

УДК 616.346.2 – 089:616.381 – 002 – 074 – 053.2/.67

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ АППЕНДИКУЛЯРНОМ ПЕРИТОНИТЕ У ДЕТЕЙ

Дегтярь В. А., Бондарюк Л. Н.

Резюме. Представлены результаты исследования уровня прокальцитонина в плазме крови в послеоперационном периоде у 72 больных с аппендикулярным перитонитом возрастом от 1 до 18 лет. Выявлена прямая зависимость между повышением уровня прокальцитонина в плазме крови и частотой формирования внутрибрюшных послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: дети, аппендикулярный перитонит, прокальцитонин, послеоперационные осложнения.

УДК 616.346.2 – 089:616.381 – 002 – 074 – 053.2/.67

ПРОГНОЗУВАННЯ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ ПРИ АПЕНДИКУЛЯРНОМУ ПЕРИТОНІТІ У ДІТЕЙ

Дегтярь В. А., Бондарюк Л. М.

Резюме. Надані результати дослідження рівня прокальцитоніна в плазмі крові в післяопераційному періоді у 72 хворих з апендикулярним перитонітом віком від 1 до 18 років. Виявлена пряма залежність між підвищенням рівня прокальцитоніна в плазмі крові та частотою формування внутрішньоочеревних післяопераційних ускладнень.

Ключові слова: діти, апендикулярний перитоніт, прокальцитонін, післяопераційні ускладнення.

UDC 616.346.2 – 089:616.381 – 002 – 074 – 053.2/.67

FORECASTING POSTOPERATIVE COMPLICATIONS in CHILDREN with APPENDICULAR PERITONITIS

Degtyar' V.A., Bondaryuk L. M.

Summary. We measured procalcitonin level in 72 patients with appendikular peritonitis aged 1 to 18 years. We finded direct correlation between high prokal'citonin plasma level and frequency of intra — abdominal complications.

Key words: children, appendikulyarnyy peritonitis, prokal'citonin, posleoperacionnyye complications.

Стаття надійшла 8.07.2010 р.

УДК 57.052; 616-009.7

В. О. Дроздов, О. Л. Лянна

РОЛЬ α_2 -МАКРОГЛОБУЛІНУ У ПАТОГЕНЕЗІ МІГРЕНІ

Дніпропетровська державна медична академія (м. Дніпропетровськ)

Робота виконана в рамках теми «Виявлення взаємовідносин безумовно-рефлекторної активності та функціонування індивідуальних тимчасових нервових реакцій у тварин», номер держ.реєстрації 0110U00089.

Вступ. Плазма крові людини вміщує принаймні дев'ять інгібіторів протеїназ. Ці інгібітори складають 10 % ваги всіх плазматичних білків та захищають організм від неконтрольованого протеолізу як ендогенними так і екзогенними протеїназами [8]. α_2 -Макроглобулін (α_2 М) плазми крові людини є найбільш незвичним плазматичним інгібітором протеїназ. Він представляє собою 725 000 Да глікопротеїн, що складається з чотирьох ідентичних субодиниць, молекулярна

маса яких становить приблизно 185 000 Да кожної. Цей глікопротеїн відрізняється від інших плазматичних інгібіторів способом інгібування та діапазоном специфічності. Відомо, що α_2 -макроглобулін пригнічує активність ендопептидаз усіх класів (серинових, аспартільних, цистеїнових та металопротеїназ). Інгібування відбувається через унікальний «пастковий механізм», при якому захоплення у пастку ініціюється протеолітичним розщепленням близько центру однієї з чотирьох субодиниць, у ділянці відомій під назвою «зона приманки». За цим розщепленням, інгібітор зазнає конформаційних змін, за яких атакуюча ендопептидаза потрапляє в пастку у структурі інгібітору. Таке інгібування не залучає безпосередньо активний

центр протеїнази, оскільки ендopeптидази, що потрапили у пастку молекули інгібітору, все ще здатні проявляти протеолітичну активність, яка може бути пригнічена низькомолекулярними інгібіторами [5]. Відомо, що зміни концентрації α_2 -макроглобуліну використовують у клініці в якості маркерів патологічних станів, зокрема панкреатитів [10], опікових хвороб [2], злоякісних новоутворень [3] тощо. Недостатньо з'ясованою залишається участь даного глікопротеїну при неврологічних захворюваннях. Одним із поширених та суперечливих за механізми виникнення неврологічних патологічних станів є мігрень [16]. На сьогодні відомо, що мігрень — це хронічне захворювання, яке характеризується приступами односторонньої пульсуючої головної болі, що повторюються, має пароксизмальний перебіг та відносно сприятливий прогноз, але суттєво порушує якість життя пацієнта [9]. Незважаючи на те, що мігрень є поширеним та добре вивченим захворюванням, його діагностика є крайне низькою.

Метою даною роботи було дослідження концентрації α_2 -макроглобуліну у сироватці крові хворих, що страждають на мігрень, з'ясування ролі даного глікопротеїну у розвитку зазначеного неврологічного захворювання та можливості використання його в якості діагностичного маркера.

Об'єкт і методи дослідження. Об'єктом дослідження була сироватка крові хворих (віком 35–70 років), які страждають на мігрень ($n=17$). Контрольну групу склали показники концентрації α_2 -макроглобуліну у сироватці крові донорів ($n=30$). Визначення концентрації α_2 -макроглобуліну проводили за методом, який базується на здатності даного білка утворювати з трипсином комплекс, нечутливий до дії інгібітору з бобів сої, та наступним гідролізом цим комплексом субстрату N, α -бензоїл-D,L-аргінин-p-нітроаніліду (FluKa, Switzerland). Кількісне вимірювання вивільненого при гідролізі p-нітроаніліну проводили спектрофотометрично при довжині хвилі 383 нм [1]. Визначення загального білка в пробах проводили за методом Бредфорд [6]. Статистичну обробку результатів виконували з використанням комп'ютерної програми Excel згідно до *t*-критерію Ст'юдента.

Результати досліджень та їх обговорення. Сучасні уявлення про патофізіологічні механізми розвитку мігрені складаються з даних, отриманих з експериментальних моделей на тваринах [11,12]. Одним із таких механізмів вважається нейрогенне запалення (НЗ) [16]. Вперше можливий зв'язок між НЗ та мігренью зазначив Dalessio, стверджуючи, що мігрень виникає внаслідок вазоди-

латації, викликаній реакціями локального запалення [7]. Moskowitz розширив уявлення про походження мігрені, припустивши що механізм виникнення мігренового болю пов'язаний з, індукованого деполаризацією, вивільненням субстанції P та інших нейропептидів з кінцівок трійничкового нерву; вважається, що дані нейропептиди збільшують проникність судин та ділатують церебральні кров'яні судини [15]. Peroutka вказує на те, що НЗ складається з двох незалежних фізіологічних компонентів (рис.1): екстравазіції судинних білків (ППС) та нейрогенної вазодилатації (НВ). Зазначено, що вивільнення нейропептидів з нейронів трійничкового нерву може як стимулюватись, так і пригнічуватись певними фармакологічними агентами. Як ендотелій, так і судинні гладенькі м'язи диференційно залучені до нейрогенного запалення. Якщо судинні гладенькі м'язи безпосередньо приймають участь у нейрогенній вазодилатації, то ендотелій здатний сприяти вазодилатації через вивільнення плазматичного алгогену — оксиду нітрогену (рис.1) [16].

Відомо, що α_2M локалізований

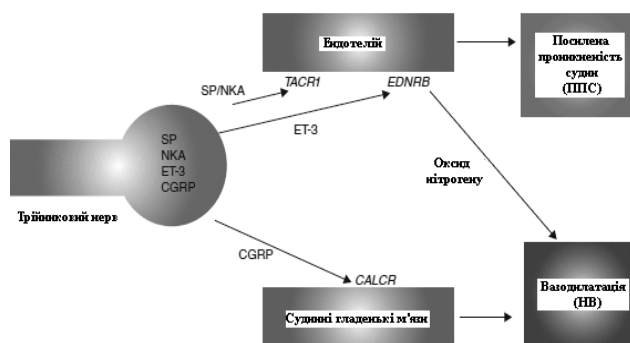


Рис. 1. Молекулярні механізми нейрогенного запалення. Нейрогенне запалення складається з двох фізіологічних гілок: екстравазіції судинних білків (ППС) та нейрогенної вазодилатації (НВ). (SP – субстанція P; NKA – нейрокінін А; ET-3 – ендотелін-3; CGRP – пептид, споріднений з геном, що контролює кальцитонін; TACR1 – рецептор тахікініну 1; EDNRB – рецептор ендотеліну типу В; CALCR – рецептор кальцитоніну)

на ендотеліальній поверхні кровоносних судин людини [4]. Згідно з результатами наших досліджень, концентрація α_2 -макроглобуліну у сироватці крові пацієнтів, які страждають на мігрень, виявлена вищою у 1,85 рази у порівнянні з контрольними показниками (рис.2). Таке підвищення вмісту α_2M може свідчити про те, що при мігренозних нападах ендотелій судинних клітин залучається до активації інгібіторного потенціалу клітини. За даними Kim в експериментальній моделі мігрені на тваринах показано зростан-

ня активності металоматриксних протеїназ (зокрема, матриксної металопротеїнази-9) [13]. Дані ферменти є родиною ендопептидаз, здатних до ензиматичного перетравлювання субендотеліальної базальної мембрани. Тож активація інгібіторів сироватки крові є доцільною та необхідною відповідною реакцією ендотеліальних клітин на підвищену активність протеїназ при мігрени.

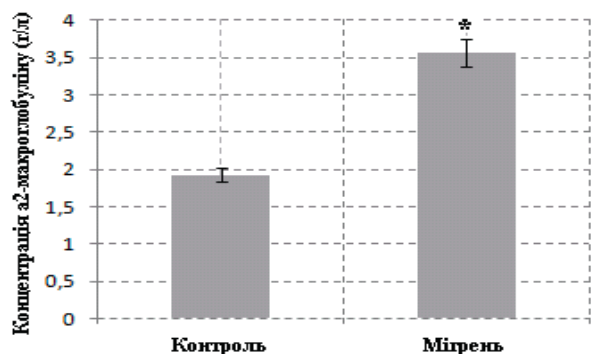


Рис.2. Концентрація α_2 -макроглобуліну у сироватці крові хворих, що страждають на мігрень ($M \pm m$, $n=17$).

Примітка: * $p < 0,05$ відносно контрольного показника.

Цікаво відмітити, що для макрофагів між концентрацією плазматичного α_2M та рівнем оксиду нітрогену існує тісний зв'язок, оскільки показано, що α_2M проявляє модулюючий вплив на синтез оксиду нітрогену макрофагами та здатний впливати на функції клітин без потрапляння в середину клітини та зв'язування зі специфічними рецепторами плазматичної мембрани [14]. В експериментах *in vivo* показано, що α_2M здатний регулювати рівень індуцибельної синтази оксиду нітрогену завдяки здатності даного глікопротеїну зв'язуватись з факторами росту, що секретуються макрофагами [14]. Для макрофагіальних клітин підвищена концентрація α_2M розглядається як модулятор вивільнення медіаторів запалення.

Таким чином, можна припустити, що α_2M може бути компонентом важливого ендотеліального аутокринного регуляторного механізму контролю продукції клітинного оксиду нітрогену за умов дії мігренозних патофізіологічних факторів та, як наслідок, бути одним із модулятором виникнення нейрогенної вазодилатації.

Висновок. Отримані результати свідчать про залучення α_2 -макроглобуліну до каскаду реакцій патогенезу мігрени. Оскільки даний глікопротеїн інгібує протеїназозалежні реакції, які приймають участь в імунологічних

процесах, його можна розглядати як важливий компонент імунної системи організму. Подальше розуміння ролі α_2 -макроглобуліну на більш глибокому клітинному рівні може сприяти розробці діагностичних засобів і терапевтичних заходів лікування мігрени та покращення життя хворого.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження будуть спрямовані на пошук механізмів, що призводять до порушення протеїназно-антипротеїназного балансу крові за умов нейрогенного запалення.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Веремеенко К.Н. Протеолиз в норме и при патологии/К.Н. Веремеенко, О.П. Голобородько, А.И. Кизим. — Киев: Здоровье, 1988. — 200 с.
2. Кривенцев Ю.А. Изучение уровня альфа2-макроглобулина человека у больных с ожоговой болезнью и аутоиммунными заболеваниями/Ю.А. Кривенцев, Д.М. Никулина, А.В. Самсонов//Комбустиология. — 2002. — № 12–13. — С. 16 — 20.
3. Петросян А.М. Изменения протеиназингибиторной системы у больных раком желудка/А.М. Петросян, В.З. Харченко//Онкология. — 2007. — Т.9. — С. 303 — 306.
4. Becher C. α_2 -Macroglobulin on human vascular endothelium/C. Becher, P. Harpel//J.Exp.Med. — 1976. — Vol.144. — P. 1 — 9.
5. Borth W. Alpha 2-macroglobulin, a multifunctional binding protein with targeting characteristics/W. Borth//The FASEB J. — 1992. — Vol.6. — P. 3345 — 3353.
6. Bradford M.M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding/M.M. Bradford//Analytical Biochemistry. — 1976. — Vol.72. — P. 248 — 254.
7. Dalessio D.J. Vascular permeability and vasoactive substances: Their relationship to migraine/D.J. Dalessio//Adv. Neurol. — 1974. — Vol.4. — P. 395 — 401.
8. Dickinson D.P. Cysteine peptidases of mammals: their biological roles and potential effects in the oral cavity and other tissues in health and disease/D.P. Dickinson//Crit.Rev.Oral Biol.Med. — 2002. — Vol.13. — P. 238 — 275.
9. Ducros A. Emergency Treatment of Migraine/A. Ducros//Cephalalgia. — 2008. — Vol.28. — P. 9 — 13.
10. Frossard E.-L. New Serum Markers for the Detection of Severe Acute Pancreatitis in Humans/E.-L. Frossard, A. Hadengue, C. Pastor//Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2001. — Vol.164. — P. 162 — 170.
11. Gruber H-J. Increased nitric oxide stress is associated with migraine/H-J. Gruber, C. Bernecker, A. Lechner//Cephalalgia. — 2009. — Vol. 30. — P. 486 — 492.
12. Gudmundsson L. C-Reactive Protein in Migraine Sufferers Similar to That of Non-Migraineurs: The Reykjavik Study/L. Gudmundsson, T. Aspelund, A. Scher//Cephalalgia. — 2009. — Vol.29, № 12. — P. 1301 — 1310.
13. Kim G-M. Differential Effects of Corticosteroids on The Expression of Cyclooxygenase-2, Tumour Necrosis Factor-Alpha and Matrix Metalloproteinase-9 in An Animal Model of Migraine/G-M. Kim, K-S. Jin, C-S. Chung//Cephalalgia. — 2008. — Vol.28. — P. 1179 — 1187.
14. Lysiak J. α_2 -Macroglobulin Functions as a Cytokine Carrier to Induce Nitric Oxide Synthesis and Cause Nitric Oxide-dependent Cytotoxicity in the RAW 264.7 Macrophage Cell Line/J. Lysiak, I. Hussaini, D. Webb//J.Biol.Chem. — 1995. — Vol.270. — P. 21919 — 21927.
15. Moskowitz M.A. The neurobiology of vascular head pain/M.A. Moskowitz//Ann. Neurol. — 1984. — Vol.2. — P. 157 — 168.
16. Peroutka S. Neurogenic inflammation and migraine: implications for therapeutics/S. Peroutka//Molecular Interventions. — 2005. — Vol.5. — P. 304 — 311.

УДК 57.052; 616-009.7

РОЛЬ α_2 -МАКРОГЛОБУЛИНА В ПАТОГЕНЕЗЕ МИГРЕНИ

Дроздов В. А., Лянная О. Л.

Резюме. Исследована концентрация антипротеиназного белка крови α_2 -макроглобулина (α_2 М) в сыворотке крови больных, страдающих мигренью. Показано, что концентрация данного гликопротеина в 1,85 раз превышает контрольный показатель. Предположено, что повышенная концентрация α_2 М является ответной реакцией организма на увеличенную активность протеиназ, а данный гликопротеин может быть вовлеченным в процессы высвобождения медиаторов воспаления, в частности оксида азота, содействуя, тем самым, вероятности развития вазодилатации и возникновения мигрени.

Ключовые слова: мигрень, α_2 -макроглобулин, нейрогенное воспаление, ингибитор протеиназ.

УДК 57.052; 616-009.7

РОЛЬ α_2 -МАКРОГЛОБУЛІНУ В ПАТОГЕНЕЗІ МІГРЕНІ

Дроздов В. О., Лянна О. Л.

Резюме. Досліджена концентрація антипротеїназного білка крові α_2 -макроглобуліну (α_2 М) у сироватці крові хворих, які страждають на мігрень. Показано, що концентрація даного глікопротеїну у 1,85 разів перевищує контрольний показник. Припущено, що підвищена концентрація α_2 М є відповідною реакцією організму на збільшену активність протеїназ, а даний глікопротеїн може бути залученим до процесів вивільнення медіаторів запалення, зокрема оксиду азоту, сприяючи, таким чином, ймовірності розвитку вазодилатації та виникнення мігрені.

Ключові слова: мігрень, α_2 -макроглобулін, нейрогенне запалення, інгібітор протеїназ.

УДК 57.052; 616-009.7

α_2 -MACROGLOBULIN ROLE in MIGRAINE PATHOGENESIS

Drozdov V. O., Lyanna O. L.

Summary. The concentration of antiprotease blood protein — α_2 -macroglobulin (α_2 М) in blood serum of patients suffering with migraine was researched. It was shown that the concentration of the glycoprotein have been 1.85 times higher in comparison with control. It was suggested that the increased content of α_2 М has been the response reaction of organism on up-regulated protease activity, and the glycoprotein could be involved in the processes of inflammation mediators, particularly oxide nitrogen, releasing, and it favored in this way to possibility of vasodilation development and migraine appearance.

Key words: migraine, α_2 -macroglobulin, neurogenic inflammation, protease inhibitor.

Стаття надійшла 27.08.2010 р.