

ШЛЯХИ ЗАГИБЕЛІ ІМУНОКОМПЕТЕНТНИХ ТА ФОЛІКУЛЯРНИХ КЛІТИН У МИШЕЙ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ІМУННИМ УРАЖЕННЯМ ЯЄЧНИКА ПРИ ДІЇ ІНГІБИТОРУ ПОЛІ (АДФ-РИБОЗА) ПОЛІМЕРАЗИ АМІНОБЕНЗАМІДУ

©І.М. Алексеева, Т.М. Бризгіна, В.С. Сухіна, Т.Ю. Вознесенська, Н.Г. Грушка, Н.В. Макогон

Інститут фізіології імені О.О. Богомольця НАН України, Київ

Загибель клітин являє собою один з фундаментальних механізмів підтримання клітинного гомеостазу органів і їх функціонування. Вона здійснюється за декількома шляхами і є ретельно регульованим та програмованим процесом. Нині некроз, а не тільки апоптоз, також розглядають як програмовану загибель клітин, направлену на швидкий та потужний розвиток імунної реакції і запалення за екстремальних умов, які загрожують існуванню організму. Апоптоз завершується розпадом клітин на апоптотичні тільця без втрати цілості плазматичної мембрани з подальшим їх фагоцитозом і не призводить до запалення. Однак за певних умов клітини на різних стадіях апоптозу втрачають цілість плазматичної мембрани – виникає вторинний постапоптотичний некроз, який вважають важливим механізмом розвитку імунного запалення внаслідок апоптозу. Однією з причин виникнення первинного і вторинного некрозу є виснаження енергетичних ресурсів клітини, які необхідні для підтримання цілості плазматичної мембрани до завершення апоптозу. В репарації ДНК і функціонуванні генома бере участь фермент полі(АДФ-рибоза)-полімераза (ПАРП). Але його надмірна активація може призводити до негативних наслідків, зокрема виснаження енергетичних ресурсів клітин та їх некрозу, що, у свою чергу, спричиняє посилення запалення. Метою даного дослідження було вивчити дію інгібітору ПАРП 3-амінобензаміду (3-АБА) на шляхи клітинної загибелі імуннокомпетентних клітин (ІКК) і фолікулярних клітин за умов експериментальної імунної патології яєчників у мишей. Ушкодження яєчників викликали імунізацією мишей лінії СВА екстрактом алогенного яєчника, апоптоз і некроз визначали методом прижиттєвого подвійного забарвлення барвниками Хехст 33342 та про-

підіум йодид. При культивуванні виділених кумулюсно-ооцитарних клітинних комплексів визначали кількість ооцитів на стадії метафази I – розчинення зародкового пухирця та на стадії метафази II – формування першого полярного тільця. За умов імунного ураження яєчників встановлено пригнічення мейотичного дозрівання ооцитів, посилення апоптозу та некрозу фолікулярних клітин, клітин тимуса, лімфовузлів, селезінки і розвиток запалення за даними лейкограми крові. Введення 3-АБА мишам на фоні імунізації мало виражений протективний ефект на оогенез. Виявлено також зменшення загибелі фолікулярних клітин та ІКК, переважно за некротичним шляхом, що приводило до підвищення кількості живих клітин. Коefіцієнт апоптоз/некроз фолікулярних клітин збільшувався з $3,4 \pm 0,2$ за умов самої імунізації до $6,1 \pm 2,3$ ($P < 0,01$) при дії 3-АБА. Встановлено тісний негативний кореляційний зв'язок між рівнем некрозу фолікулярних клітин і кількістю ооцитів на стадії метафази I. Введення 3-АБА знижувало підвищений за умов імунізації відсоток вториннонекротичних ІКК (з конденсованими або фрагментованими ядрами і ушкодженою плазматичною мембраною). Саме це зменшення первинного і вторинного некрозу як фолікулярних клітин, так і ІКК, які в значній кількості інфільтрують яєчник при імунному запаленні, є, ймовірно, одним з важливих механізмів протективної дії даного блокатора ПАРП. Отримані дані свідчать, що блокатор ПАРП 3-АБА є потужним модулятором некротичної клітинної загибелі і позитивно впливає на оогенез, порушений внаслідок імунного запалення яєчників.

Робота виконана за підтримки програми НАН України "Новітні медико-біологічні проблеми та навколишнє середовище людини".

МЕТАБОЛІЗМ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ НА АЛЕРГОДЕРМАТОЗИ ІЗ ЦИТОМЕГАЛІЄЮ

©О.В. Бакалець

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Алергічний запальний процес шкіри завжди перебігає з порушенням її мікроциркуляції, що призводить до деструкції сполучної тканини. Дистрофія і наступна загибель колагеносинтезуючих клітин ведуть до зниження концентрації оксипроліну (ОП) в ішемізованій тканині. Продукти розпаду колагену, в першу чергу ОП, резорбуються в кровотік. Рівень ОП залежить від ступеня вираження патологічного процесу. Підвищення його вмісту в плазмі свідчить про акти-

вацію обміну колагену (в період клінічного видужання він має тенденцію до нормалізації). Крім того, згідно з сучасними даними, практично всі варіанти запалення при цитомегаловірусній інфекції (ЦМВІ) перебігають з ураженням стромальних структур. Тому стан основної речовини та волокнистих структур сполучної тканини використовується як критерій оцінки ступеня активності патологічного процесу.

Метою нашої роботи було вивчити динаміку рівня

ОП у хворих на алергодерматози (АД) із супутньою ЦМВІ. Активність оксипроліну в сироватці крові визначали колориметрично за методикою Bergman та Loxley в модифікації М.А. Осадчук. Обстежено 114 хворих з АД віком 18-61 років, серед яких було 24 чоловіки і 90 жінок. 80 осіб мали хронічну рецидивну алергічну кропив'янку, 34 – інші хронічні алергодерматози. Тривалість захворювання коливалась від 1 міс. до 10 років – $(28,9 \pm 6,5)$ міс. Оскільки зміни показників, що вивчались, були ідентичними у всіх хворих, їх об'єднали в одну групу. Контрольною групою були 20 донорів крові. Встановлено, що незалежно від наявності ЦМВІ рівень ОП значно зростає (у 1,6 раза серед інфікованих та у 1,8 раза у неінфікованих порівняно із здоровими), але у серонегативних він був на 14,7 % вище ($p \leq 0,05$). Крім того, у серопозитивних пацієнтів відмічалась стійка тенденція до зростання концентрації оксипроліну залежно від виявлених специфічних до ЦМВ антитіл: найнижчою вона була в осіб з анти-ЦМВ Ig M – на 18,9 % ($p < 0,05$) менше, ніж у хворих з анти-ЦМВ Ig M та Ig G, та на 29,5 % ($p < 0,05$) менше порівняно з тими, в кого виявлено лише Ig G до ЦМВ. На вміст ОП незалежно від інфікування ЦМВ має вплив тривалість хвороби (максимальні показники при тривалості АД понад 6 років в обох групах). Використання системних ГКС посилювало деструктивні процеси в сполучній тканині, тоді як топічні стероїди не мали такого впливу. Стать хворих суттєво не впливала на рівень ОП в крові, хоча, слід зауважити, у серонегативних до ЦМВ хворих (й жінок – на 16,2 %, $p < 0,05$; й чоловіків – на 15,4 %, $p < 0,05$) він був суттєво вищим, ніж у серопозитивних. Тяжкість перебігу АД впливала на концентрацію ОП лише у неінфікованих ЦМВ хворих, що свідчить про активацію процесів обміну колагену в даній групі хворих. У хворих з ЦМВІ такого зв'язку не виявлено, можливо, це пояснюється тим, що патологічний процес обумовлюється не тільки місцевими дегенеративними змінами колагенових волокон сполучної тканини, а й супутньою ЦМВ-інфекцією. Прове-

дення базового антиалергічного лікування, яке провадилося антигістамінним препаратом II покоління [лоратадин по 10 мг на добу], за потребою – у поєднанні з препаратами I покоління або стабілізатором мембран алергоцитів і топічних ГКС, у хворих без супутньої вірусної патології веде до зменшення деструкції колагенових волокон сполучної тканини, про що свідчить зниження рівня загального ОП на 43,3 % ($p < 0,001$). В той же час, в інфікованих ЦМВ хворих на тлі цієї терапії не відбувається хоча б мінімальне зменшення його концентрації. При використанні комплексного лікування, яке включає в себе стандартні антиалергічні засоби разом із противірусним препаратом "Ацикловір" (по 200 мг 5 разів на добу курсом 10-12 днів) та імуномодулятором "Гропринозин" (з розрахунку 50 мг/кг/добу 30 днів поспіль) в інфікованих ЦМВ хворих веде до зменшення концентрації ОП на 25,6 % ($p < 0,05$). Менший темп нормалізації показника порівняно з серонегативними до ЦМВ хворими за умов антиалергічної терапії може бути обумовлений тим, що ЦМВ для власної репродукції використовує метаболічний апарат клітини-господаря і нерідко є резистентним до противірусних препаратів, внаслідок чого його лікування є тривалим, часто пов'язане з персистенцією вірусу, який здатний індукувати та підтримувати алергічний процес. Крім того, ефективність комплексної терапії доводиться стійкою ремісією у 63,3 % пролікованих хворих, у решти зменшувалася інтенсивність ураження шкіри на 25-50 % (за індексом SCORAD), тривалості загострень – на 25-30 %, частоти рецидивів – на 45-50 %. На 20-25 % скорочувалися строки лікування та тимчасової непрацездатності. Отже, підтверджується участь деструкції колагенових волокон у патогенезі АД та вплив ЦМВ на цей процес. А низька ефективність лише протиалергічного лікування в інфікованих ЦМВ хворих обґрунтовує доцільність використання комплексної терапії, яка включає імуномотропний та противірусний препарати разом із стандартною терапією.

ВПЛИВ БІОАКТИВНОЇ ВОДИ НАФТУСЯ НА АТЕРОГЕННІСТЬ ПЛАЗМИ ТА ЙОГО МЕТАБОЛІЧНИЙ І НЕЙРОЕНДОКРИННИЙ СУПРОВОДИ У ЩУРІВ

©Л.Г. Барияк, Б.Я. Гучко

Інститут фізіології імені О.О. Богомольця НАН України, Трускавець

Дані про вплив бальнеотерапії на курорті Трускавець на атерогенність плазми суперечливі і неоднозначні, тому дослідження в цьому руслі залишаються актуальними. Експеримент поставлено на 29 щурасамках масою 200-250 г. Напоювання водою з-під крана (контроль) та водою Нафтуса св. 21-Н (дослід) проводили двічі щоденно по 15 мл/кг (з інтервалом 5 год) впродовж 5 днів. З'ясовано, що у 59 % щурів вживання Нафтусі значуще не впливає на холестеринний коефіцієнт атерогенності Клімова (КАК), тоді як у 41 % КАК підвищується на 27 ± 63 %. Проатероген-

ний ефект зумовлений підвищенням рівня холестерину (ХС) в складі не α -ліпопротеїдів (ЛП) значно більшою мірою, ніж в складі α -ЛП. Це супроводжується підвищенням рівня загальних ліпідів. Квазінульовий ефект на атерогенність є наслідком одночасного зниження вмісту холестерину в ЛП різних щільностей, що асоціюється з тенденцією до зниження рівня загальних ліпідів. Кореляційний аналіз виявив, окрім дуже сильного зв'язку КАК з ХС не α -ЛП ($r=0,98$), значні зв'язки з ХС α -ЛП ($r=0,54$) і ліпідемією ($r=0,70$). Дослідження супутніх змін показників ліпопероксидації вия-