и клинического анализа и изучения вопросов патогенеза, диагностики, лечения, реабилитации, профилактики этих заболеваний [1]. В настоящее время у подавляющего числа поликлинических больных выявляется не менее 3–5 самостоятельных заболеваний, лечение которых затрудняется невозможностью применения эффективного средства из-за его противопоказания при одном из сочетанных заболеваний [2]. Дефицит знаний при различных коморбидных состояниях уменьшает диапазон лечебных возможностей и способствует росту инвалидизации больных.

Научно-технический прогресс привел к массовым организованным наступлениям на организм: вакцинация, использование большого количества лекарств, диагностические и терапевтические излучения, хирургические вмешательства не могли не отразиться на реактивности организма, его иммунной системе, в частности, соединительной ткани, элементы которой (В- и Т-лимфоциты) способствуют выработке антител, а также формированию гистогематических барьеров, обеспечивающих универсальную неспецифическую защиту. Безусловно, дисморфогенетические изменения соединительной ткани могут быть связаны с действием таких факторов, как инфекции, инсоляция, переохлаждение, физический и психический стресс, интоксикация, постарение организма, а также с факторами, порожденными употреблением пищи и напитков, содержащих добавки, усилители вкуса, цвета и т. п. [3].

Любой орган, ставший объектом агрессии или реакции иммунной системы, подвергается клеточной аутоиммунной перестройке с формированием антигенов клеточной поверхности и опосредован цитотоксическими Т-лимфоцитами и Т-хелперами. В норме иммунный ответ развивается лишь на чужеродные или измененные собственные ткани (после воздействия токсинов, холода, высокой температуры, физических факторов).

Известно, что лимфоциты CD8 (в норме выступают в роли Т-супрессоров и цитотоксических Т-лимфоцитов) при аутоиммунных

© Е.А. Якименко, Р.С. Вастьянов, И.П. Гуркалова и др., 2016

заболеваниях могут стимулировать пролиферацию В-лимфоцитов и выработку антител. Часть этих антител в виде иммунных комплексов оседает в тканях и вызывает воспаление, другая часть связывается с тканевыми антигенами и комплементом и приводит к повреждению тканей либо органа. Активация цитотоксических антител и «запретных» клонов лимфоцитов уничтожает клетки-мишени всей физиологической системы соединительной ткани (суставы, нервные клетки, лимфатические узлы, поджелудочная железа, почки, легкие), что приводит к полиорганной патологии [4].

Старение и некоторые заболевания также приводят к появлению антигенов клеточной поверхности, так называемых кластеров дифференцировки, обозначаемых CD, в результате чего вырабатываются аутоантитела и активируются Т-лимфоциты, провоцирующие аутоиммунное заболевание. Цитотоксические Т-лимфоциты и Т-хелперы непосредственно контактируют с чужеродными клетками и разрушают их, а Т-хелперы вырабатывают провоспалительные цитокины, активирующие макрофаги, которые стимулируют В-лимфоциты к выработке антител [5].

К числу самых известных аутоиммунных заболеваний относят системную красную волчанку, ревматоидный артрит, системную склеродермию, полимиозит, хронический бронхит, туберкулез, неспецифический язвенный колит, лекарственные аутоаллергии [6].

Показано, что в патогенезе аутоиммунной патологии играет большую роль выброс провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли-α, интерлейкинов-1β, 7, 10, 17, 22, провоцирующих развитие хронического воспаления [7].

Анкилозирующий спондилоартрит (известный как болезнь Бехтерева) – хроническое аутоиммунное заболевание соединительной ткани с преимущественным поражением сакроилеальных сочленений и позвоночника с формированием синдесмофитов, последующим анкилозированием позвоночника, часто сочетается с периферическим артритом, энтезитом, острым передним увеитом, вовлечением внутренних органов (сердце, почки, легкие) [8].

Распространенность анкилозирующего спондилоартрита в мире достаточно высокая – в среднем 1,9 %, чаще болеют мужчины молодого возраста. В Украине в 2009–2013 гг. распространенность анкилозирующего спондилоартрита среди взрослого трудоспособного населения составляла 24,8–28,0 на 100 тыс., а заболеваемость 1,9–2,3, что свидетельствует о росте этой патологии. В Одесской области в 2013 г. распространенность анкилозирующего спондилоартрита составила 25,8 на 100 тыс. населения, заболеваемость – 1,3 [9].

Цель работы – изучить распространенность анкилозирующего спондилоартрита, особенности течения в возрастном аспекте, оценить состояние трудоспособности по показателям инвалидизации и провести анализ данной патологии.

Материал и методы. Проанализировано клиническое течение анкилозирующего спондилоартрита у пациентов ревматологического отделения Университетской клиники № 1 ОНМедУ, у которых в 25 % случаев наблюдалось сочетание с гипертонической болезнью, в 3,2 % – с узловым зобом, в 4 % – с тиреоидитом, в 5,6 % – с подагрой, в 3,2 % – с псориазом, в 1,6 % – с сахарным диабетом.

Обследованы 124 человека (случайная выборка, 2014–2015 гг.), из них 119 (96 %) мужчин, 5 (4 %) женщин. Проведено полное клинико-лабораторное исследование для верификации диагноза анкилозирующий спондилоартрит – (ACR/EULAR, 2010; BHOP, 2007). Отмечено резкое (в 2,4 раза) увеличение числа больных с патологией костно-мышечной системы и соединительной ткани: в 2005 г. их было 38 чел. (5,7 % от 664 больных), в 2015 г. – 133 чел. (13,9 % от 957 больных).

Результаты. По возрасту все обследованные были разделены на три группы:

1-я – молодой возраст (до 44 лет), мужчины – (35,0±4,2) года, женщины – (30,0±4,6) года, общее количество – 80 чел. – 64,5 %; 2-я – средний возраст (45–59 лет), 42 чел. – 33,9 %, в среднем (51,0±2,5) года; 3-я – старший возраст (≥60 лет, в среднем (67,0±5,5) лет, 2 чел. – 1,6 %.

Заболевание анкилозирующий спондилоартрит развилось (дебют) в целом в 8–49 лет, по группам: в 1-й (молодой возраст) – в 8–41 год у мужчин, в среднем (25,0±2,8) лет, в 18–31 год у женщин, в среднем (25,0±2,5) года; во 2-й группе (средний возраст) – в 15–49 лет, в среднем (32,0±1,0) год; в 3-й – в 45 лет (в среднем 45 лет).

Длительность болезни в 1-й группе составляла у мужчин в среднем 10 лет (с вариативностью показателей от 1 до 29 лет), у женщин в среднем 4 года (2–24 года); во 2-й группе у мужчин – 19 лет (6–38); в 3-й – 22 года.

Формы анкилозирующего спондилоартрита. Преобладала в среднем возрасте (2-я группа) центральная форма – 78,6 % (против 67,5 % в 1-й группе), в молодом возрасте преобладала периферическая форма – 31,2 %, и менее всего наблюдалась висцеральная форма. Чаще всего поражались тазобедренные суставы (40,3 %), коленные и лучезапястные суставы кисти (50 %), и лишь в 12,1 % наблюдалось поражение плечелопаточного сочленения.

Инвалидизация в абсолютных числах составляла 41,1 %, наибольшая наблюдалась у больных 2-й группы в возрасте 45–59 лет (42 пациента обследованных) – 33,9 %.

Обсуждение результатов. Представленные данные свидетельствуют, что анкилозирующий спондилоартрит дебютировал в молодом и среднем возрасте и сопровождался длительным течением (более 10 лет), тяжелой сопутствующей патологией (ГБ, узловым зобом, тиреоидитом, подагрой, псориазом, деформирующим остеоартрозом), что не только снижало качество жизни, но и приводило к ранней инвалидизации, потере работы и материального обеспечения. Обращаем внимание на то, что и сопутствующее заболевание может ускорять и утяжелять естественное течение болезни, вызывать осложнения, снижать эффективность лечения.

В силу указанных осложнений необходимо при коморбидной патологии, в частности, при анкилозирующем спондилоартрите с сопутствующим тиреоидитом, псориазом, сахарным диабетом, учитывать особенность аутоиммунитета, при котором ослабляется супрессорное звено и активируется цитотоксичность как клеточная (лимфоциты), так и гуморальная [10].

Супрессоры подавляют иммунную реактивность, не позволяя цитотоксическим механизмам разыгрываться и уничтожать соматические клетки мишени щитовидной, поджелудочной железы, эндотелий сосудов, суставы, что и привело у обследованных больных с анкилозирующему спондилоартриту к такой коморбидности. Три главных компонента клеток – вода, белок, K^- при коморбидной патологии подвергаются перегрузке, что приводит к распаду этой триады, клетка теряет протоплазму и коллоидное состояние, то есть переходит в мертвое состояние, и запускается аутоиммунный механизм.

Клетками-мишенями служат, таким образом, собственные клетки, несущие на своей поверхности чужеродный антиген, связанный с антигенами HLA цитотоксичности. Снижение Т-супрессоров или увеличение Т-хелперов приводит к дисрегуляции иммунной системы, активируются лимфоциты CD8, способные распознавать чужеродные антигены не только с HLA (ограничение по HLA), но и некоторые CD4 обладают этой способностью. Таким образом, обе популяции лимфоцитов несут антигенраспознающий рецептор и влияют на степень развития иммунодефицита, что, безусловно, способствует увеличению сопутствующей основному заболеванию патологии.

Определенную патогенетическую роль в изучаемой патологии играет и система антигенов лимфоцитов (HLA System). Так, HLA–B27 антиген ассоциируется в 90 % случаев с анкилозирующим спондилоартритом [11–13]. Этот антиген является геном гистосовместимости, локализованным на коротком плече 6-й хромосомы и может генетически обусловливать иммунную дисрегуляцию. Патогенетическая роль HLA доказана при аутоиммунном тиреоидите Хошимото (HLA–DR5 и HLA–B5 положительно реагирующие), при инсулинзависимом сахарном диабете (HLA–DR3 и HLA–DR4 позитивно реагирующие), синдроме Шегрена и др.

Выводы

1. Сочетание разной патологии (болезней) при анкилозирующем спондилоартрите следует рассматривать как результат вовлечения в патогенез всей системы соединительной ткани и поражение специфической и неспецифической резистентности организма. В первую очередь вовлекаются так называемые «забарьерные» органы, которых при формировании организма иммунокомпетентная система не знала (серое вещество мозга, хрусталик глаза, миелиновые оболочки, щитовидная железа и др.), а затем и другие органы и ткани.

2. Общим механизмом развития аутоиммунных осложнений в условиях исследуемой патологии является ослабление супрессорного эффекта лимфоцитов и, как результат, активация цитотоксических воздействий и запуск всей цепочки образования провоспалительных цитокинов и факторов роста.

3. Наряду со стандартным лечением, у пациентов с анкилозирующим спондилоартритом целесоообразно использовать методы улучшения трофики соединительной ткани, а следовательно, и устойчивости организма к неблагоприятным факторам посредством применения поливитаминных комплексов, препаратов магния и других микроэлементов, аспирина, геровитала, адаптола, актовигина.

Перспективность исследования. С целью задержки развития сопутствующих заболеваний (коморбидности), которые влияют на ход развития основного заболевания, более эффективной коррекции и профилактики сопутствующей патологии необходима современная ранняя диагностика, адекватная терапия, которая приостановит прогрессирование заболевания, замедлит сроки наступления инвалидизации и ограничит коморбидность.

Литература

1. *Белялов Ф.И.* Проблема коморбидности при заболеваниях внутренних органов / Ф.И. Белялов // Вестник соврем. клин. медицины – 2010. – Т. 3, Вып. 2. – С. 44–47.

2. *van Weel C.* Comorbidity and guidelines: conflicting interests / C. van Weel, F.G. Schellevis // Lancet. – 2006. – Vol. 367. – P. 550–551.

3. *Зайко Н.Н.* Патологическая физиология в соединительной ткани / Н.Н. Зайко // Патологическая физиология (учебник для студентов мед. вузов) / под ред. Н.Н. Зайко, Ю.В. Быць. – М. : Медпресс-информ, 2007. – С. 605–619.

4. *Зайчик А.Ш.* Механизмы развития болезней и синдромов / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов. – СПб.: ЭЛБИ, 2005. – 507 с.

5. *Wada T.* Pathophysiology and Laboratory Findings in Patients with ANCA-Associated Vasculitis / T. Wada // Rinsho Byori. – 2015. – Vol. 63, № 10. – P. 1213–1219.

6. Клиническая иммунология и аллергология / под ред. Г. Лолора-мл., Т. Фишера, Д. Адельмана. – М.: Практика, 2000. – 806 с.

7. *Matikainen S.* Role of cytokines and their blocking in immune-mediated inflammatory diseases / S. Matikainen, S. Jokiranta, K.K. Eklund // Duodecim. – 2016. – Vol. 132, № 4. – P. 349–354.

8. Comparison of patients with ankylosing spondylitis (AS) and non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-axSpA) from a single rheumatology clinic in New Delhi / A.N. Malaviya, A. Kalyani, R. Rawat, S.B. Gogia // Int. J. Rheum. Dis. – 2015. – Vol. 18, № 7. – P. 736–741.

9. Патофизиологические и клинические аспекты патологии соединительной ткани. Стандарты диагностики, лечения, профилактики // А.И. Гоженко, Е.А. Якименко, И.В. Савицкий и др. – Одесса : ТОВ «Лерадрук», 2015. – 147 с.

10. Клиническая иммунология / под ред. А.В. Караулова. – М.: Мед. информ. агентство, 1999. – 299 с.

11. Increased Conformational Flexibility of HLA-B27 Subtypes Associated with Ankylosing Spondylitis / B. Loll, H. Fabian, H. Huser, et al. // Arthritis Rheumatol. – 2016. – Vol. 68, № 5. – P. 1172–1182.

12. *Michels A.W.* New approaches for predicting T cell-mediated drug reactions: A role for inducible and potentially preventable autoimmunity / A.W. Michels, D.A. Ostrov // J. Allergy Clin. Immunol. – 2015. – Vol. 136, № 2. – P. 252–257.

13. *Tamai M.* Serious organ damage and intractable clinical conditions in rheumatic and connective tissue disease-progress in pathophysiology and treatment. Topics: I. Damage to important organs whose early treatment makes a big difference; 9. Rheumatoid arthritis: the progress of pathology and therapeutic strategy / M. Tamai, A. Kawakami // Nihon Naika Gakkai Zasshi. – 2013. – Vol. 102, № 10. – P. 2600–2606.

О.О. Якименко, Р.С. Вастьянов, І.П. Гуркалова, Л.В. Закатова, Н.М. Антипова, В.В. Тбілелі

ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ КОМОРБІДНОЇ ПАТОЛОГІЇ ПРИ АНКІЛОЗУЮЧОМУ СПОНДИЛОАРТРИТІ (ХВОРОБІ БЕХТЕРЄВА)

Наведено дані ретроспективного аналізу особливостей клінічного перебігу, вікових особливостей, наявності коморбідної патології у пацієнтів з анкілозуючим спондилоартритом як одним із проявів патології сполучної тканини. Показано, що поєднання коморбідности при анкілозуючому спондилоартриті слід розглядати як результат залучення до патогенезу всієї системи сполучної тканини і ураження всіх ланок резистентності організму. Акцент зроблений на тому, що загальним механізмом розвитку аутоімунних ускладнень в умовах досліджуваної патології є ослаблення супресорного ефекту лімфоцитів і активація цитотоксичних впливів. Зроблено висновок, що на

підставі патофізіологічного аналізу при комплексному лікуванні пацієнтів з анкілозуючим спондилоартритом доцільно використовувати фармакологічні препарати, що сприяють покращенню трофіки сполучної тканини.

Ключові слова: *анкілозуючий спондилоартрит, сполучна тканина, патогенетичні механізми, аутоімунна дисфункція, коморбідність.*

Ye.A. Yakimenko, R.S. Vastyanov, I.P. Gurkalova, L.V. Zakatova, N.N. Antipova, V.V. Tbileli

PATHOGENETIC MECHANISMS OF COMORBIDITY IN CASE OF ANKYLOSING SPONDYLOARTHRITIS (BEKHTEREV DISEASE)

The data are given concerning the retrospective analysis of clinical course, age characteristics, presence of comorbididity in patients with ankylosing spondyloarthritis (AS) that is one of the example of connective tissue (CT) diseases. It shown that comorbidity combination in case of AS should be considered as a result of the whole CT involvement into the pathogenesis as well as all launches of the body's resistance failure. The authors stressed that suppressor lymphocytes activity depression and cytotoxic effects activation are the common mechanism of autoimmune complications in patients with the investigated pathology. The authors concluded about the pathophysiological background of pharmacological drugs using that improve CT nutrition in complex treatment of patients with AS.

Key words: *ankylosing spondyloarthritis, connective tissue, pathogenetic mechanisms, autoimmune dysfunction, comorbidity.*

Поступила 13.05.16

УДК 611.329+611.83+612.816

З.М. Ящишин, Л.М. Заяць, О.Д. Свистак, Н.Ю. Водославська, Ю.В. Федорченко

Івано-Франківський національний медичний університет

ВПЛИВ ПЕРЕВ'ЯЗКИ ЛІВОЇ ШЛУНКОВОЇ АРТЕРІЇ НА ЗМІНИ В СТРУКТУРІ М'ЯЗОВО-КИШКОВОГО НЕРВОВОГО СПЛЕТЕННЯ СТРАВОХОДУ

В експерименті на 18 дорослих котах з використанням імпрегнації азотнокислим сріблом та в результаті дослідження кровоносного русла ін'єкцією тонкотертих фарб паризької синьої і чорної туші вивчено морфофункціональні зміни в нейроногліокапілярних взаємовідношеннях м'язово-кишкового нервового сплетення стравоходу після перев'язки лівої шлункової артерії. Встановлено, що до 30-ї доби досліду спостерігаються виражені дегенеративно-дистрофічні зміни та порушення кровопостачання гангліїв МКНС в основному дистальному відділі стравоходу з проліферативною активністю нейроглії. Відновлення кровопостачання гангліїв МКНС наступає з 15-ї доби, а структурної організації МКНС – на 45-ту добу.

Ключові слова: *стравохід, м'язово-кишкове нервове сплетення (МКНС), мікроциркуляторне русло, нейрон, нейроглія.*

На сьогоднішній день достатньо вивчені взаємовідношення між нервовими клітинами і мікросудинами в межах центральної і периферичної нервової системи, проте приділено зовсім мало уваги дослідженню особливостей кровопостачання та іннервації інтрамуральних нервових сплетень стравоходу за умов патології. Не викликає сумнівів актуальність і обґрунтованість вивчення процесів, що відбуваються в інтрамуральних сплетеннях стравоходу при порушенні його кровопостачання.

Матеріал і методи. Дослідження виконано на 18 дорослих котах (Felis domestica) приблизно одного віку і маси в термін 1, 3, 7, 15, 30 та 45 діб після перев'язування лівої шлункової артерії. Були використані наступні методи: 1) ін'єкція кровоносного русла стравоходу тонкотертими фарбами (паризькою синьою та чорною тушшю), 2) імпрегнація азотнокислим сріблом нервових елементів за методом Більшовського–Грос, 3) поєднаний метод виявлення кровоносних судин і нервових елементів стравоходу, 4) морфометричний, варіаційний та кореляційний аналіз.

Результати та їх обговорення. На кінець 1-ї доби після перев'язування лівої шлункової артерії кровоносні судини м'язово-кишкового нервового сплетення звужуються на всьому протязі стравоходу. Артерії IV порядку, з яких починаються артеріоли нервових гангліїв, також зменшуються в діаметрі. Деяка частина артеріол не заповнюється ін'єкційною масою, тому в окремих ділянках нервових гангліїв утворюються малосудинні зони. Артеріоли стають спіралеподібними, часто на їх шляху ділянки звуження чергуються з ділянками розширення.

Найбільш виражені зміни в ці терміни досліду виявляються в дистальному відділі стравоходу, на що вказують морфометричні показники. Так, якщо в проксимальному і середньому відділах стравоходу вони в порівнянні з нормою практично не змінюються, то в дистальному площа поперечного перерізу судин зменшується в 2,56 раза, а ємкість кровоносного русла, яка припадає на один нейроцит, у 2,26 раза. Збільшується питома вага малих судин внаслідок зменшення відсотка великих. Такі зміни приводять до зменшення в порівнянні з нормою площі капіляронейроклітинних контактів в 1,36–2,23 раза.

На 3-тю добу експерименту зміни в кровоносному руслі гангліїв м'язово-кишкового нервового сплетіння поглиблюються. В артеріальній ланці відмічається значне звуження. Більша частина кровоносного русла заповнюється ін'єкційними масами недостатньо.

© З.М. Ящишин, Л.М. Заяць, О.Д. Свистак та ін, 2016

Особливо помітним є перекручення артеріальних судин, які подекуди одноразово закручуються і утворюють своєрідні «клубки». Артеріоли, які беруть від них початок, прекапіляри і капіляри також набувають вигляд перекручених. У дистальному відділі стравоходу площа поперечного перерізу судин зменшується в 2,18 раза, ємність кровоносного русла, що припадає на один нейроцит, – в 2,36 раза. В 1,56–2,34 раза залишається зниженою також площа капіляронейроцитних контактів. Зникають великі капіляри, а відсоток дрібних збільшується в 2,97 раза.

Через 7 діб після перев'язування лівої шлункової артерії спазм кровоносних судин дещо послаблюється, на що вказують показники морфометрії. В порівнянні з попереднім терміном вони знижуються, але ще відрізняються від норми. Так, площа поперечного перерізу є меншою в порівнянні з нормою в 1,51 раза, а ємність кровоносного русла, що припадає на один нейроцит, – в 1,4 раза. Показник капіляронейроклітинних контактів збільшується в порівнянні з попереднім терміном, проте залишається меншим, ніж у нормі.

На 15-ту добу досліду більшість артерій, що кровопостачають нервові ганглії, набувають звичайного вигляду, рівномірно заповнюються ін'єкційними масами. Малосудинні зони поступово заповнюються судинами і зменшуються в розмірах. Величини площі поперечного перерізу інтрагангліонарних капілярів і площі капіляронейроцитних контактів наближуються до норми.

На 30-ту–45-ту добу досліду кровоносне русло нервових гангліїв і тяжів м'язово-кишкового нервового сплетіння стравоходу набуває звичайного вигляду. Морфометричні показники, які характеризують стан кровоносного русла, практично не відрізняються від нормальних.

Зміни нейроногліального комплексу м'язово-кишкового нервового сплетіння стравоходу в проксимальному та середньому відділах впродовж всієї тривалості досліду незначні, мають реактивний характер. Відсутня проліферативна реакція нейроглії. Морфометричні показники, які характеризують стан нейронного та гліального компонентів гангліїв, практично не змінюються. Такі ж зміни спостерігаються і в дистальному відділі стравоходу в кінці 1-ї доби експерименту.

Через три доби нервові елементи м'язово-кишкового нервового сплетіння дистального відділу стравоходу зазнають різних за ступенем реактивно-дистрофічних змін. Морфометричні показники в цей період не змінюються. Через сім діб після оперативного втручання в нейронах гангліїв м'язово-кишкового нервового сплетіння дистального відділу стравоходу відбувається наростання дегенеративно-дистрофічних змін. Частина нейронів гине. Відмічається помірна проліферація нейроглії. На 15-ту добу досліду дегенеративно-дистрофічні зміни в гангліях м'язово-кишкового нервового сплетіння дистального відділу органа найбільш виражені. Спостерігаються ділянки, в яких зовсім відсутні нервові клітини. В цей термін площа ганглія, що припадає на 1 нейроцит, у порівнянні з нормою зменшується в 1,45 раза. Відбувається «перекалібрування» нейроцитів: зменшується кількість малих і великих, але збільшується кількість середніх. Навколо нейроцитів в 1,32–1,83 раза зростає кількість гліальних клітин. На 30-ту добу експерименту дегенеративно-дистрофічні зміни нервових елементів м'язово-кишкового нервового сплетіння дистального відділу стравоходу зменшуються. Переважна більшість нейроцитів набуває нормального вигляду. На 45-ту добу досліду гістологічна будова основної більшості нейроцитів практично не відрізняється від норми. Проте площа ганглія, яка припадає на один нейроцит, залишається і далі більшою за норму в 1,37 раза. Внаслідок кількісного зменшення малих і середніх нейронів у 1,23 раза зростає кількість великих нейронів. Кількість гліальних клітин навколо кожного з нейроцитів не відрізняється від норми.

Висновки

1. Перев'язування лівої шлункової артерії викликає виражені зміни в структурі і кровопостачанні гангліїв м'язово-кишкового нервового сплетіння в основному дистального відділу стравоходу, які проявляються з 2-ї по 30-ту добу. Це супроводжується вираженою проліферативною активністю нейроглії. При цьому кровопостачання гангліїв на всьому протязі стравоходу відновлюється до 15-ї доби, а структурна організація м'язово-кишкового нервового сплетіння – на 45-ту добу.

2. Оскільки ушкодження лівої шлункової артерії є причиною структурних змін в м'язово-кишковому нервовому сплетінні стра-

воходу та його мікроциркулятроного русла, рекомендується при виконанні високої резекції шлунка з перев'язуванням лівої шлункової артерії максимально зберігати гілочки, які прямують до дистального відділу стравоходу для запобігання дисфункції кардіального сфінктера.

Перспективи подальших досліджень. До теперішнього часу залишаються невідомими етіологія первинних порушень моторики стравоходу та, зокрема, дані про те, який фактор є первинним у хибному колі гастроезофагального рефлюксу. Розлади кровопостачання дистального відділу стравоходу вірогідно ведуть в перші два тижні до порушень функції кардіального сфінктера у зв'язку з дегенеративно-дистрофічними змінами в гангліях м'язово-кишкового нервового сплетіння. Питання залишається дискутабельним і потребує детальніших досліджень.

Література

1. *Волобуев Н.Н.* Избранные главы клинической эзофагологии / Н.Н. Волобуев. – Симферополь, 1996. – 36 с.

2. Стан секреторної та моторно-евакуаторної функції шлунка у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки і вибір методу лікування / О.М. Кіт, А.О. Боб, О.С. Вардинець, О.Л. Ковальчук // Шпитальна хірургія. – 1998. – № 1. – С. 42–46.

3. *Колесников Л.Л.* Анатомо-топографические исследования сфинктера пищеводно-желудочного перехода у человека / Л.Л. Колесников // Архив анатомии, гистологии, эмбриологии. – 1990. – Т. 98, № 3. – С. 76–84.

4. *Мельник Е.Г.* Интрамуральные кровоносные сосуды брюшной части пищевода и кардиальной части желудка в условиях экспериментальной гипертензии // Морфология (Киев). – 1990. – № 12. – С. 53–62.

5. *Козловский И.И.* К вопросу о нервах пищевода у млекопитающих животных: дис. … докт. мед. наук / И.И. Козловский. – С.-Пб., 1900. – 150 с.

6. *Зеляк В.Л.* Динамика перестройки кровеносного русла пищевода в эксперименте и патологии: автореф. дис. … канд. мед. наук / В.Л. Зеляк. – Симферополь, 1973. – 32 с.

7. *Курыгин А.А.* Ваготомия в хирургической гастроэнтерологии: легенды и действительность / А.А. Курыгин // Вестник хирургии. – 2006. – № 4. – С. 83–86.

8. *Мосійчук Л.М.* Роль гістамінергічної ланки регуляції в морфогенезі уражень стравоходу та шлунка при виразковій хворобі дванадцятипалої кишки, сполученій з гастроезофагальною рефлюксною хворобою / Л.М. Мосійчук // Проблеми військової охорони здоров'я: Зб. наук. праць Української військової медичної академії. – К., 2006. – Вип. 15. – С. 286–294.

9. *Дубровін О.Г.* Морфофункціональні зміни при стенозах стравоходу у дітей та основні принципи їх корекції / О.Г. Дубровін // Зб. наук. праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика. – К., 2001. – Вип. 10, кн. 1. – С. 14–21.

З.Н. Ящишин, Л.М. Заяц, О.Д. Свистак, Н.Ю. Водославская, Ю.В. Федорченко

ВЛИЯНИЕ ПЕРЕВЯЗКИ ЛЕВОЙ ЖЕЛУДОЧНОЙ АРТЕРИИ НА ИЗМЕНЕНИЯ В СТРУКТУРЕ МЫШЕЧНО-КИШЕЧНОГО НЕРВНОГО СПЛЕТЕНИЯ ПИЩЕВОДА

В эксперименте на 18 взрослых кошках с использованием импрегнации азотнокислым серебром и в результате исследования кровеносного русла инъекцией тонкотертых красок парижской синей и черной туши изучены морфофункциональные изменения в нейроглиокапилярных взаимоотношениях мышечно-кишечного нервного сплетения пищевода после перевязки левой желудочной артерии. Установлено, что до 30 суток опыта наблюдаются выраженные дегенеративно-дистрофические изменения и нарушения кровоснабжения ганглиев мышечно-кишечных нервных сплетений в основном дистальном отделе пищевода с пролиферативной активностью нейроглии. Восстановление кровоснабжения ганглиев мышечно-кишечных нервных сплетений наступает с 15-х суток, а структурной организации мышечно-кишечных нервных сплетений – на 45-е сутки.

Ключевые слова: *пищевод, мышечно-кишечное нервное сплетение, микроциркуляторное русло, нейрон, нейроглия.*

Z.M. Yaschyshyn, L.M. Zaiats, O.D. Svystak, N.Yu. Vodoslavska, Yu.V. Fedorchenko

EFFECT OF LIGATION OF THE LEFT GASTRIC ARTERY TO CHANGES IN THE STRUCTURE OF MUSCLE-INTESTINAL NERVE PLEXUS OF ESOPHAGUS

Completed the experiment with 18 adult cats. Used silver nitrate impregnation method Bilshovskij-Gros and research bloodstream by injection finely grated Paris blue and black mascara. Investigated morphological and functional changes in neuroglialcapillary interaction of musculointestinal nerve plexus after ligation of the left gastric artery. Found that 30 day experiment, there are marked degenerative changes and degenerative circulatory disorders ganglia MINPs mainly the distal esophagus with proliferative activity glia. Restoration of blood supply ganglia MINPs comes with 15 days, and the structural organization MINPs for 45 days.

Key words: *esophagus, musculointestinal nerve plexus (MINP), microcirculatory bloodstream, neuron, neuroglia.*

Поступила 10.03.16

75 РОКІВ З ДНЯ НАРОДЖЕННЯ МИКОЛИ ГРИГОРОВИЧА СЕРГІЄНКА (1941–1997)

У англійців є влучний вислів: людина створила сама себе. Це повністю стосується Сергієнка Миколи Григоровича.

Народився Микола Григорович 21 травня 1941 року в місті Мерефа Харківської області в робітничій сім'ї. Рівно через місяць розпочалася Велика Вітчизняна війна. Про дітей-ровесників війни говорять «діти війни». Хлопчик пережив з сім'єю фашистську окупацію, голод 1946–1947 років, та наслідки війни наздогнали його – у 9 років він залишився сиротою.

З молоду в нього проявилася така риса характеру – впертість при досягненні поставленої мети. Він ріс допитливим, цікавився радіотехнікою і космосом, багато читав на цю тему. Коли 4 жовтня 1957 р. в Радянському Союзі був запущений перший штучний супутник Землі, то всі брошури про космічні досягнення США спалив як непридатні. Написав листа в центр підготовки космонавтів з проханням зарахувати його кандидатом в космонавти, але одержав відповідь: дякуємо за пропозицію, але ми відбираємо кандидатами в космонавти тільки з військових льотчиків.

У 1959 р. закінчив з золотою медаллю Мереф'янську середню школу № 6. При проходженні медичної комісії як допризовника в Радянську Армію в нього виявили туберкульоз легень. Так знову нагадала про себе війна. Це зламало мрії та плани юнака. Та він не здався.

Пролікувавшись рік, Микола Григорович подає документи до Харківського медичного інституту. І тут повністю проявляється його основна риса характеру. На вступному іспиті з хімії екзаменатор, не слухаючи його уважно, ставить трійку. Микола Григорович, будучи не згодним з такою оцінкою його знань, заявляє екзаменатору: я не згоден, ставте мені або п'ятірку, або двійку. За зухвалість екзаменатор ставить йому двійку. Забравши документ з двійкою по хімії, пішов до проректора по навчальній роботі із заявою, що він не згоден з оцінкою по хімії і просить дозволити йому перездати екзамен комісії, що й було зроблено. Екзамен по хімії здав комісії з трьох чоловік у той же день на відмінно.

Перший курс закінчив на відмінно і всі роки навчання одержував підвищену стипендію. Навчаючись, підробляв на «швидкій допомозі». Після закінчення з відзнакою у 1965 р. лікувального факультету Харківського медичного інституту навчався в аспірантурі (1965–1968), працював асистентом (1968–1969) та доцентом (1969–1976) на кафедрі нормальної фізіології. У 1968 р. захистив кандидатську дисертацію на тему взаємозв'зку між розподілом норадреналіну та серотоніну в головному мозку і характером їхньої біоелектричної активності.

З 1970 по 1975 р. Микола Григорович працював консультантом з нейрофізіології та нейрохімії в Національному інституті неврології та нейрохірургії у м. Гавана (Республіка Куба). Знаком визнання вагомого внеску М.Г. Сергієнка у розвиток нейрохімії та нейрофізіології на Кубі було його обрання дійсним іноземним членом наукових товариств фізіологів і нейрохірургів Республіки Куба.

З 1976 по 1986 р. він очолював центральну науково-дослідну лабораторію, а з 1986 р. – кафедру біохімії Харківського медичного інституту (з 1994 р. – ХДМУ). З 1988 р. Микола Григорович виконував обов'язки проректора інституту з наукової роботи. У 1985 р. захистив докторську дисертацію на тему «Роль биогенных аминов в генезе судорожного процесса лимбического происхождения», а в 1987 р. одержав звання професора.

Який би за масштабами колектив М.Г. Сергієнко не очолював, він завжди вражав співробітників працьовитістю, ініціативністю, здатністю до обґрунтованого наукового передбачення. Як керівникові нового покоління йому була притаманна обізнаність з економічних питань. Враховуючи тенденції розвитку суспільства, він продовжував удосконалюватись у цьому напрямку. В останні роки життя Микола Григорович навчався на економічному факультеті Харківського Національного університету.

Колектив кафедри біологічної хімії у 1997 р.

М.Г. Сергієнко був обраний дійсним членом Української академії наук соціального прогресу, Академії наук технологічної кібернетики України, членом президії, академіком-секретарем Міжнародної академії комп'ютерних наук і систем, членом Нью-Йоркської академії наук. Він був членом правління Українського біохімічного товариства, членом об'єднання Наукової ради АН СРСР з проблеми «Физиология человека и животных», членом наукової ради Харківського відділення міжнародної неурядової організації «Всесвітня лабораторія наукової культури», очолював регіональну проблемну комісію, був головою спеціалізованої Ради із захисту дисертацій, членом ВАК України.

Науково-дослідна робота професора М.Г. Сергієнка була пов'язана з дослідженням біохімії нервової системи, а саме ролі медіаторних систем у формуванні рівня збудливості головного мозку, емоціональних станів та їх участі у розвитку реакцій стресу. Більше 60 його праць присвячені комплексному аналізу можливої ролі біогенних амінів у виникненні та розвитку судомного процесу. Значна серія робіт стосувалась вивчення ролі лімбічної системи мозку у генезі судомного синдрому. Отримані результати дали можливість автору розробити спосіб лікування епілепсії, в основу якого було покладено стимуляцію інтенсивності біосинтезу серотоніну в мозку хворих. Тривалий час Микола Іванович досліджував особливості гуморальних механізмів регуляції водно-електролітного балансу та остеогенезу у щурів з різним рівнем збудливості головного мозку. Результатом цих досліджень була розробка способу корекції сепаративного остеогенезу шляхом впливу на метаболізм нейромедіаторів. Протягом останніх 20 років М. Г. Сергієнко приділяв значну увагу вивченню взаємодії нейромедіаторів і гормонів зі специфічними рецепторами та нейрохімічного забезпечення емоціональної поведінки.

Під час досліду в лабораторії ЦНДЛ

Перу вченого належить понад 180 наукових праць. Він є автором численних раціоналізаторських пропозицій, 5 патентів на винахід, співавтором монографії «Биогенные моноамины

и возбудимость головного мозга». За цикл праць «Початкові та зворотні форми порушень мозкового кровообігу. Розробка і впровадження у практику нових методів профілактики та реабілітації в Україні» у 1993 р. М.Г. Сергієнку у складі авторського колективу було присуджено Державну премію України в галузі науки і техніки.

Більше 30 років життя М.Г. Сергієнко присвятив підготовці медичних кадрів. Велика ерудиція, оригінальність мислення привертали до його лекцій увагу студентів, наукових працівників університету. Микола Григорович був прекрасним лектором, любив студентів.

Велику увагу він приділяв підготовці наукових кадрів. Під його керівництвом підготовлено 5 докторів і 17 кандидатів наук. Серед них В.В. М'ясоєдов, І.В. Завгородній, О.А. Наконечна, Л.Д. Попова, В.Г. Гопкалов та ін. (готовили х как кандидатов наук) Микола Григорович був коректним, але вимогливим вчителем, вважав, що в науці повинні бути чесні, безкомпромісні і працьовиті люди.

Вимогливий до себе та підлеглих, скромний та енергійний керівник, Микола Григорович користувався заслуженим авторитетом серед професорсько-викладацького складу, наукових працівників, практичних лікарів, студентської молоді.

Помер М.Г. Сергієнко 26 вересня 1997 р. у місті Харкові. До останніх днів свого життя він жив справами кафедри, університету, справами своїх колег і учнів.

К 80-ЛЕТИЮ ШАФРАНА ЛЕОНИДА МОИСЕЕВИЧА

В феврале 2016 года исполнилось 80 лет ШАФРАНУ Леониду Моисеевичу, доктору медицинских наук, профессору, Заслуженному деятелю науки и техники Украины, Почетному работнику морского и речного флота Украины, первому заместителю директора ГП «Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта» Минздрава Украины (г. Одесса).

За 50 лет активной и разносторонней научной деятельности он внес существенный вклад в развитие морской медицины, медицины транспорта, промышленной, транспортной и биохимической токсикологии, гигиены и токсикологии полимерных материалов, в том числе в теорию и практику пожаробезопасности и токсикологии горения полимеров, проблему адаптации человека в экстремальных условиях производственной и окружающей среды, психофизиологию операторского труда.

Л.М. Шафран родился в г. Коростень Житомирской области в семье служащих. В 1954 г. окончил среднюю школу с медалью в г. Черновцы. Далее вся жизнь его связана с Одессой, где в 1954 г. поступил и в 1957 г. окончил с отличием Военно-морское медицинское училище. После увольнения в запас в 1959 г. поступил и в 1966 г. окончил лечебный факультет Одесского государственного медицинского института им. Н.И. Пирогова с отличием и одновременно биологический факультет Одесского государственного университета им. И.И. Мечникова с отличием.

С 1959 г. работал помощником эпидемиолога, врачом Бассейновой санэпидстанции Черноморско-Азовского водздравотдела. В июле 1965 г. организовал и возглавил Бассейновую токсикологическую лабораторию Черноморско-Азовского водздравотдела, которая вскоре стала научно-практическим центром медицины водного транспорта в Южном, а затем и других морских и речных бассейнах страны. Это определялось бурным развитием отечественного морского флота и судостроения. За короткое время штат лаборатории вырос с 4-х до 104-х сотрудников, которые выполняли исследования в интересах министерств Морского флота, судостроительной промышленности, общего и среднего машиностроения. Лаборатория была оснащена современным оборудованием и аппаратурой, вычислительной техникой, имела виварий и комплекс затравочных камер. Тесные творческие связи у коллектива лаборатории сложились с Центральными НИИ морского флота и технологии судостроения, НПО «Прометей», «Алмаз», «Рубин», «Энергия», Черноморским и Латвийским морскими пароходствами, судостроительными и судоремонтными предприятиями во всех морских бассейнах страны. Наряду с большим объемом химико-аналитических и экспериментальных исследований, проводимых в лаборатории, сотрудники выполняли их непосредственно на судах в длительных морских рейсах, участвовали в производственных испытаниях на береговых объектах и в приемке судов в эксплуатацию. Сам Л.М. Шафран совершил в 1964–1992 гг. десятки морских

рейсов в качестве судового врача и врача-исследователя продолжительностью до 9 месяцев, в том числе кругосветное плавание на т/х «Котовский». Результаты исследований легли в основу ряда положений и медицинского приложения к Международному кодексу морской перевозки опасных грузов (IMDG Code), отечественных «Правил морской перевозки опасных грузов» трех изданий – 1968, 1977 и 1990 гг., Санитарных правил для морских, речных судов и портов СССР, обоснования максимально допустимых сроков непрерывного плавания, внедрения новых режимов труда и отдыха плавсостава, эксплуатации судов сокращенными экипажами, разработки системы профессионального психофизиологического отбора моряков, профилактики нейротоксикозов у членов экипажей четырех поколений судов-газовозов и химовозов, системы гигиенической регламентации полимеров и лакокрасочных материалов судостроительного, транспортного назначения, для надводных, подводных и космических объектов, в том числе принципов создания композиций с заданными гигиеническими свойствами.

Все эти разработки, выполняемые в тесном творческом содружестве и с помощью ученых Киевского НИИ гигиены труда и профзаболеваний, ВНИИГИНТОКСа, НИИ им. А.Н. Марзеева, НИИГВТ, ВНИИЖГа, Военно-медицинской академии (г. Санкт-Петербург), Института медико-биологических проблем, медицинскими институтами Одессы, Киева, Львова, Москвы, Риги, Ростова на Дону и др., получили высокую оценку у нас в стране и за рубежом.

В 1978 г. в Одессе был открыт Филиал НИИ гигиены водного транспорта (Москва), а в 1988 г. – Всесоюзного НИИ гигиены водного транспорта Минздрава СССР (с 1992 г. – Украинский НИИ медицины транспорта Минздрава Украины). С этими учреждениями связана вся последующая научная деятельность Л.М. Шафрана как заведующего отделом, заместителя директора по научной работе и первого заместителя директора института. Установленные в то время международные научные связи с учеными более 20 стран мира частично поддерживаются по настоящее время.

Л.М. Шафран является автором более 600 научных работ, в том числе 18 монографий, руководств и справочников, около 30 авторских свидетельств и патентов. В 1968 г. он защитил кандидатскую, в 1982 г. – докторскую диссертацию, в 1985 г. ему присвоено звание профессора, а в 2005 г. – Заслуженного деятеля науки и техники Украины. Им подготовлено более 20 кандидатов и 7 докторов наук. Он ведет активную научную общественную деятельность, являясь членом правлений Украинских научных обществ гигиенистов, токсикологов, председателем ассоциации микроэлементологов Украины, членом экспертного совета ДАК МОН Украины, членом специализированного совета при Институте медицины труда НАМН Украины, председателем комиссии по гигиене и токсикологии полимерных материалов Комитета по вопросам гигиенического регламентирования Минздрава Украины. Он являлся экспертом Международной морской организации при ООН (ИМО), членом Консультативного совета ВОЗ по охране здоровья моряков, был приглашенным профессором в Болгарии, Германии, Казахстане, России, является действительным членом ряда общественных Международных академий, почетным профессором Всероссийского НИИ железнодорожной гигиены, был принят в члены Международной ассоциации морских врачей, Американского химического общества, Российского общества медицинской элементологии.

За плодотворную научную деятельность Л.М. Шафран награжден орденом «Знак Почета» и медалями СССР, 5 медалями ВДНХ СССР, медалью им. М.В. Ломоносова (МАНЭБ), медалью им. Бернарда Нохта Института морской медицины и тропических болезней в Гамбурге, Почетным дипломом Института морской медицины в Гданьске, многими грамотами.

Свое 80-летие Л.М. Шафран встречает в активной форме, полон научных планов, творческих идей и начинаний, участвует в подготовке научных кадров высшей квалификации.