

УДК: 616.12-008.331-1:612.141-085

О.В. МорозоваЗапорізький державний медичний
університет**ДИНАМІКА КОАГУЛЯЦІЙНОЇ ТА
ФІБРИНОЛІТИЧНОЇ ЛАНОК СИСТЕМИ
ГЕМОСТАЗУ І ФІБРИНОЛІЗУ В ХВОРИХ
НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ В ПРОЦЕСІ
ЛІКУВАННЯ ПЕРИНДОПРИЛОМ І
БІСОПРОЛОЛОМ****Ключові слова:** гіпертонічна
хвороба, антикоагулянтні та
фібринолітичні фактори,
периндоприл, бісопролол.**Резюме.** У 35 хворих на гіпертонічну хворобу I-II ступеня вивчено вплив периндоприлу і бісопрололу на активність антикоагулянтних і фібринолітичних факторів плазми крові. Встановлено, що поєднання периндоприлу з бісопрололом істотно підвищує антикоагулянтну та фібринолітичну функцію ендотелію за рахунок активації протеїну С і антитромбіну III та пригнічення активності плазміногену і зниження вмісту інгібітора активатора плазміногена-Отже, гіпертонічна хвороба супроводжується розвитком ендотеліальної дисфункції, яка проявляється зростанням коагулянтних та пригніченням фібринолітичних властивостей плазми крові. Курсове лікування периндоприлом і бісопрололом сприяє збільшенню антикоагулянтного та фібринолітичного потенціалу плазми крові.**Вступ**

Гіпертонічна хвороба (ГХ) є серйозною проблемою охорони здоров'я різних країн, у тому числі й України [1,3]. Дані Фремінгемського дослідження показали, що наявність артеріальної гіпертензії у 4 рази підвищує можливість розвитку хронічної серцевої недостатності, гострого порушення мозкового кровообігу та хронічної ниркової недостатності [10]. При цьому поряд із вже існуючими критеріями ефективності лікування ГХ у вигляді нормалізації артеріального тиску (АТ), зниження ризику розвитку інфаркту міокарда, інсульту, серцево-судинної смерті та серцевої недостатності названі [4] і такі критерії, як перевага видів лікування та препаратів, що впливають на оборотний розвиток гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ), судинне ремоделювання, гіперплазію інтими та зниження ризику атеросклеротичного ураження судин [7,8].

Дана робота тісно пов'язана з завданнями Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні.

Сьогодні доведено наявність у пацієнтів із ГХ змін антикоагулянтних та фібринолітичних властивостей плазми крові, а також їх зв'язок із клінічними проявами захворювання. Як відомо [2,5], інгібітори АПФ усувають в певній мірі дисфункцію антикоагулянтного та фібринолітичного потенціалу плазми крові за рахунок блокування обумовленого ангіотензином II транспорту холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) в ендотелії, підвищення синтезу NO, стимуляції кінінових рецепторів на поверхні ендотелію, зниження утворення ендотеліну-1 та активації системи

антиоксидантного захисту [9]. Однак, і до цього часу залишається не вивченим вплив фозіноприлу [7] на ендотелійзалежні фактори системи гемостазу та фібринолізу [6].

Мета дослідження

Вивчити вплив фозіноприлу на активність ендотелійзалежних факторів антикоагулянтної та фібринолітичної систем у хворих на ГХ.

Матеріал і методи

Під спостереженням знаходилися 35 хворих на ГХ I (15 осіб, I група) та 20 хворих на ГХ II ступеня (II група). Периндоприл призначали один раз на добу в дозі 4-8 мг, а при його недостатній ефективності до комплексу лікування включали бісопролол (10 мг на добу). Курс лікування складав 6 місяців. Із метою контролю була обстежена група здорових осіб відповідної статі та віку (30 чоловік). Кров для визначення активності протеїну С, антитромбіну III, інгібітору тканинного активатора плазміногену-1 (ІТАП-1) та плазміногену брали до та після проведення стандартного венооклюзивного тесту (ВОТ) 5,6. Матеріал опрацьовано методами варіаційної статистики на персональному комп'ютері за стандартними програмами.

Обговорення результатів дослідження

Як показали проведені дослідження (табл. 1), вихідні дані протеїну С і антитромбіну III до проведення ВОТ були достовірно знижені відносно контрольної групи здорових осіб: 1-ша група - на 8,3 (р 0,02) та 8,9 % (р 0,02); 2-га група

Таблиця

Зміни ендотеліязалежних показників антикоагулянтної ланки системи гемостазу та фібринолізу в процесі лікування під впливом периндоприлу і бісопрололу у хворих на гіпертонічну хворобу

Показники		Здорові	ГХ I ст. (1-а група)		ГХ II ст. (2-а група)	
			До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Протеїн С (%)	До ВОТ	116,9±2,8	107,2±3,0*	112,3±2,2	101,4±3,3*	108,6±3,5
	Після ВОТ	99,5±2,2	102,5±2,8	102,1±2,5	100,5±2,9	102,4±3,0
	ΔВОТ	17,4±0,6	4,7±0,3*	10,2±1,7**	0,9±0,2*	6,2±0,5**
Антитромбін III (%)	До ВОТ	108,7±3,6	99,0±2,1*	103,6±3,2	93,6±2,5*	97,9±2,7
	Після ВОТ	95,2±2,3	91,6±2,5	92,5±2,9	88,5±2,0*	88,8±1,6
	ΔВОТ	13,5±0,4	7,4±0,4*	11,1±1,0**	5,1±0,4*	9,1±0,5**
ІТАП - 1 (AU/ml)	До ВОТ	11,2±0,7	14,8±0,6*	13,5±0,7	16,5±0,9*	14,5±2,0
	Після ВОТ	8,0±0,9	14,0±0,5*	10,1±0,5**	17,4±0,6*	11,3±0,7**
	ΔВОТ	3,2±0,2	0,8±0,2*	3,4±0,4**	- 0,9±0,1*	2,3±0,1**
Плазміноген (%)	До ВОТ	109,3±3,5	112,7±2,9*	110,8±3,6	113,4±4,2*	111,9±4,8
	Після ВОТ	98,0±1,5	110,2±3,5*	103,2±2,7	113,0±3,3*	105,2±3,2
	ΔВОТ	11,3±0,7	2,5±0,2*	7,6 ±0,5**	0,4±0,1*	6,7±0,5**

Примітка: * - розбіжності достовірні ($p < 0,05 - 0,001$) відносно до даних контрольної групи здорових;

** - розбіжності достовірні ($p < 0,05 - 0,001$) відносно до даних до лікування; ВОТ - венооклюзійний тест

- на 13,3 ($p < 0,001$) та 13,9 % ($p < 0,001$), а показники ІТАП-1 та плазміногену - підвищені, відповідно, 1-ша група - на 32,1 ($p < 0,001$) і 3,1% ($p < 0,01$); 2-а група - на 47,3 ($p < 0,001$) і 2,4 % ($p < 0,01$). Після проведення ВОТ відмічалася тенденція до зниження рівня протеїну С і антитромбіну III як в контрольній групі здорових, так і у пацієнтів з ГХ I та II ступеня.

При аналізі динаміки змін ІТАП-1 та плазміногену відмічено, що їх рівні також достовірно знижувалися після проведення ВОТ, однак вони достовірно перевищували дані в здорових осіб. Водночас слід відмітити, що різниця між всіма показниками (Δ) до та після проведення ВОТ була достовірно нижчою порівняно з контролем.

Таким чином, аналіз вихідних показників споживання протеїну С показав, що прогресуюче наростання тяжкості ГХ, недостатнє споживання протеїну С обумовлено, ймовірно, зниженням активності тромбомодуліну, що характеризує функціональний стан ендотелію. Такі зміни є маркером ендотеліальної дисфункції та можуть сприяти локальному тромбоутворенню внаслідок істотного зниження антикоагулянтної функції ендотелію.

Водночас відмічалось і зменшення антикоагуляційного ефекту за участі антитромбіну III. Фібринолізрегулююча функція ІТАП-1 суттєво залежить від активності протеїну С [2] і з прогресуванням ступеня ГХ прогресує й порушення механізму елімінації надлишку ІТАП-1, обумовлене дисфункцією ендотелію, що може призводити до гальмування утворення плазміну та сприяти внутрішньосудинному тромбоутворенню.

Після курсу лікування периндоприлом і бісопрололом до проведення ВОТ рівні протеїну С та антитромбіну III відносно даних до лікування були збільшеними. Його рівень в 1-й групі складав 4,8 і 4,6 %; в 2-й - 7,1 і 4,6%, відмічалось зменшення рівня ІТАП-1 (1-ша група - на 8,8 і 1,7 %; 2-га - на 12,1 і 1,3 %. Після проведення ВОТ в кінці курсу лікування периндоприлом у хворих на ГХ I ступеня рівень протеїну С практично не змінювався відносно даних до лікування, а в 2-й групі він мав тенденцію до збільшення (на 1,9 %). При цьому рівень активності антитромбіну III після проведення ВОТ неістотно відрізнявся від даних до лікування, а показники Δ ВОТ протеїну С та антитромбіну III достовірно зростали в обох

групах ($p < 0,001$ і $p 0,001$ та $p < 0,001$ і $p < 0,001$). Рівні ІТАП-1 та плазміногену після курсу лікування та проведення ВОТ мали тенденцію до зниження відносно даних до лікування (ІТАП-1 - 31,5 %, $p 0,001$; плазміноген - 6,8 %).

Контрольні дослідження в кінці курсу лікування показали, що поєднання периндоприлу та бисопрололу сприяло підвищенню показників споживання протеїну С і антитромбіну ІІІ, що свідчило про відновлення антикоагулянтного потенціалу ендотелію на тлі збільшення інактивації ІТАП-1 і споживання плазміногену і, як наслідок - зростання фібринолітичної активності.

Висновки

1. Гіпертонічна хвороба супроводжується розвитком ендотеліальної дисфункції, яка проявляється зростанням коагулянтних та пригніченням фібринолітичних властивостей плазми крові.

2. Курсове лікування периндоприлом і бисопрололом сприяє збільшенню антикоагулянтного та фібринолітичного потенціалу плазми крові.

Перспективи подальших досліджень

Планується вивчення впливу небіволулу на коагуляційний та фібринолітичний потенціал плазми крові, що дозволить у подальшому поглибити розуміння патогенезу ГХ та особливостей її розвитку й лікування.

Література. 1. Артериальная гипертензия и ее вклад в смертность от сердечно-сосудистых заболеваний / Р.Г.Оганов, С.А.Шальнова, А.Д. Деев и [др.] // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. - 2001. - №4. - С. 11-15. 2. Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний // Междунар. мед. журн. - 2002. - №2. - С. 202-205. 3. Горбась І.М. Динаміка епідеміологічної ситуації щодо артеріальної гіпертензії (20-річне спостереження) // Кровообіг та гемостаз. - 2005. - №2. - С. 29-33. 4. Дорогой А.П. Структура та динаміка смертності населення України від мозкових інсультів на фоні артеріальної гіпертензії і без неї // Профілактика і лікування артеріальної гіпертензії в Україні в рамках реалізації Національної програми: Зб. наук. пр. - К., 2002. - С. 41-42. 5. Затеишиков Д.А. Изучение антикоагулянтных свойств эндотелия с помощью стандартного веноокклюзивного теста / Д.А.Затеишиков, А.Б.Добровольский // Бюлл. эксперим. биол. и мед. - 1992. - №12. - С. 605-608. 6. Затеишикова А.А., Затеишиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение / А.А.Затеишикова, Д.А.Затеишиков // Кардиология. - 1998. - №9. - С. 68-80. 7. Карпов Ю.А. Российские программы оценки эффективности лечения фозиноприлом больных с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью. Проект ТРИ ф (ФЛАГ, ФАСОН, ФАГОТ) / Ю.А.Карпов, В.Ю.Мареев, И.Е.Чазова // Сердечная недостаточность. - 2003. - № 5. - С. 261-266. 8. Кобалава Ж.Д. Комбинированная антигипертензивная терапия первой линии как стратегия успешного контроля артериальной гипертензии / Ж.Д.Кобалава, М.А.Ефремова // Кардиология. - 2005. - №8. - С. 54-60. 9. Elliott W.J. Cardiovascular events in hypertension trials of angiotensin converting-enzyme inhibitors / W.J.Elliott // J. Clin. Hypertens. - 2005. - №7(8 Suppl.2). - P.2-4. 10. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertension. - 2003. - Vol. 21. -

P.1011-1053.

ДИНАМИКА КОАГУЛЯЦИОННОГО И ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОГО ЗВЕНЬЕВ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И ФИБРИНОЛИЗА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРИНДОПРИЛОМ И БИСОПРОЛОЛОМ

О.В.Морозова

Резюме. У 35 больных гипертонической болезнью I и II степени изучено влияние периндоприла и бисопролола на активность антикоагулянтной и фибринолитической активности плазмы крови. Показано, что сочетание периндоприла с бисопрололом существенно повышает антикоагулянтную и фибринолитическую функцию эндотелия за счет активации протеина С и антитромбина ІІІ, угнетает активность плазминогена и снижает содержание ингибитора активатора плазминогена-1. Таким образом, гипертоническая болезнь сопровождается развитием эндотелиальной дисфункции, которая проявляется ростом коагулянтных и угнетением фибринолитических свойств плазмы крови. Курсовое лечение периндоприлом и бисопрололом способствует увеличению антикоагулянтного и фибринолитического потенциала крови.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, антикоагулянтные и фибринолитические факторы, периндоприл, бисопролол.

DYNAMICS OF COAGULATIVE AND FIBRINOLYTIC PARTS OF THE SYSTEM OF HEMOSTASIS AND FIBRINOLYSIS IN PATIENTS WITH HYPERTENSION DURING TREATMENT WITH PERINDOPRIL AND BISOPROLOL

O. V. Morozova

Abstract. The study of the influence of perindopril and bisoprolol to the anticoagulative and fibrinolytic activity of plasma was carried out in 35 patients with hypertension I-II. The study have shown the perindopril in combination with bisoprolol significantly increases the anticoagulative and fibrinolytic function of endothelium due to activation of protein C and antitrombin III, and inhibits the plasminogen activity and decreases the plasminogen's-I activator's inhibitor's level. Thus, hypertension is accompanied with endothelial disfunction development, which is manifested with the growth of anticoagulative features and depression of fibrinolytic features of blood plasma. Administration of course treatment with perindopril and bisoprolol leads to increase of anticoagulative and fibrinolytic blood potential.

The main purpose was to study the influence of perindopril and bisoprolol to the anticoagulative and fibrinolytic activity in patients with hypertension. 35 patient with hypertension were observed. Among them, there were 15 patients with hypertension I and 20 patients with hypertension II. Perindopril was prescribed once a day in 4-8 mg dose. In case of its inadequate effectivity bisoprolol in dose of 10 mg a day was added into treatment complex.

Treatment course was 6 months. In order to control there was examined a group of 30 healthy men. Before and after common venoocclusive test the blood was taken for determining of protein C, antitrombin III plasminogen tissue activator inhibitor-1 (PTAI-1) and plasminogen blood activity.

The conducted study showed the initial data of protein C and antitrombin III were veraciously decreased compared with control group - by 8,3% ($p 0,02$) and 8,9% ($p 0,02$), 2nd - by 13,3% ($p 0,001$) and 13,9% ($p 0,001$), and the and PTAI-1 and plasminogen levels were increased relatively: 1st group - by 32,1% ($p 0,001$) and 3,1% ($p 0,01$), and 2nd - by

47,3% ($p < 0,001$) and 2,4% ($p < 0,01$). After the venoocclusive test conduction there was noted a trend to decreasing of protein C and antitrombin III levels both in control group and groups with hypertension. Such trend also was noted in case of PTAI-1 and plasminogen after venoocclusive test, but these indices were increased in healthy patients. In the same time, it should be mentioned that the difference (δ) between all indices before and after venoocclusive test (VOT) was lower compared with control group.

After the treatment course with perindopril and bisoprolol it was noted the increase of protein C and antitrombin III levels before venoocclusive test compared with results before treatment. They were 4,8% and 4,6% in 1st group and 7,1% and 4,6% in 2nd. Also it was noted the decrease of PTAI-1 level (1st group - by 8,8% and 1,7%; 2nd - by 12,1% and 1,3%). After the venoocclusive test in the end of treatment with perindopril in patients with hypertension, I the protein C level have not change compared with result before treatment. In 2nd group it had a increase trend by 1,9%. Wherein the antitrombin III activ-

ity level after venoocclusive test almost have no difference compared with data before treatment, but δ VOT -indices of protein C and antitrombin III increased in both groups ($p < 0,001$). Study of PTAI-1 and plasminogen changes after treatment after VOT evidenced that their levels had a trend to decrease compared with data before treatment (PTAI-1 - 31,5%, $p < 0,001$; plasminogen - 6,8%).

Conclusions. Hypertension is accompanied with endothelial disfunction development, which is manifested with the growth of anticoagulative features and depression of fibrinolytic features of blood plasma. Administration of course treatment with perindopril and bisoprolol leads to increase of anticoagulative and fibrinolytic blood potential.

Key words: hypertension, anticoagulants and fibrinolysis factors, perindopril, bisoprolol.

Zaporozhye state medical university

Clin. and experim. pathol. - 2015. - Vol.14, №2 (52). - P.126-129.

Надійшла до редакції 19.05.2015

Рецензент – проф. С.С. Ткачук

© О.В. Морозова, 2015

УДК 612.41:612.111.2:[612.119+612.13]

О.В. МорозоваЗапорізький державний медичний
університет**СЕЛЕЗЕНКА, КАК ОРГАН
ОСУЩЕСТВЛЯЮЩИЙ ВЗАИМОСВЯЗЬ
СИСТЕМ КРОВООБРАЩЕНИЯ И
КРОВЕТВОРЕНИЯ****Ключевые слова:** эритропоэз,
спленомегалия, гиперспленизм,
ингибитор кроветворения.**Резюме.** На крысах линии Вистар изучали участие селезенки в регуляции эритропоэза путем моделирования спленомегалии путем перевязки вен селезенки либо переливанием взвеси отмытых эритроцитов, что приводило к выраженной увеличению размеров селезенки, депонировавшей часть эритроцитов. Показано, что в обоих случаях происходит угнетение эритропоэза за счет появления в плазме крови активного ингибитора: введение такой плазмы приводит к снижению активности кроветворения интактных крыс-реципиентов. Предполагается, что данный ингибитор угнетает кроветворение путем снижения образования эритропоэтина почками. Вероятно, что этот ингибирующий эффект обусловлен серотонином, концентрация которого в плазме крови повышалась.**Введение**

В клинической практике уже давно и прочно закрепился термин гиперспленизм, под которым понимается увеличение селезенки (спленомегалия), как следствие затруднения оттока крови из селезенки, сопровождающееся развитием панцитопении. Наиболее часто такая вторичная спленомегалия развивается в результате затруднения оттока крови при циррозе печени (у 30 - 50% больных) [12]. При этом явление гиперспленизма, проявляющееся в том числе в панцитопении, наблюдается у более половины таких больных [11,18]. После удаления увеличенной селезенки, как правило, постепенно, но достаточно быстро, происходит улучшение показателей крови [11]. Поэтому одним из путей ликвидации ярко выраженного гиперспленизма уже многие десятилетия продолжает оставаться спленэктомия с различными ее модификациями и созданием анастомозов для оттока крови из селезенки, что представляет интерес в основном для хирургов [1,9,11,14]. Судя по современным публикациям, этот вопрос, также как и механизм развития панцитопении при спленомегалии, всё еще нуждается в уточнении. Как правило, акцент делается лишь на кровопотерях из расширенных вен и усиленном разрушении форменных элементов крови в застойной селезенке [13,15,16].

Наиболее принятым способом экспериментального изучения причастности селезенки к регуляции гемопоэза является ее удаление [2], которое не позволяет исчерпывающе ответить на этот вопрос, так как при этом одновременно исключается большая часть лимфоидной ткани организма, а также участие её в продукции

многих цитокинов (интерлейкинов), обеспечивающих регуляцию развития кроветворных элементов костного мозга, иммунные механизмы [3,8,12]. Кроме того, после удаления селезенки исчезает один из важнейших органов разрушения эритроцитов и рециркуляции железа [4].

Как хорошо известно, нередко о функциональном назначении того или иного органа судят по его патологии. Поэтому вторым, на наш взгляд более действенным направлением экспериментального решения вопроса о роли селезенки в регуляции кроветворения, является нередко применяемый в экспериментальных исследованиях метод изменения активности органа. Мы прибегали к созданию спленомегалии путем перевязки ее вен, что приводит к затруднению оттока (экспериментальный аналог спленомегалии больных при циррозе печени), либо, воспроизведению эритроцитоза путем введения эритроцитарной массы, при которой селезенка резко увеличивается (более чем в два раза) за счет переполнения эритроцитами.

Цель исследования

Экспериментально установить роль селезенки в обеспечении взаимосвязи системы кровообращения и кроветворения.

Материал и методы

Эксперименты проводили на 56 крысах линии Вистар массой 200-250 г, полученных из питомника ИФТ АМН Украины. Задействовано несколько месяцев экспериментов. Животным 1-й группы под тиопенталовым наркозом производили спленэктомию, 2-й - создавали сплено-

мегалию перевязкой вен се-лезенки. 3-й - воспроизвели спленомегалию без нарушения оттока крови из селезенки и поражения печени путем внутрибрюшинной инфузии 80% взвеси отмытых физиологическим раствором эритроцитов (3,5 мл/100 г массы живот-ного). Части животных этой группы, за неделю до трансфузии эритроцитов, для лишения возможности депонировать излишки эритроцитов селезенку плотно обшивали капроном.

Кровь для исследования забирали из хвостовой вены. Содержание эритроцитов, уровня гемоглобина определяли стандартными унифицированными методиками. Концентрацию ретикулоцитов крови определяли в мазках крови, окрашенных бриллиант-крезил блау, на 1000 эритроцитов с последующим пересчетом в абсолютные величины. Концентрацию серотонина определяли с помощью оригинальной флюориметрической методики [18]. Статистическую обработку результатов производили с применением статистического пакета лицензионной программы "STATISTICA for Windows 6.0".

Обсуждение результатов исследования

Перевязка вен селезенки, так же как и депонирование в ней части переливаемых эритроцитов, о чем свидетельствовало двукратное увеличение ее массы (с 1,0-1,2 г до 2,0-2,5 г), приводили к ослаблению эритропоэза (табл. 1).

Это подтверждалось значительное уменьшение концентрации ретикулоцитов с постепенным снижением содержания эритроцитов.

По-видимому, в плазме крови животных пос-

ле перевязки вен селезенки и воспроизведения эритроцитоза появляется активный фактор, приводящий к угнетению эритропоэза. Об этом можно заключить на основании того, что введение сыворотки крови этих животных приводило к ингибции кроветворения реципиентов, о чем свидетельствовало снижение концентрации ретикулоцитов (табл. 2). В отличие от этого воспроизведение эритроцитоза на фоне лишения селезенки возможности депонировать излишки эритроцитов, несмотря на снижение активности эритропоэза, не приводило к появлению в крови таких животных активного ингибитора эритропоэза: после введения их сыворотки активность эритропоэза реципиентов не изменялась (концентрация ретикулоцитов оставалась на уровне контрольных животных).

Остаются нерешенными вопросы о механизме действия указанного ингибитора и о том, участвует ли селезенка в физиологических условиях в регуляции кроветворения, или это происходит лишь при патологическом её увеличении, то есть - имеется ли функция "спленизма"? Для ответа на эти вопросы мы воспользовались достаточно распространенной в экспериментальной гематологии моделью - воспроизведением посттрансфузионного эритроцитоза, возникающего при переливании взвеси эритроцитов. Как видно из представленных результатов, активный ингибитор появляется лишь при спленомегалии.

Мы полагаем, что данный ингибитор проявляет свой эффект благодаря угнетению обра-

Таблица 1

Динамика показателей крови после перевязки вен селезенки и переливания крови (M±m, n=10)

Показатели	Контроль	Дни после манипуляции			
		1	3	5	7
После перевязки вен селезенки					
Эритроциты, x10 ⁹ /л	6,95±2,2	6,3±5,3	6,01±4,2	5,95±2,3*	5,64±1,2*
Ретикулоциты, тыс/мм ³	220,2±4,4	205,0±12,5	112,1±10,6*	98,4±8,6*	56,2±3,4*
После трансфузии эритроцитов и лишения возможности депонировать кровь					
Эритроциты, x10 ⁹ /л	6,3±0,6	10,01±0,6*	9,5±0,5*	9,3±0,7*	9,1±0,6*
Ретикулоциты, тыс/мм ³	355,2±30,8	275,1±18,3	133,5±15,6*	31,7±11,3*	38,2±5,8*
После трансфузии эритроцитов					
Эритроциты, x10 ⁹ /л	6,8±0,2	9,3±0,3*	9,6±0,2*	9,5±0,2*	8,7±0,3*
Ретикулоциты, тыс/мм ³	415,2±40,9	378,1±28,3	154,6±18,6*	51,1±15,3*	20,2±6,7*

Примечание: (*) - достоверные отличия параметров ($p_{St} < 0,05$) по отношению к контролю.

Таблица 2

Концентрация ретикулоцитов в крови крыс-реципиентов /‰/ (M±m, n=10)

Животные – доноры сыворотки крови	Контроль	Через 72 часа после введения сыворотки крови
После перевязки вен селезенки	42, 4 ± 2,9	29,0 ± 1,44*
После воспроизведения эритроцитоза	44, 6 ± 1,9	12,6 ± 1,56*
Воспроизведение эритроцитоза после лишения возможности депонировать излишки крови	52,9 ± 2,8	49,6 ± 1,5

Примечание: (*) - достоверные отличия параметров ($p_{st} < 0,05$) по отношению к контролю

зования эритропоэтина в почках, а не путем прямого блокирования костного мозга. Это мнение основано не только на ниже приведенных результатах, но и на том, что ранее, до разработки современного метода определения уровня эритропоэтина в крови, тестирование эритропоэтина производилось именно на полицитемичных животных: костный мозг таких животных весьма чувствителен к введению даже небольших концентраций эритропоэтина, содержащегося в сыворотке крови [5].

Нами показано, что концентрация серотонина в сыворотке крови возрастала и у животных с полицитемией, но гиперсеротонинемии не было

после удаления селезенки или лишения ее возможности депонировать излишки введенных эритроцитов (табл. 3).

Таким образом, на основании комплекса приведенных результатов мы полагаем, что селезенка через свою депонирующую эритроциты функцию является промежуточным органом взаимосвязи системы кровообращения и кроветворения. При увеличении в ней количества депонируемой крови (эритроцитов) она угнетает синтез эритропоэтина в почках, снижая тем самым образование новых эритроцитов. По нашему мнению этот механизм и может быть назван "спле-

Таблица 3

Концентрация серотонина (нмоль/л) в сыворотке крови крыс различных групп

Группа животных	Концентрация серотонина
Контрольная	37,25±0,16
С эритроцитозом	40,44±1,12 ¹
После спленэктомии	33,81±0,38 ^{1,2}
Спленэктомированные с эритроцитозом	35,27±0,30 ²
Эритроцитоз при лишении селезенки депонирующей функции	35,37±0,42 ²

Примечание: (1) – достоверные отличия параметров ($p_{st} < 0,05$) по отношению к контролю; (2) – по отношению к показателям крыс с эритроцитозом

низмом", который в случае механического затруднения оттока крови из нее и приводит к гиперспленизму.

Выводы

Селезенка, выполняя депонирующую функцию, обеспечивает взаимосвязь системы кровообращения и кроветворения. Участвуя в депонировании излишка эритроцитов в системе кровообращения, селезенка блокирует образование эритропоэтина, тем самым снижая новообразование эритроцитов. Указанный механизм и может быть назван "спленизмом". А чрезмерное повышение данной функции приводит к патологии - гиперспленизму. Фактором, угнетающим эритропоэз, по-видимому, является серотонин, высокая концентрация в крови которого обнаружена при переполнении селезенки эритроцитами.

Эритроцитоз у крыс, селезенка которых лишена возможности депонировать излишки крови, не сопровождается появлением ингибитора эритропоэтина.

Перспективы дальнейших исследований

Будут продолжены исследования в наменном направлении.

Литература. 1. Видмане-Озола И. Лапароскапическая спленэктомия у пациента с гиперспленизмом, вызванным циррозом печени. / И. Видмане-Озола, В. Бока, Е. Чункис, С. Лейнитс [и др.] // Хирургия. - 2012. - №6. - С. 13-18. 2. Дымшиц Р.А. О гуморальной функции селезенки / Р. А. Дымшиц, Ю. П. Балдин, В. С. Зудин // Пробл. гематол. и переливания крови. - 1963. - №7. - С. 39-43. 3. Молдавская А.А. Морфологические критерии строения селезенки в постнатальном онтогенезе / А.А. Молдавская // Успехи совр. естествознания. - 2009. - №2. - С. 15-18. 4. Павлов А. Д. Эритропоэз, эритропоэтин, железо / А. Д. Павлов, Е. Ф. Моршакова, А. Г. Румянцев // - 2011. Москва, "ГЭОТАР-

Медиа". - С. 300. 5. Филимонов В.И. Эритропоэз и остеогенез. Механизм угнетения эритропоэза при репаративном процессе в костной ткани / В.И. Филимонов, Н.В. Степанова // Физиологический журнал. - 1991. - Т.37, №2. - С. 19-24. 6. Филимонов В.И. Роль селезенки во взаимодействии систем кровообращения и кроветворения / В.И. Филимонов, Н.В. Степанова, С.В. Цапенко // Сб. Всес. конф. Физиология висцеральных систем. Санкт-Петербург. 1992. - С. 116-120. 7. Филимонов В.И. Патогенетическая роль серотонина в развитии анемий / В.И. Филимонов, Н.В. Степанова, И.Е. Сухомлинова // Запорожский медицинский журнал. - 2008. - №5. - С. 70-73. 8. Шапкин Ю. Г. Селезенка и иммунный статус организма / Ю. Г. Шапкин, В. В. Масляков // Вестник хирургии. - 2009. - №2. - С. 52-56. 9. Alzen G. Partial splenic embolization as an alternative to splenectomy in hypersplenism-single center experience in 16 years. / G.Alien, J.Basedow, M.Luedemann [et al.] // Klin. Padiatr. -2010. -Vol. 222, №6. - P. 368-373. 10. Amin M.A. Partial splenic embolization versus splenectomy for the management of hypersplenism in cirrhotic patients. / M.A.Amin, M.M.el-Gendy, I.E.Dawoud [et al.] // World J. Surg. - 2009. - Vol. 33, №8. - P. 1702-1710. 11. Bancu S. Spleno-renal distal and proximal shunts for hypersplenism due to hepatic cirrhosis. /Bancu S., Borz C., Popescu G. [et al.] // Chirurgia (Bacur). - 2007. Vol. 102(6). - P. 665-668. 12. Cesta M. F. Normal structure, function and histology of the spleen / M. F. Cesta // Toxicol Pathol. - 2006. - Vol. 34 (5). - P. 455-465. 13. Etiologic profile of hypersplenism at the University Hospital of Brazzaville / A.Elira Dokekias, G.A.Boukoumou, F.Malanda [et al.] // Tunis Med. - 2008. - Vol. 86(5). - P. 441-446. 14. Kouadio K. Splenectomy for Splenomegaly in Ivory Coast. Indications and Short Term Results. / K.Kouadio, J.Kouassi, S. Ehua [et al.] // Mali Med. - 2006. - Vol. 21(2). - P. 23-26. 15. Madhavan M. Hematological changes following early ligation of splenic artery during splenectomy in shunt surgery for portal hypertension / M.Madhavan, V.Vimalraj, E.Selvakumar [et al.] // Trop. Gastroenterol. - 2012. - Vol. 33(1). - P. 51-54. 16. Splenomegaly, hypersplenism and peripheric blood cytopaenias in patients with classical Anderson-Fabry disease / J.P.Olivera, C.Valbuena, A.Baldaia Modreira, E.Fonseca // Virchows Arch. - 2008. - Vol. 453(3). - P. 291-300. 17. Stepanova N.V. To the mechanism of serotonin inhibiting on erythropoietin biosynthesis / N.V.Stepanova, V.I.Filimonov // Eur. J. Physiol. - 1995. - V.430, №4. - P. 175. 18. Декларацийний патент на корисну модель 6147, Україна, G01№33/48. Спосіб визначення серотоніну та мелатоніну в одній пробі біологічного матеріалу / Колесник Ю.М., Белнічев І.Ф., Гачева О.В., Сухомлінова І.С. (Україна). Заявлено 11.10.2004, опубліковано 15.04.2005; Бюл. №4.

СЕЛЕЗІНКА, ЯК ОРГАН ЩО ЗДІЙСНЮЄ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК СИСТЕМ КРОВООБІГУ І КРОВОТВОРЕННЯ

О.В. Морозова

Резюме. На щурах лінії Вістар вивчали участь селезінки в регуляції еритропоєзу. моделюванням спленомегалії шляхом перев'язки вен селезінки або переливанням суспензії відмитих еритроцитів, що призводило до вираженого збільшення розмірів селезінки, яка депонувала частину еритроцитів. Показано, що в обох випадках відбувається пригнічення еритропоєзу за рахунок появи в плазмі крові активного інгібітора: введення такої плазми призводить до зниження активності кровотворення інтактних шурів-реципієнтів. Передбачається, що даний інгібітор пригнічує кровотворення шляхом зниження утворення еритропоєтину нирками. Ймовірно, цей інгібуючий ефект обумовлений серотоніном, концентрація якого в плазмі крові підвищувалася.

Ключові слова: еритропоєз, спленомегалія, гіперспленізм, інгібітор кровотворення.

SPLEEN AS AN ORGAN FOLLOWING THE RELATIONSHIP OF CIRCULATION AND HEMATOPOIESIS

O.V. Morosova

In clinical practice has long been firmly entrenched hypersplenism term, which is defined as enlargement of the spleen (splenomegaly), as a consequence of difficulties outflow of blood from the spleen, accompanied by the development of pancytopenia. Most often, and "clean" such - secondary splenomegaly develops as a result of difficulties of blood flow in cirrhosis of the liver (in 30 - 50% of patients) (12). In this case, the phenomenon of hypersplenism, which manifests itself in pancytopenia, observed in more than half of these patients (11, 18, 19, 20). However, the mechanism of anemia needs to be clarified, as indicated by a high blood cell destruction in the spleen or stagnant blood loss from the veins. (14, 16, 18).

Previously Center (5) it was found that most of the studied 25 patients with secondary splenomegaly (cirrhosis and splenic vein thrombophlebitis) in serum was detected potent inhibitor of blood. Splenectomy led to the disappearance of the inhibitor and the activation of erythropoiesis.

Materials and methods. The experiments were performed on Wistar rats, weighing 200-250 g involves several models of experiments. Splenomegaly created, either by ligation of splenic vein and intraperitoneal infusion of 80% saline suspension of washed red blood cells (3.5 ml/100 g body weight). Part of this group of animals, a week before transfusion of red blood cells, deprived of the opportunity to deposit the excess of red blood cells, spleen tightly trimmed capron. In the dynamics of the studied red blood cells, hemoglobin concentration of reticulocytes. We determined the concentration of serotonin in blood and kidney.

Results and Discussion. Ligation of the splenic vein and deposit it in the part of the transfused red blood cells, as evidenced by the almost doubling of its mass (from 1.0-1.2 g to 2.0-2.5 g), led to a weakening of erythropoiesis. On the inhibition of erythropoiesis evidenced by the sharp decrease in the concentration of young red cells - reticulocytes and the gradual reduction of erythrocytes. The same effect results in a large number of red blood cell transfusion.

In the plasma of these animals there is an active factor, which leads to inhibition of erythropoiesis. This can be concluded on the basis of the fact that the introduction of the blood serum of these animals resulted in inhibition of blood recipients: as evidenced by the reduction in the concentration of reticulocytes. In contrast, the playback erythrocytosis against deprivation spleen possibility to deposit the excess of red blood cells, in spite of the decrease in the activity of erythropoiesis, did not lead to the appearance in the blood of these animals active inhibitor of erythropoiesis: after the introduction of serum erythropoietic activity of the recipient did not change (the concentration of reticulocyte count remained at the level of the control animals. Poliglobuliya itself leads to a reduced formation stimulator of erythropoiesis - erythropoietin.

Thus, we have found that increasing the spleen (splenomegaly), after ligation both its veins, and when depositing excess erythrocytes in erythrocytosis, leads to anemia due to the formation of the active inhibitor. We believe that the active inhibitor exerts its effect through inhibition of the formation of erythropoietin in the kidney rather than by direct blocking of the bone marrow. Such inhibitor is serotonin, as his blood level increased splenomegaly. In patients with serotonin, apparently, is the destruction of platelets. Increased serotonin found in those parts of the kidneys, which are structures that synthesize erythropoietin. Removal of the spleen leads to a significant reduction in both blood serotonin levels and the kidneys.

Conclusions: Spleen, performing the function of depositary, provides the connection of the circulatory system and blood formation. Taking part in deposition of excess red blood cells in the circulatory system, spleen blocks the formation of erythropoietin, thereby reducing the formation of red blood cells. This

mechanism function of the spleen could be called "splenizmom". And the excessive increase of this function leads to pathology - hypersplenism. Erythropoiesis depressing factor, appears to be the serotonin concentration in the blood is detected in the stagnation of blood in the spleen. Polycythemia rat spleen are deprived of the possibility to deposit the excess blood, does not

lead to the appearance of an inhibitor of erythropoietin.

Zaporozhye State Medical University

Clin. and experim. pathol. - 2015. - Vol.14, №2 (52). - P.130-134.

Надійшла до редакції 20.05.2015

Рецензент – проф. С.С. Ткачук

© О.В.Морозова, 2015

УДК 616.832-004.2-092.19

**О.Ю. Науменко,
А.И. Гоженко**ГП "Украинский НИИ медицины
транспорта МЗ Украины"**УЧАСТИЕ АУТОИММУННЫХ РЕАКЦИЙ В
РАЗВИТИИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ
НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ РАССЕЯ-
НЫМ СКЛЕРОЗОМ****Ключевые слова:** рассеянный
склероз, неврологический статус,
аутоиммунные реакции.**Резюме.** Авторы по результатам обследования 92 больных
рассеянным склерозом оценивали динамику неврологических
расстройств у больных рассеянным склерозом (РС), установлено,
что выраженность и тяжесть этих расстройств усиливались с
увеличением возраста больных. В тоже время дегенеративно-
дистрофические изменения, по данным МРТ, и активность
аутоиммунных процессов достаточно стабильны и не нара-
стают с увеличением возраста больных РС. Авторы полагают,
что на усиление неврологических расстройств влияют не только
вышеназванные повреждения мозга, но и процессы гуморальной
дисрегуляции, которые требуют своего исследования.**Вступление**

Рассеянный склероз, согласно современным представлениям - хроническое, прогрессирующее, дистрофически-дегенеративное поражение мозга [1, 4]. Развитие заболевания характеризуется двумя большими симптомокомплексами - неврологическим и психологическим. Наиболее изученным из них является неврологический симптомокомплекс, т.к. именно выявленный комплекс неврологических нарушений позволил Sharko (1868) выделить рассеянный склероз как самостоятельную нозологическую единицу [2, 6].

Для рассеянного склероза характерна стабильная и достаточно высокая распространенность - в мире приблизительно 2 млн. людей страдает этой патологией и эта цифра достаточно стабильна на протяжении многих лет. Коррекция неврологических расстройств современными методами характеризуется недостаточной эффективностью, что обусловлено сложностью и недостаточной изученностью патогенеза этого страдания [1, 3, 4].

Основным патологическим процессом, с которым связывают формирование основного симптомокомплекса неврологических расстройств при РС - многоочаговая демиелинизация белого вещества головного мозга. Причиной активации процесса демиелинизации А. Salazar считал объединение вирусного и иммунного влияний на белое вещество мозга [5, 6, 7]. Хроническое течение РС поддерживается при этом постоянной антигенной стимуляцией аутоиммунных механизмов и вирусных белков.

Однако в доступной литературе мы не встретили данных о зависимости тяжести неврологических расстройств и активности аутоиммунных процессов от длительности патологического

процесса.

Цель исследования

Изучить выраженность неврологических расстройств и активность аутоиммунных процессов у больных с рассеянным склерозом разной длительности.

Материалы и методы

Материалом настоящего исследования явились результаты, полученные при обследовании 92 больных рассеянным склерозом, поступивших на лечение в Днепропетровскую железнодорозную больницу. У всех больных, работников Приднепровской железной дороги диагноз рассеянного склероза был выставлен в соответствии с критериями Мак-Дональда [20]. Среди пациентов мужчин было 36, женщин 56. Средний возраст больных $35,6 \pm 1,0$ год; средняя продолжительность заболевания $11,0 \pm 0,8$ лет. Более детальное ранжирование обследованных по возрасту, полу и длительности заболевания показало, что в возрастной группе 22 - 30 лет было 29 человек (31,82 % от общего числа); в возрасте от 31 до 44 лет - 59 человек (63,84 %) и лиц старше 45 лет - (3,14 %). При этом у большинства больных (63,84 %) заболевание носило ремитирующий характер. Все больные при поступлении в клинику проходили неврологическое обследование, которое включало сбор анамнеза и детальное объективное неврологическое обследование. Одновременно иммунологическими методами определяли содержание Ig G, A и M; миелинассоциированного гликогена и содержание антител к S-100 протеину. Для объективизации поражения головного мозга проводили магнитно-резонансную томографию.

Томограммы выполняли в аксиальной, сагитальной и фронтальной плоскостях при толщине среза 5 мм. Оценивали расположение гиперинтенсивных T2 очагов демиелинизации и их линейные размеры. Атрофию мозгового вещества оценивали по изменениям поперечных размеров желудочков мозга и изменениям размеров поперечных борозд.

Обсуждение результатов исследования

При обследовании больных наиболее часто предъявляемые жалобы на головокружение, ухудшение остроты и качества зрения, нарушение походки и скованность движений. При условии, что указанные нарушения отмечали 90 % обследованных больных, выраженность изменений была неодинаковой у больных разных возрастных групп. Выявленные различия отражены в таблице 1.

Согласно данным таблицы у лиц возрастных групп до 30 лет преобладали лица с легкими проявлениями общемозговых нарушений. При этом, с увеличением возраста и соответственно

длительностью патологического процесса, увеличивалось число лиц с умеренными и выраженными общемозговыми симптомами, возможно это связано с нарастанием патологических изменений в мозге.

При объективном неврологическом исследовании выявлены нарушения со стороны II пары черепно-мозговых нервов (атрофия зрительных нервов, выявленная при офтальмологическом исследовании глазного дна); III пары ЧМН (асимметрия носогубных складок); VIII пары - горизонтальный нистагм. Кроме того, имеет место атаксическая походка, нижний спастический паразетез, высокие сухожильные рефлексы с миграцией акцента, патологический рефлекс Бабинского и задержка мочи. При этом, как и в случае с жалобами, имелась разница в выраженности объективных нарушений деятельности нервной системы у больных разных возрастных групп (табл. 2).

Как следует из данных таблицы 2 с увеличением длительности процесса нарастает число атрофии зрительного нерва и отсутствуют

Таблица 1
Выраженность общемозговых нарушений у больных рассеянным склерозом разных возрастных групп (в баллах)

Выраженность \ Группа	В целом по группе	22 - 30 лет	31 - 44 года	≥ 45 лет
Легкие (0 - 3) нарушения	23	18	4	1
Умеренные (3,5 - 5,5) нарушения	48	9	37	2
Выраженные (6 - 10) нарушения	21	2	18	1

Таблица 2
Выраженность нарушений II и VIII пар черепно-мозговых нервов у больных РС разного возраста (в баллах)

Выраженность \ Группа	II пара				VIII пара			
	В целом по группе	22 - 30 лет	31 - 44 года	≥ 45 лет	В целом по группе	22 - 30 лет	31 - 44 года	≥ 45 лет
Отсутствие нарушений	10	6	4	-	10	6	4	-
Легкие (0 - 3) нарушения	50	15	35	-	41	9	31	1
Умеренные (3,5 - 5,5) нарушения	-	-	-	-	30	13	15	2
Выраженные (6 - 10) нарушения	31	9	19	3	11	1	10	-

лица у которых этих нарушений нет. Аналогичные изменения выраженности процесса отмечаются при исследовании VIII пары ЧМН. Следует заметить, что нарастание выраженности поражений ЧМН можно наблюдать у лиц до 45 летнего возраста, в дальнейшем особых изменений не наблюдается, это может быть связано с замедлением или торможением аутоиммунного разрушения вещества мозга.

Оценивая изменения двигательной сферы у обследованных больных следует отметить наличие, отмеченной ранее зависимости их от возраста больного. В таблице 3 приведены данные оценки изменений двигательной сферы в баллах.

Как следует из данных таблицы 3 выра-

женные нарушения двигательной сферы имеют место у больных средней возрастной группы, что возможно связано с продолжительным влиянием аутоиммунных процессов на состояние головного мозга. Аналогичное нарастание с возрастом количества случаев с умеренной выраженностью двигательных нарушений отмечено нами. Что касается резкого увеличения числа случаев легких расстройств этой сферы, то это может быть связано с отсроченным манифестом РС, обусловленным высоким уровнем адаптивных реакций у этих больных.

Результаты МРТ показали, что в 93 % случаев у больных РС определяются очаги демиелинизации в перивентрикулярной зоне, при

Таблица 3
Выраженность двигательных нарушений у больных с РС в зависимости от возраста (в баллах)

Выраженность \ Группа	В целом по группе	22 - 30 лет	31 -44 года	≥ 45 лет
Отсутствие нарушений	10	5	5	-
Легкие (0 - 3) нарушения	49	13	35	1
Умеренные (3,5 - 5,5) нарушения	30	11	17	2
Выраженные (6 -10) нарушения	3	-	2	1

этом линейные размеры их увеличивались с увеличением длительности заболевания. Кроме того, к ним, в возрасте больных больше 31 года, присоединялись очаги демиелинизации в стволе головного мозга (31 % обследованных), мозжечке (28,2 %), в мозолистом теле (26,8 %) и в субкортикальном белом веществе (25,8 %). Ширина боковых желудочков, по данным МРТ, у больных РС больше, чем в контроле, но зависимости от длительности заболевания мы не отмечали. Анализ изменения борозд показал, что в 81,9 % случаев они расширены и в 16,9 % случаев сом-

кнуты. При этом, как и для желудочков, эти изменения не были тесно связаны с возрастом больного. В целом можно говорить о развитии дистрофически-дегенеративных процессов в веществе головного мозга больных РС.

Все вышеперечисленные изменения сопровождались сдвигами в показателях состояния аутоиммунных процессов, что отражено в таблице 4.

Согласно данным таблицы 4, для больных с РС характерно резкое (в разы) увеличение показателей аутоиммунной активности, особенно это

Таблица 3
Выраженность двигательных нарушений у больных с РС в зависимости от возраста (в баллах)

Группа Показатель	Здоровые	В целом по группе	22 - 30 лет	31 - 44 года	≥ 45 лет
МАГ	1:10 - 1:80	1:280	1:240	1:180	1:160
Ig M, г/л	1,0 ± 0,01	3,6 ± 0,07	3,2 ± 0,03	3,4 ± 0,04	3,6 ± 0,05
Ig G, г/л	11,0 ± 0,01	23,4 ± 0,07	21,5 ± 0,03	22,3 ± 0,04	26,4 ± 0,05
Антитела S-100, нмоль/л	405,0 ± 0,01	412,0 ± 0,05	410,0 ± 0,03	411,0 ± 0,07	412,0 ± 0,1

касається мієлінасоціюваного глікопротеїна і імуноглобулінових запалень. Більш детальний аналіз динаміки цих показувачів в залежності від віку хворих показав, що найбільше збільшення їх відзначається у хворих вікової групи 22-30 років, в подальшому з збільшенням віку і, очевидно, тривалості процесу росту цих показувачів не відзначається, більш того ряд з них мають тенденцію до ослаблення. Ця динаміка добре корелює з даними МРТ, яка виявила залежність тяжкості ураження від віку хворого, але не корелює з збільшувальною з віком тяжкості клінічних суб'єктивних і об'єктивних неврологічних розладів.

Можно полагать, что аутоиммунные нарушения являются важнейшими начальными и фоновыми патогенетическими механизмами развития неврологических расстройств у больных РС. Однако динамика выраженности этих расстройств в дальнейшем связана не только с процессами аутоиммунных реакций, но и с состоянием каких-то других механизмов регуляции. Вышесказанное предположение требует дальнейших исследований.

Выводы

1. Активация аутоиммунных процессов является пусковым и фоновым патогенетическим механизмом поражения головного мозга у больных РС.

2. Динамика неврологических расстройств у больных РС слабо связана с тяжестью аутоиммунных поражений, т.к. ее нарастание опережает изменения аутоиммунных процессов.

Перспективы дальнейших исследований

Для лучшего понимания патогенеза РС необходимо продолжать исследования гуморальных механизмов регулирующих деятельность нервных центров для определения их роли в формировании и развитии неврологических расстройств РС.

Литература. 1. Бойко А.Н. Механизмы развития нейродегенеративного процесса при рассеянном склерозе - нейропротекторное влияние препаратов β -интерферона сегодня и нейротрофические факторы завтра / А.Н. Бойко, С.В. Петров, В.А. Нестерова, Е.И. Гусев // Ж. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. - Спец. выпуск "Рассеянный склероз". - 2008. - № 2. - С. 83 -90. 2. Переседова А.В. Патопатология демиелинизирующего процесса при рассеянном склерозе. Руководство для врачей: рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания / А.В. Переседова, Е.В. Байдина, О.В. Трифанова и др. //

Миклош, 2004. - С. 108 - 120. 3. Clark C.M. Ventricular size cognitive function and depression in patients with multiple sclerosis / C.M. Clark, G. Games, K.B. Zid [et al.] // Can. J. Neurol. Sci. - 1992. - № 1. - P. 630. 4. Минеев К.К. Взаимосвязь объема и активности очагов поражения в головном мозгу (по данным МРТ) и когнитивных нарушений / К.К. Минаев, А.Г. Ильвес, Г.В. Катаева // Нейроиммунология. - 2006. - № 3 - 4. - С. 57 -62. 5. Минеев К.К. Особенности неврологического и когнитивного статуса больных рассеянным склерозом в зависимости от локализации, объема очагов демиелинизации и выраженности атрофии головного мозга / К.К. Минеев, Л.Н. Прахова, А.Г. Ильвес // Ж. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. - Спец. выпуск "Рассеянный склероз". - 2007. - Приложение к журналу - С. 46 -49. 6. Харченко Е.Т. Иммунологическая уязвимость мозга / Е.Т. Харченко, М.Н. Клименко // Ж. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. -2007. -№ 1. - С. 68 - 77. 7. Oger. J. Multiple sclerosis: in relapsing patients, immune functions vary with disease activity as assessed by MRI / J. Oger, L.F. Kastrukoff, D.K. Li, D.W. Paty // Neurology. - 1998. - № 38. - P. 1733 - 1744.

УЧАСТЬ АВТОІМУННИХ РЕАКЦІЙ У РОЗВИТКУ НЕВРОЛОГІЧНИХ РОЗЛАДІВ У ХВОРИХ НА РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ

О.Ю. Науменко, А.І. Гоженко

Резюме. Авторами за результатами обстеження 92 хворих на розсіяний склероз була оцінювана динаміка неврологічних розладів у хворих на розсіяний склероз (РС), встановлено, що визначеність та тяжкість цих розладів посилювалася зі збільшенням віку хворих. У той же час дегенеративно-дистрофічні зміни, за даними МРТ, та активність аутоімунних процесів досить стабільні і не збільшуються зі зростанням віку хворих РС. Автори вважають, що на посилення неврологічних розладів впливають не тільки вищезгадані пошкодження мозку, але й процеси гуморальної дисрегуляції, які вимагають свого окремого дослідження.

Ключові слова: розсіяний склероз, неврологічний статус, аутоімунні реакції.

PARTICIPATION OF AUTOIMMUNE REACTIONS IN THE DEVELOPMENT OF NEUROLOGICAL DISORDERS IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS

O.U. Naumenko, A.I. Gozhenko,

Abstract. Evaluating the dynamics of neurological disorders in patients with multiple sclerosis (MS) the authors according to the results of examination of 92 patients suffering from this disease established that evidence and severity of these disorders enhanced with increase of the patient's age.

At the same time, degenerative-dystrophic changes according to MRI data, and the activity of autoimmune processes are stable enough and does not increase with increasing age of the patients with MS. The authors suggest that not only the abovementioned brain damage influence on enhancement of neurological disorders, but also the processes of humoral dysregulation, requiring their studies.

Keywords: multiple sclerosis, neurological status, autoimmune reactions.

SE "Ukrainian SRI of transport medicine of MPH of Ukraine" (Odessa)

Clin. and experim. pathol. - 2015. - Vol.14, №2 (52). -P.135-138.

Надійшла до редакції 06.05.2015

Рецензент – проф. В.М. Пашковський

© О.Ю. Науменко, А.І. Гоженко, 2015

УДК 616-018.2:612.34/.35+616-008.852]-092.9

С.Б.Павлов,**О.Б.Літвінова,****Н.Г.Семко**Харківська медична академія
післядипломної освіти

ЗМІНИ СТАНУ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ І ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ТРОМБОЦИТІВ У ЩУРІВ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ ПАТОЛОГІЇ ОРГАНІВ ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЇ ЗОНИ

Ключові слова: сполучна тканина, панкреатодуоденальна зона, фіброз, агрегація тромбоцитів, оксипролін.

Резюме. У роботі наведено дані про взаємозв'язок морфофункціонального стану сполучної тканини паренхіматозних органів панкреатодуоденальної зони та характеру функціональної активності тромбоцитів у щурів із експериментальною моделлю хронічної патології панкреатодуоденальної зони. Виявлено деструктивно-дистрофічні зміни та фіброз, явища тканинного набряку, розширення і повнокров'я кровоносних судин та зміни агрегаційних властивостей тромбоцитів.

Вступ

Розвиток фібротичних змін панкреатодуоденальної зони обумовлено процесами, локалізованими у вогнищі запалення, а так само станом і реактивністю різних систем організму. Запальний процес супроводжується порушенням процесів проліферації, диференціювання і регенерації клітин паренхіматозних органів та змінами тромбоцитарної та коагуляційної ланок гемостазу [4]. Розвиток хронічного запалення паренхіматозних органів супроводжується надмірною продукцією позаклітинних матриксних протеїнів, зокрема колагену, що призводить до фіброзу. У відповідь на дію пошкоджуючого фактору відбувається збільшення продукції цитокінів. Надмірна кількість цитокінів, у свою чергу, активує профібротичні клітини, зокрема зірчасті клітини печінки і підшлункової залози, що призводить до збільшення продукції колагену, а в подальшому - до фіброзу цих органів [5].

Відзначено, що самі активовані зірчасті клітини здатні синтезувати цитокіни, що їх активують [6]. Це може свідчити про можливість постійної активації зірчастих клітин печінки та продукції ними колагену, що обумовлює прогресування фіброзу.

У той же час у процесах запалення важливу роль відіграють тромбоцити. Під впливом інтерлейкіну-1, фактору некрозу пухлини-а відбувається активація тромбоцитів з наступною продукцією факторів росту, що призводить до стимуляції колагеноутворення та запуску фібротичних процесів в органі [7, 8]. У свою чергу вивільнені із тромбоцитів речовини впливають на стан сполучної тканини і кровообіг у всьому організмі. Таким чином, під дією пошкоджуючого фактору відбувається виділення медіаторів

запалення, що активують як фізіологічну систему сполучної тканини (ФССТ), так і тромбоцитарну ланку системи гемостазу.

Крім того, внаслідок активації тромбоцитів порушується мікрогемодинаміка, змінюються властивості формених елементів крові, що поглиблює ступінь утворених порушень.

Відбувається зниження фізіологічних резервів організму, що може мати наслідком хронічні захворювання. Підсумовуючи аналіз літератури, можна припустити наявність взаємозв'язку між функціональною активністю тромбоцитів і розвитком фібротичних процесів за рахунок загальних механізмів регуляції реакцій системи сполучної тканини на пошкодження. Вивчення цього взаємозв'язку має істотне значення для подальшого з'ясування патофізіологічних механізмів захворювань, а також для діагностики та прогнозу стану хворих.

Мета дослідження

Встановити взаємозв'язок морфофункціонального стану сполучної тканини паренхіматозних органів панкреатодуоденальної зони та характеру функціональної активності тромбоцитів у щурів у умовах хронічної патології.

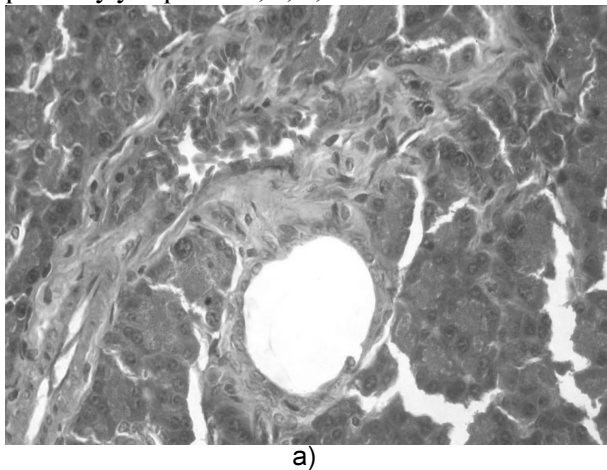
Матеріал і методи

Дослідження проводилося на двох групах (по 10 тварин) білих щурів самців у віці 6 міс. масою 210 + 30 г відповідно до принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин (Страсбург, 1986) і "Спільними принципами експериментів на тваринах", схваленими І Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001). Перша група - контрольна, була сформована з інтактних тварин. Тваринам другої експериментальної групи па-

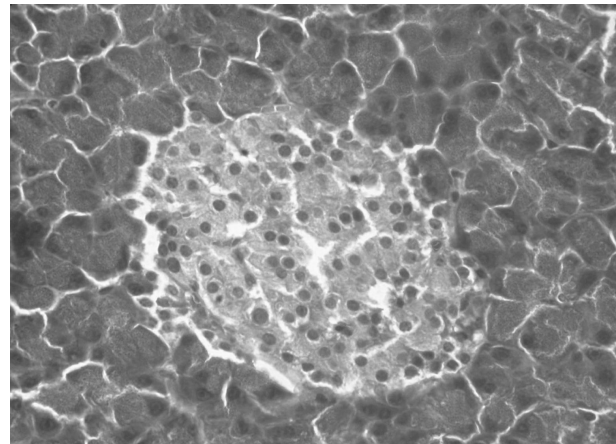
тологію моделювали за модифікованою методикою [3] шляхом введення в область проєкції панкреатодуоденальної зони 50% розчину медичної консервованої жовчі по 0,1 мл кожному щуру 2 рази на тиждень протягом 4 місяців (всього 30 ін'єкцій).

Кров для дослідження агрегації тромбоцитів брали із серця щурів під час виведення з експерименту. Індукована агрегація тромбоцитів досліджувалася із застосуванням комп'ютеризованого аналізатора агрегації тромбоцитів "SOLAR 2110" (Білорусь). Як індуктор агрегації використовували аденозиндифосфат (НБО "Ренам", Росія; далі АДФ) в концентрації 2,5 і 10,0 мкмоль/л. Запис агрегатограм проводився при 37°C протягом 10 хвилин. Подальший аналіз агрегаційної кривої містив визначення наступних показників: 1) ступеня агрегації - максимального % світлопропускання плазми; 2) часу досягнення максимальної швидкості агрегації - часу досягнення максимального % світлопропускання; 3) швидкості агрегації, що розраховується через 30 секунд після початку агрегації тромбоцитів.

Для вивчення показників метаболізму сполучної тканини визначали сумарний, вільний та зв'язаний оксипролін у сечі щурів за методикою П.Н. Шарасєва [2] перед початком і в ході експерименту у терміни 1, 2, 3, 4 міс.



а)



б)

Рис. 1 Фрагмент підшлункової залози щура. Явища тканинного набряку і повнокров'я. а) екзокринна частина; б) панкреатичний острівцев. Гематоксилін і еозин. Ок. 10[×], об. 40[×]

печінки щурів визначалися деструктивні зміни, які були пов'язані з порушенням радіального малюнка печінкових трабекул, явищами тканинного набряку з розширенням просторів Діссе. Гепатоцити втрачали полігональну форму, їх цитоплазма набувала зернистості. Визначалися клітини різних розмірів - від дрібних з невеликим ядром, яке вміщувало 1-2 ядерця, до великих набряклих гепатоцитів із нечіткими контурами. Спостерігалися значні території, на яких розміщувалися клітини на різних стадіях некрозу і клітинний детрит. Уздовж портальних трактів

Зразки тканин підшлункової залози і печінки фіксували в 10% нейтральному формаліні, заключали у парафін за загальноприйнятою методикою. Зрізи, завтовшки 4-6 мкм, фарбували гематоксилін-еозином та пікрофуксином за Ван-Гізоном [1]. Гістологічні препарати аналізували в полі зору мікроскопу "Micros MC50", фотовідбитки виконували за допомогою цифрової камери Canon A510.

Обробка результатів була проведена із застосуванням пакету статистичного аналізу Statistica 6.0. Відмінності між порівнюваними показниками вважали достовірними, якщо значення ймовірності було більше або дорівнювало 95% ($p < 0,05$).

Обговорення результатів дослідження

При гістологічному дослідженні підшлункової залози дослідних щурів з моделлю хронічної патології панкреатодуоденальної зони встановлені незначні зміни у структурі органа, а саме - явища тканинного набряку та повнокров'я, що свідчить про порушення регіонарного кровообігу. Підшлункова залоза мала типову часточкову будову, ацинозний малюнок був чітким. Панкреатичні острівці були представлені у достатній кількості, містили повнокровні капіляри (рис. 1 а, б).

При мікроскопічному аналізі препаратів

формувався прошарки сполучної тканини різної товщини, які чітко визначалися при фарбуванні пікрофуксином за Ван-Гізоном (рис.2). У всіх тварин поблизу деяких тріад виявлялися інфільтрати, які склалися з круглоклітинних елементів, плазматичів та еозинофілів, що свідчить про наявність запального процесу. По всій території печінки виявлялися розширені центральні вени, повнокровні внутрішньочасточкові капіляри, нерівномірність заповнення капілярних синусів клітинами крові.

Отже, моделювання хронічної патології

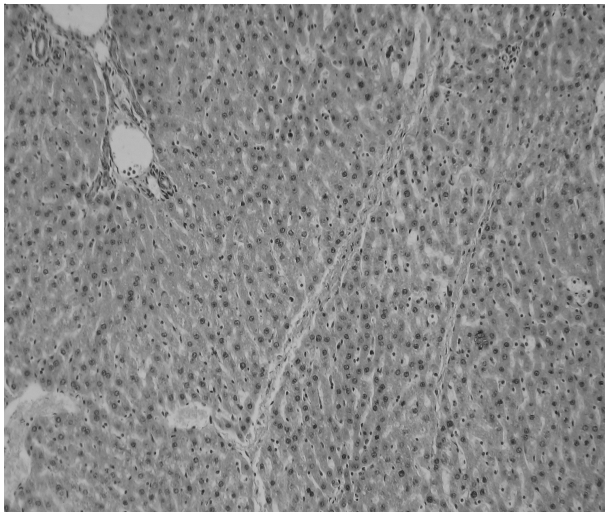


Рис. 2 Фрагмент печінки щура. Формування прошарків сполучної тканини. Порушення трабекулярної структури розташування гепатоцитів, розширені центральні вени. Ван Гізон. Ок.10х, об. 10х

панкреатодуоденальної зони введенням жовчі призводить до розвитку деструктивно-дистрофічних змін в першу чергу в печінці. У підшлунковій залозі тварин встановлено незначні зміни в структурі органу, що свідчать про порушення місцевого кровообігу.

При дослідженні рівня сумарного оксипроліну та його фракцій на всіх термінах експерименту визначалася тенденція до підвищення рівня сумарного оксипроліну у перший місяць після початку ін'єкцій, а потім до поступового його зниження на віддалених термінах. Це підвищення

більшою мірою відбувалося за рахунок зв'язаного оксипроліну і ймовірно може віддзеркалювати інтенсивний фіброгенез у відповідь на пошкодження. На віддалених термінах спостерігалася тенденція до зниження рівня зв'язаного і підвищення рівня вільного оксипроліну, що може свідчити про розпад надлишково вироблених, незрілих колагенових волокон. Однак статистично достовірних змін не було встановлено (табл. 1). Відсутність статистично значущих відмінностей дозволяє припустити, що порушення стану колагену, що спостерігаються при морфологічних дослідженнях, носять локальний характер і зачіпають тільки невелику частину сполучної тканини, а обмін її основної маси залишається в межах норми. Можна припустити, що таким чином відбувається дія компенсаторних механізмів у ФССТ на даному етапі розвитку експериментальної патології.

При дослідженні функціональної активності тромбоцитів щурів контрольної групи і щурів з моделюванням патології панкреатодуоденальної зони порівнювали спочатку при концентрації індуктора агрегації 2,5 мкмоль/л. При цьому виявилось, що ступінь агрегації у щурів із патологією був набагато нижчим, ніж у контролі. Нижче була і швидкість агрегації. Час досягнення максимальної швидкості агрегації при цьому був коротше даного показника щурів контрольної групи (табл.2).

Таблиця 1

Рівень оксипроліну в сечі щурів на різних термінах експерименту, мг/сут

Термін експерименту	Сумарний	Вільний	Зв'язаний
Вихідний	0,32±0,03	0,09±0,01	0,23±0,02
1 міс.	0,53±0,12	0,12±0,02	0,41±0,1
2 міс.	0,47±0,09	0,1±0,02	0,37±0,07
3 міс.	0,37±0,08	0,12±0,05	0,25±0,04
4 міс.	0,39±0,26	0,14±0,09	0,25±0,17

Порівняння параметрів агрегації цих груп щурів при концентрації АДФ 10,0 мкмоль/л показало відмінності за ступенем агрегації: нижчий показник знову був відзначений у щурів із патологією. Так само, як і при першій концентрації АДФ, коротше був час досягнення максимального ступеня агрегації. Лише швидкість агрегації при даній концентрації індуктора не відрізнялася від контрольної (табл.3).

Оскільки, порушення функції тромбоцитів проявляються у вигляді підвищеної або зниженої агрегаційної здатності у відповідь на дію сти-

муляторів агрегації, отримані дані можуть свідчити про такі порушення на віддаленому етапі моделювання хронічної патології панкреатодуоденальної зони. Зміни тромбоцитарної ланки гемостазу виражаються в ослабленні агрегаційної активності тромбоцитів у досліджуваному періоді.

Аналізуючи вищесказане, можна припустити, що в умовах експерименту на віддаленому етапі відбулися патологічні зміни, що на місцевому рівні виявляються у деструктивно-дистрофічних змінах та фіброзі у печінці і порушенні регіонарного

Таблиця 2

Зміни параметрів агрегації у щурів із експериментальною патологією при концентрації АДФ 2,5 мкмоль/л

Групи тварин	Параметри агрегації		
	Ступінь агрегації, %	Час досягнення максимальної швидкості агрегації, сек	Швидкість агрегації, %/мин
Контрольна	48,9±10,6	67,2 ±3,7	65,5±13,37
Експериментальна	2,77±1,28*	45,33±5,46	33,2±12,98*

Примітка: *- p<0,05 у порівнянні із контролем

Таблиця 3

Зміни параметрів агрегації у щурів із експериментальною патологією при концентрації АДФ 10,0 мкмоль/л

Групи тварин	Параметри агрегації		
	Ступінь агрегації, %	Час досягнення максимальної швидкості агрегації, сек	Швидкість агрегації, %/мин
Контрольна	87,3±10,27	270,4±32,25	79,5±10,43
Із експериментальною патологією	47,4±1,2*	76,0±19,0*	78,7±8,3

Примітка: *- p<0,05 у порівнянні із контролем

кровообігу органів панкреатодуоденальної зони. При цьому спостерігаються морфологічні зміни у стані сполучної тканини паренхіматозних органів при незміненому рівні показника її метаболізму - оксипроліну сечі. Це можна пояснити локалізованим характером пошкодження без залучення в патологічний процес всієї ФССТ і дією компенсаторних механізмів на віддаленому етапі експерименту. При цьому зниження функціональної активності тромбоцитів на цьому етапі моделювання хронічної патології панкреатодуоденальної зони відображає порушення реакції вивільнення тромбоцитарних факторів, що, в свою чергу, призводить до зниження колагеноутворення, яке відображає рівень оксипроліну (табл. 1).

Висновки

На віддаленому етапі хронічної експериментальної патології панкреатодуоденальної зони відбувається зниження агрегаційної активності тромбоцитів на тлі локалізованих змін сполучної тканини паренхіматозних органів. Достовірно не змінені рівні фракцій оксипроліну вказують на те, що на даному етапі немає переважання процесів

синтезу або розпаду колагену у системі сполучної тканини. У той же час початкові процеси ремоделювання тканин печінки і підшлункової залози, зміни в агрегаційних властивостях тромбоцитів свідчать про напруженість компенсаторних механізмів, які забезпечують регенерацію і збереження функцій даних органів.

Перспективи подальших досліджень

Результати досліджень по визначенню рівня оксипроліну та функціональної активності тромбоцитів у перспективі можуть бути використані для розширення області критеріїв діагностики захворювань панкреатодуоденальної зони та прогнозування їх перебігу.

Література. 1.Саркисов Д., Микроскопическая техника / Д. С. Саркисов, Ю.Л. Перова. - М.: Медицина, 1996. - 542с. 2.Шараев П.Н., Определение свободного и связанного оксипролина в моче / П.Н. Шараев, Е.А. Ботникова, В.М. Иванова и др. // Лаб. дело. - 1990. - № 12. - С.23-25. 3.Aho HJ. Experimental pancreatitis in the rat. Development of pancreatic necrosis, ischaemia and oedema after intraductal sodium taurocholate injection / HJ Aho, TJ Nevalainen, AJ Aho // Eur Surg Res. - 1983. - Vol.15(1). - P. 28-36. 4.Ghoshal K. Overview of Platelet Physiology: Its Hemostatic and Nonhemostatic Role in Disease Pathogenesis / K Ghoshal, M Bhattacharyya // Sci World J. - 2014. - Vol. 2014.

- Article ID 781857, 16 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/781857>. 5. Gutierrez-Ruiz M.C. Liver fibrosis: searching for cell model answers / M.C. Gutierrez-Ruiz, L.E. Gomez-Quiroz // *Liver Intern.* - 2007. - Vol. 10. - P. 434-439. 6. Koyama Y. Stellate Cells, Portal Myofibroblasts, and Epithelial-to-Mesenchymal Transition. In: *Stellate Cells in Health and Disease* / Y Koyama, P Wang, DA Brenner [et al.]. - Pinzani: Academic Press, 2015. - pp. 87-106. 7. Papatheodoridis G. Thrombotic risk factors and liver histologic lesions in non-alcoholic fatty liver disease. / G. Papatheodoridis, N Chrysanthos, E Cholongitas [et al.] // *J Hepatol.* - 2009. - Vol. 51(5). - P. 931-938. 8. Zarbock A. Platelet-neutrophil-interactions: linking hemostasis and inflammation / A Zarbock, RK Polanowska-Grabowska, K Ley // *Blood Rev.* - 2007. - Vol. 21. - P. 99-111.

**ИЗМЕНЕНИЯ СОСТОЯНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ
ТКАНИ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ
ТРОМБОЦИТОВ У КРЫС ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ
ПАТОЛОГИИ ОРГАНОВ
ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ**

С.Б.Павлов, О.Б.Литвинова, Н.Г.Семко

Резюме. В работе приведены данные о взаимосвязи морфофункционального состояния соединительной ткани паренхиматозных органов панкреатодуоденальной зоны и характера функциональной активности тромбоцитов у крыс с экспериментальной моделью хронической патологии панкреатодуоденальной зоны. Выявлено деструктивно-дистрофические изменения и фиброзе, явления тканевого отека, расширение и полнокровие кровеносных сосудов и изменения агрегационных свойств тромбоцитов.

Ключевые слова: соединительная ткань, панкреатодуоденальная зона, фиброз, агрегация тромбоцитов, оксипролин.

**CHANGES OF THE STATE OF THE CONNECTIVE
TISSUE AND FUNCTIONAL ACTIVITY OF PLATELETS
IN RATS AT MODELING PATHOLOGY OF ORGANS
OF PANCREATODUODENAL ZONE**

S.B.Pavlov, O.B.Litvinova, N.H.Semko

Abstract. The development of chronic inflammation of parenchymal organs is accompanied by increased synthesis of cytokines that activate stellate cells of the liver and pancreas, leading to an increase in the collagen production, and eventually to fibrosis of organs. At the same time, under the influence of pro-inflammatory cytokines activation of platelets with subsequent production of growth factors occurs that leads to the stimulation of collagen formation and beginning of fibrotic processes in the body. Release of inflammatory mediators activating both as physiological system of the connective tissue and platelet hemostasis occurs under the effect of damaging factor. The aim of the study was to investigate the relationship of morpho-functional state of the connective tissue of parenchymal organs in pancreatoduodenal zone and the nature of the functional activity of platelets in rats with chronic pathology.

On the distant stage of chronic experimental pathology of pancreatoduodenal zone morphological changes in the state of the connective tissue of parenchymal organs at a constant level of indicator of its connective tissue metabolism - urinary hydroxyproline took place. Level of hydroxyproline fractions were not significantly changed. This indicates that, at this stage there is no predominance of processes of synthesis or breakdown of collagen in the connective tissue. At the same time, initial processes of remodeling of the liver and pancreas tissue, changes in platelet aggregation testify about the intensity of compensatory mechanisms that ensure the regeneration and conservation functions of these bodies. Thus, on the distant stage of the experiment a damages parenchymatous organs of pancreatoduodenal zone have a local character and do not involve the entire system of the connective tissue into the pathological process.

Key words: connective tissue, pancreatoduodenal zone, fibrosis, platelet aggregation, hydroxyproline.

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

Clin. and experim. pathol. - 2015. - Vol. 14, №2 (52). - P. 139-143.

Надійшла до редакції 15.05.2015

Рецензент – проф. І.С. Давиденко

© С.Б.Павлов, О.Б.Литвинова, Н.Г.Семко, 2015

УДК 577.3:[616-099:546.711'131:599.23

В.В. Петринич,

Л.І. Власик,

О.А. Петринич

ВПЛИВ ШВИДКОСТІ АЦЕТИЛЮВАННЯ
НА ХАРАКТЕР ТОКСИЧНИХ ЕФЕКТІВ
МАРГАНЦЮ ХЛОРИДУ В ЩУРІВ

Вищий державний навчальний заклад
України "Буковинський державний
медичний університет", м. Чернівці

Ключові слова: марганцю хлорид,
швидкість ацетилювання.

Резюме. Робота присвячена вивченню особливостей індивідуальної схильності до токсичної дії марганцю хлориду ($MnCl_2$) у щурів з різним типом ацетилювання за умов підгострого експерименту. Встановлено, що підгостра інтоксикація $MnCl_2$ у дозах 5 мг/кг та 50 мг/кг у статевозрілих щурів з "повільним" та "швидким" типами ацетилювання супроводжується зниженням показників поведінкових реакцій, зростанням процесів вільнорадикального окиснення та антиоксидантного захисту (АОЗ) у крові та печінці. З'ясовано, що "швидкий" тип ацетилювання є маркером схильності до токсичної дії $MnCl_2$ в умовах підгострого експерименту на статевозрілих щурах.

Вступ

На сучасному етапі розвиток превентивної токсикології значно прискорився завдяки поширеності методів екогенетики [1]. Науковий інтерес обумовлений низкою досліджень, які свідчать, що суттєва різниця у дії ксенобіотиків пов'язана з генетичним поліморфізмом біотрансформуючих ензимів, який робить унікальним кожного індивідуума щодо його стійкості або чутливості до токсикантів [2]. Припускають, що характер шкідливих ефектів за умов дії солей важких металів залежить від типу ацетилювання [3]. Зокрема, за підгострої нітратно-кадмієвої інтоксикації серед статевозрілих щурів більш чутливими виявилися "швидкі" ацетилятори [4]. Токсична дія солей марганцю на організм досліджувалася неодноразово, однак без урахування типу ацетилювання.

Мета дослідження

Визначити роль типу ацетилювання у перебігу підгострої інтоксикації $MnCl_2$ за показниками поведінкових реакцій та біохімічними параметрами.

Матеріали та методи

Для досягнення поставленої мети нами проведені експериментальні дослідження на білих конвенційних аутбредних статевозрілих щурах-самцях. Визначення ацетилюючої здатності тварин проводили за допомогою амідопіринового тесту [5]. За кількістю виділеного з сечею N-ацетил-4-аміноантипірину дослідних тварин було розподілено на групи "швидких" та "повільних" ацетиляторів.

Підгостру інтоксикацію моделювали шляхом внутрішньошлункового введення $MnCl_2$ дос-

лідним тваринам в дозах 5 мг/кг та 50 мг/кг впродовж 28 діб. Евтаназію щурів виконували через 24 год після останнього введення речовин шляхом декапітації.

З метою оцінки пошкоджуючої дії $MnCl_2$ з урахуванням типу ацетилювання до початку експерименту та в динаміці інтоксикації (на 7-му, 14-ту, 21-шу та 28-му добу) вивчали показники поведінкових реакцій щурів (горизонтальна рухова активність (ГРА), вертикальна рухова активність (ВРА), норковий рефлекс (НР), емоційна реактивність (ЕР)). Сума даних показників складала інтегральну поведінкову активність (ІПА). Триваліть спостережень за кожною твариною - 3 хв.

Інтенсивність окиснювальної модифікації білків (ОМБ) у крові щурів визначали за методом О.Ю.Дубініної та співавт. [6] у модифікації І.Ф.Мещишена [7]. Вміст у крові продуктів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) - дієнових кон'югатів (ДК) вивчали за методом І.А.Волчегорського і співавт. [8], маленового альдегіду (МА) плазми та еритроцитів - за Ю.А.Владимировим, А.І.Арчаковим [9]. Стан АОЗ у крові оцінювали за показниками глутатіонпероксидази (ГП), каталази та вмістом вільних SH-груп. Активність ГП досліджували за І.Ф.Мещишеним [10], каталази - за М.А.Корольок та співавт. [11], концентрацію вільних SH-груп - за І.Ф.Мещишеним та співавт. [12]. У гомогенаті печінки за стандартними методиками визначали інтенсивність ОМБ за показниками альдегід- та кетондинітрофенілгідрозонів основного (АКДНФГОХ) та нейтрального (АКДНФГНХ) характеру, вміст дієнових кон'югатів (ДК), МА, активність ГП, каталази та концентрацію вільних SH-груп [13].

Дослідження виконані з дотриманням основних положень Ухвали Першого національного конгресу з біоетики "Загальні етичні принципи експериментів на тваринах" (2001 р.), Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовують в експериментах та інших наукових цілях (від 18.03.1986 р.), Директиви ЄС № 609 (від 24.11.1986 р.) і наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. та № 944 від 14.12.2009 р.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили шляхом визначення середніх арифметичних величин (М) та стандартної похибки (m). Оцінку різниці сукупностей вибірки проводили з використанням t-критерію Стьюдента. Відмінність між вибірками вважалася статистично вірогідною при $p < 0,05$.

Обговорення результатів дослідження

При уведенні $MnCl_2$ у дозі 5 мг/кг зміни показників поведінкових реакцій спостерігали вже на 7-й день експерименту в "повільних" та "швидких" ацетиляторів за зниженням значень ГРА та ІПА. Зокрема, у "повільних" та "швидких" ацетиляторів вірогідно знизилася ГРА (на 12,6 % та 10,2 % відповідно), ІПА (на 16,6 % та 8,2 % відповідно). НР у тварин із повільним типом ацетилювання знизився на 20,4 %, ВРА - на 23,8 %. Продовження введення ксенобіотика супроводжувалося подальшим зниженням цих величин і досягло свого максимуму до кінця експерименту, причому у тварин зі швидким типом ацетилювання зміни були більш виразні. Так, показник ГРА знизився на 39,2 % у повільних ацетиляторів та на 51,2 % у швидких, ВРА - на 63,8 % та 75 %, ІПА - на 35,7 % та 47,5 % відповідно. Показник НР знизився тільки у "швидких" (на 20,1 %). Вірогідних змін ЕР протягом всього експерименту не спостерігалося.

При порівнянні між собою "повільних" та "швидких" ацетиляторів дослідних груп (тих, у яких введення $MnCl_2$ зумовило вірогідні зміни поведінкових реакцій) встановлено, що показники ГРА на 28-му добу, ІПА на 14, 21 та 28-му добу у "швидких" тварин вірогідно нижчі, ніж аналогічні дані в "повільних". Показники ВРА на 14-ту добу та ІПА на 21-шу добу у тварин з обома типами ацетилювання також вірогідно різнилися на користь нижчих величин у "швидких", однак така закономірність спостерігалася і в групах контролю.

При уведенні шурам $MnCl_2$ у дозі 50 мг/кг після 7-кратного уведення ксенобіотика вірогідно знизилася ГРА: на 16,5 % у "повільних" ацетиляторів та на 19,6 % у "швидких". ВРА у "повільних" ацетиляторів зменшилася на 42,8 %, у

"швидких" - на 29 %. НР знизився на 18,4 % лише у "повільних" ацетиляторів. ІПА на 7-й день експерименту у "повільних" та "швидких" ацетиляторів відповідно знизився на 21,1 % та 19,4 %. Вірогідне зниження показників ГРА, ВРА, ІПА порівняно з контрольними групами спостерігалося впродовж всього експерименту та досягнуло максимальних змін на 28-му добу. Так, величина ГРА у тварин із "повільним" і "швидким" типом ацетилювання знизилася на 50,4 % та 60,6 %, ВРА - на 69,5 % та 81,2 %, ІПА - на 43,9 % та 52,5 % відповідно. Водночас величина ЕР не відрізнялася від показника контрольних груп.

При порівнянні між собою показників поведінкових реакцій у тварин з "повільним" та "швидким" типами ацетилювання (лише тих, які вірогідно змінилися при введенні $MnCl_2$), встановлено, що ГРА на 7-му, 14-ту, 21-шу, 28-му добу та ІПА на 14-ту, 28-му добу експерименту були вірогідно нижчими у "швидких" ацетиляторів. ВРА на 14-ту добу, ІПА на 7-му та 21-шу добу у тварин з обома типами ацетилювання також вірогідно різнилися на користь нижчих величин у "швидких", однак така закономірність спостерігалася і в групах контролю.

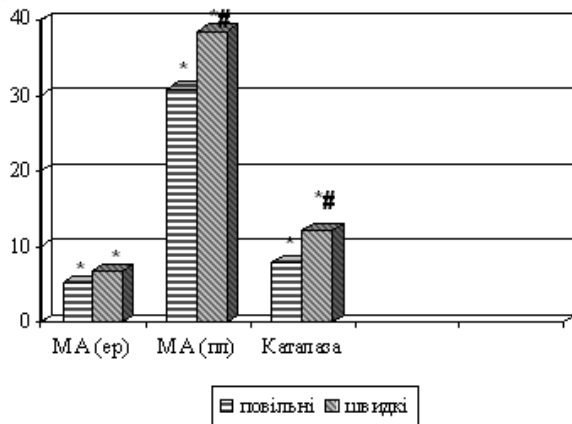
Отримані нами дані узгоджуються з результатами інших авторів, які вказують, що контакт з марганцем може зумовлювати нейроповедінковий дефіцит [14]. Марганець здатний пригнічувати активність холінерастери, що призводить до накопичення в синапсах ацетилхоліну, зниження чутливості холінорецепторів та уповільнення передачі імпульсів у синапсах і міоневральних системах. Більш виразні зміни ГРА та ІПА на кінець експерименту виявлено у "швидких" ацетиляторів, тому "швидкий" тип ацетилювання за змінами вказаних поведінкових реакцій можна вважати маркером схильності до токсичної дії $MnCl_2$ (в дозах 5 мг/кг та 50 мг/кг) у статевозрілих щурів в умовах підгострої інтоксикації.

Оцінка прооксидантно-антиоксидантного статусу організму може бути рекомендована як один з методів моніторингу стану здоров'я, при цьому зміна показників ОМБ, ПОЛ та АОЗ може слугувати маркерами ефекту дії шкідливих факторів. Не останнє місце в ініціації вільнорадикального окиснення займають інтоксикації різної природи, у т.ч. і вплив важких металів. У нашому дослідженні при введенні $MnCl_2$ у дозі 5 мг/кг спостерігали порушення прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу в крові щурів з "повільним" та "швидким" типами ацетилювання: вірогідно зростали показники МА в еритроцитах та у плазмі, активність каталази. Причому у тварин з

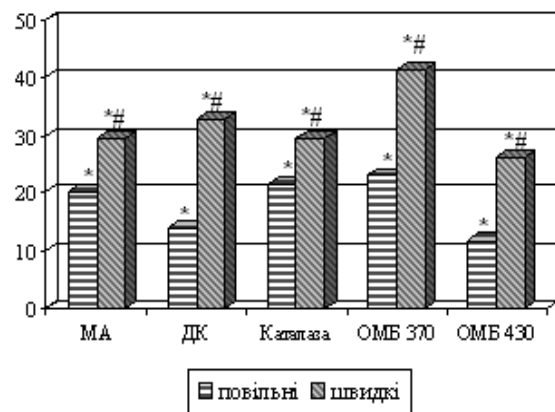
"швидким" типом ацетилювання прооксидантні порушення були більш виразними: спостерігалось зростання рівня АКДНФГОХ у крові (чого не було у "повільних" ацетиляторів), а вміст МА у плазмі та активність каталази вірогідно перевищували аналогічний показник у тварин із "повільним" типом ацетилювання (рис. 1а).

Збільшення дози $MnCl_2$ від 5 мг/кг до 50 мг/кг зумовило зростання порушень ОМБ, ПОЛ та АОЗ у крові щурів. У тварин з "повільним" типом ацетилювання порівняно з контролем спостерігалось вірогідне збільшення показників ОМБ, МА в еритроцитах та в плазмі, каталази, зменшення активності ГП. У крові щурів з "швидким" типом ацетилювання зміни перерахованих показників порівняно з контролем були більш виразними, причому показники ОМБ, вміст МА в еритроцитах та активність каталази вірогідно перевищували аналогічні дані у "повільних" ацетиляторів (рис. 2а).

В умовах впливу екотоксикантів першим органом-мішенню є печінка, де відбувається знешкодження ксенобіотиків, а основним індикатором функціонального стану клітин, який найбільше чутливий до агресії, вважають мітохондрії. При введенні $MnCl_2$ в дозі 5 мг/кг у печінці "повільних" та "швидких" ацетиляторів спостерігали вірогідне зростання показників ОМБ. Поряд з цим у печінці щурів зростали процеси ПОЛ з компенсаторним збільшенням активності ферментативної ланки АОЗ: у "повільних" та "швидких" ацетиляторів вірогідно підвищувалися вміст ДК, МА, активність каталази порівняно з контрольними групами. Вірогідно вагоміші порушення ОМБ, ПОЛ та АОЗ мали місце у тварин з "швидким" типом ацетилювання (рис. 1б). При збільшенні дози токсиканта до 50 мг/кг, у печінці щурів з "повільним" та "швидким" типами ацетилювання виявлено аналогічні зміни (зростання показників ОМБ, ПОЛ та АОЗ порівняно з контрольними групами), при



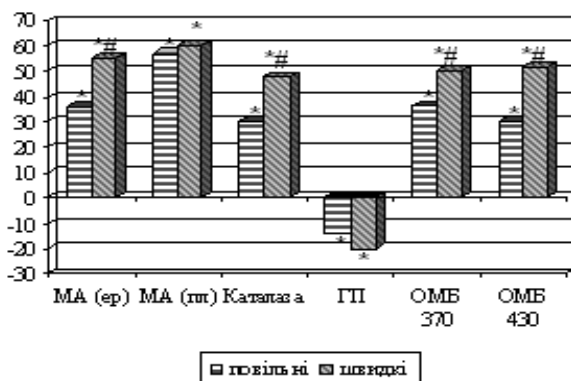
а



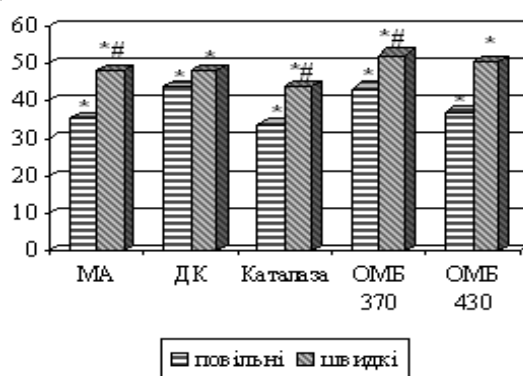
б

Рис. 1. Показники ПОЛ, АОЗ в крові (а) та ПОЛ, АОЗ і ОМБ у печінці (б) щурів з різним типом ацетилювання при введенні $MnCl_2$ у дозі, відповідній 1/100 ЛД50 (% по відношенню до контрольних значень).

Примітки: * - різниця вірогідна порівняно з показником у групі контролю ($p < 0,05$); # - різниця вірогідна порівняно з показником "повільних" ацетиляторів ($p < 0,05$).



а



б

Рис. 2. Показники ПОЛ, АОЗ та ОМБ у крові (а) та печінці (б) щурів з різним типом ацетилювання при введенні $MnCl_2$ у дозі, відповідній 1/10 ЛД50 (% по відношенню до контрольних значень).

Примітки: * - різниця вірогідна порівняно з показником у групі контролю ($p < 0,05$); # - різниця вірогідна порівняно з показником "повільних" ацетиляторів ($p < 0,05$).

цьому у "швидких" ацетиляторів показники АКДНФГНХ, МА та каталази вірогідно перевищували такі у "повільних" (рис. 2б).

Отже, про більшу схильність "швидких" ацетиляторів до токсичної дії $MnCl_2$ у дозах 5 мг/кг та 50 мг/кг можна судити за наступними вірогідними змінами, порівняно з "повільними" ацетиляторами: зниженням ГРА та ПА, зростанням активності каталази, рівня АКДНФГОХ в крові, підвищенням показників АКДНФГНХ, МА та каталази в печінці.

Відомо, що реакція N-ацетилювання потребує у якості кофактора ацетилКоА, який також є компонентом біологічного синтезу нейротрансмітера ацетилхоліну. Ймовірно, що більш активний перебіг реакцій N-ацетилювання із використанням ацетилКоА відбувався у "швидких" ацетиляторів, що зумовило нестачу спільного субстрату ацетилКоА для реакцій синтезу ацетилхоліну. Певний дефіцит останнього міг викликати розслаблення м'язів шлунково-кишкового тракту та деяке уповільнення моторно-евакуаторної функції кишечника. Це, у свою чергу, могло сприяти покращенню всмоктування $MnCl_2$, у т.ч., на етапі печінково-кишкової рециркуляції. Можна припустити, що за рахунок вказаного механізму "швидкі" ацетилятори були більш схильними до виникнення токсичних ефектів $MnCl_2$ в нашому дослідженні.

Висновки

1. Статевозрілі щури з "швидким" типом ацетилювання є більш уразливими до підгострої дії $MnCl_2$ у дозах 5 мг/кг та 50 мг/кг, ніж "повільні" ацетилятори, за вірогідними змінами поведінкових реакцій (ГРА, ПА) та біохімічними критеріями (зростанням активності каталази, рівня АКДНФГОХ в крові, підвищенням показників АКДНФГНХ, МА та каталази в печінці).

2.3 метою попередження виражених інтоксикацій марганцю хлоридом професійний відбір працівників доцільно проводити з урахуванням типу ацетилювання.

3. Маркери ефекту токсичної дії марганцю хлориду (показники ОМБ, ПОЛ, АОЗ) можуть бути використані при діагностиці ступеню інтоксикації та з метою контролю ефективності лікування.

Перспективи подальших досліджень

Полягають у вивченні протекторної дії кверцетину щодо токсичної дії марганцю хлориду залежно від швидкості ацетилювання у щурів.

Література. 1. Гармонов С.Ю. Аналитические методы исследования генетического полиморфизма организма человека / С.Ю. Гармонов, М.И. Евгенев, И.Е. Зыкова //

Вопросы медицинской, биологической и фармацевтической химии. - 2004. - № 1. - С. 3-20. 2. Гнагтейко О.З. Екогенетичні аспекти патології людини, спричиненої впливом шкідливих факторів зовнішнього середовища / О.З. Гнагтейко, Н.С. Лук'яненко // Безпека життєдіяльності. - 2008. - № 5-6. - С. 32-38. 3. Соблирова Ж.Х. Быстрый тип ацетилювання - возможный маркер предрасположенности к заболеваниям органов мочевой системы / Ж.Х. Соблирова, Е.А. Харина // Нефрология и диализ. - 1999. - Т. 1, № 1. - С. 14-17. 4. Власик Л.І. Гігієнічне значення типу ацетилювання як біомаркера схильності до шкідливого впливу нітрату натрію та хлориду кадмію у тварин різних вікових груп / Л.І. Власик, Т.І. Кметь, О.Г. Кметь // Клініч. та експерим. патол. - Т. 5, № 4. - С. 14-17. 5. Попов Т.А. Метод оценки активности оксидаз печени / Т.А. Попов, О.Б. Леоненко // Гигиена и санитария. - 1977. - № 9. - С. 56-59. 6. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения / Е.Е. Дубинина, С.О. Бурмистров, Д.А. Ходов [и др.] // Вопр. мед. химии. - 1995. - Т. 41, № 1. - С. 24-26. 7. Мещишен І.Ф. Метод визначення окислювальної модифікації білків (сироватки) крові / І.Ф. Мещишен // Бук. мед. вісник. - 1998. - Т. 2, № 1. - С. 156-158. 8. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гепатанализиропранных экстрактах крови / И.А. Волчегорский, А.Г. Налимов, Б.Г. Яровинский [и др.] // Вопросы мед. химии. - 1989. - Т. 35, № 1. - С. 127-131. 9. Владимиров Ю.А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю.А. Владимиров, А.И. Арчаков. - М.: Наука, 1972. - 252 с. 10. Мещишен І.Ф. Механізм действия четвертичных аммониевых соединений (этония, додекония и их производных) на обмен веществ в норме и патологии / И.Ф. Мещишен // Дис. докт. биол. наук. - Черновцы, 1991. - 254 с. 11. Метод определения активности каталазы / М.А. Королук, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова [и др.] // Лаб. дело. - 1988. - № 1. - С. 16-19. 12. Мещишен І.Ф. Метод кількісного визначення HS-груп у крові / І.Ф. Мещишен, Н.П. Григорьева // Бук. мед. вісник. - 2002. - Т. 6, № 2. - С. 190-192. 13. Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень Центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії / [В.М. Магальяс, А.О. Міхєєв, Ю.С. Роговий та ін.] - Методичний посібник. - Чернівці: БДМА, 2001. - 42 с. 14. Betharia S. Neurobehavioral effects of lead and manganese individually and in combination in developmentally exposed rats / S. Betharia, T.J. Maher // Neurotoxicology. - 2012. - Vol. 33, № 5. - P. 1117-1127.

ВЛИЯНИЕ ТИПА АЦЕТИЛИРОВАНИЯ НА ХАРАКТЕР ТОКСИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ МАРГАНЦА ХЛОРИДА У КРЫС

В.В. Петринич, Л.І. Власик, О.А. Петринич

Резюме. Работа посвящена изучению особенностей индивидуальной склонности к токсическому действию марганца хлорида ($MnCl_2$) у крыс с разным типом ацетилювания в условиях подострого эксперимента. Установлено, что подострая интоксикация $MnCl_2$ в дозах 5 мг/кг и 50 мг/кг у половозрелых крыс с "медленным" и "быстрым" типами ацетилювания сопровождается снижением показателей поведенческих реакций, ростом процессов свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты (АОЗ) в крови и печени. Выяснено, что "быстрый" тип ацетилювания является маркером предрасположенности к токсическому действию $MnCl_2$ в условиях подострого эксперимента на половозрелых крысах.

Ключевые слова: марганца хлорид, скорость ацетилювания.

INFLUENCE OF ACETYLATION TYPE ON THE CHARACTER OF THE TOXIC EFFECTS OF MANGANOUS CHLORIDE IN RATS

V.V. Petrynych, L.I. Vlasyk, O.A. Petrynych

Abstract. The article deals with the studying peculiarities of individual susceptibility to the toxic action of manganous

chloride ($MnCl_2$) in rats with various type of acetylation under conditions of subacute experiment. Subacute $MnCl_2$ intoxication in the doses of 5 mg/kg and 50 mg/kg in mature rats with "slow" and "rapid" types of acetylation was found to be accompanied by the decreased indices of behavioral reactions, and increased processes of free radical oxidation and antioxidant defense (AOD) in the blood and liver. The "rapid" type of acetylation is a susceptibility marker to $MnCl_2$ toxic action under conditions

of subacute experiment on mature rats.

Key words: manganous chloride, acetylation rate.

Higher State Educational Establishment of Ukraine

"Bukovinian State Medical University", Chernivtsi

Clin. and experim. pathol. - 2015. - Vol.14, №2 (52). - P.144-148.

Надійшла до редакції 29.05.2015

Рецензент – доц. І.М. Яремій

© В.В. Петринич, Л.І. Власик, О.А. Петринич, 2015



УДК 616.98:578.828

*O.V. Pidverbetska,**L.D. Todoriko,**T.I. Ilchyshyn*

Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi

THE ROENTGENOLOGICAL MANIFESTATION OF PULMONARY TUBERCULOSIS IN HIV-POSITIVE PATIENTS

Key words: *tuberculosis, HIV-infection, diagnostics.*

Abstract. *Due to the precipitous decline in epidemiological situation of HIV-infection in Ukraine and in the world, annual increasing of the number of HIV-associated tuberculosis cases is observed. Tuberculosis in HIV-positive patients is characterized by difficulty of the diagnostic. The article presents the results of the analysis of the roentgenological manifestation of pulmonary tuberculosis in HIV-positive patients.*

Introduction

People living with HIV-infection/AIDS are 29 times more likely to develop tuberculosis than those who are HIV/AIDS-negative. About 50% of the 1.1 million HIV-positive people are estimated to have developed tuberculosis (TB) in the same year [6].

The fact that HIV/AIDS was really fast to spread on all continents made it a real epidemic and one of the most global problems in the healthcare, and made the epidemic situation of tuberculosis even worse [4, 6]. The largest number of the registered patients, who live with HIV/AIDS falls for developing countries. That is why the problem of HIV/AIDS-infection is of urgent importance for Ukraine [4, 5]. According to the UNAIDS (The Joint United Nations Program on HIV/AIDS) data in the European region, Ukraine wins the first place in the spread of HIV/AIDS-infection and second place in HIV/AIDS-associated tuberculosis [5, 6].

Tuberculosis in HIV-positive patients is characterized by difficulties of diagnostic due to modifications of TB manifestation and decreasing of effectiveness of different diagnostic methods [1, 2, 3, 4].

Aim of investigation

To estimate the character of the roentgenographic changes in patients with the pulmonary tuberculosis on the background of HIV/AIDS-infection.

Materials and methods

To achieve the aim of the research there were examined 70 patients with pulmonary tuberculosis. The research was conducted for the period: second half of 2013 - 2014.

The including criteria were: the confirmed diagnosis of the primary diagnosed pulmonary tuberculosis (PDTB) and presence of HIV-testing results.

The excluding criteria were: the absence of the final HIV-test results in patients with tuberculosis.

On the basis of the HIV-status data two groups of patients were formed. The main group 1 was formed by 30 patients with co-infection HIV/tuberculosis, the control group 2 was formed by 40 HIV-negative patients with the PDTB.

The average age of the patients in group 1 was 38,9 5,2 years (minimum 27 years, maximum 49 years): young people made up 10 %, seniors - 73,3 % and middle-aged - 16,7 %, so the number of mature age patients prevailed.

The average age of the patients in group 2 was 37,4 14,35 years (minimum 18 years, maximum 74 years): the mature age patients prevailed - 40 %, a significant number of patients was made up by young people - 30 %, middle-aged patients made up - 15 % and senior patients - 15 %.

According to the gender division the male patients prevailed in both groups: in group 1 males made up - 76,7 % (23 people), females - 23,3 % (7 people), in group 2 the males made up - 80 % (32 patients), and females - 20 % (8 patients).

According to the anamnesis, the HIV-positive patients from group 1 got infected in a parenteral way in 43,3 % of cases, in other cases - in a sexual way (56,7%).

For the roentgenological examination of the patients were used the examination roentgenography both in frontal and lateral views, linear tomography, target roentgenography and computer tomography.

Analysis of data was performed using the SPSS software package, version 10.5 (SPSS). Significance was defined at the 5% level.

Results and Discussion

The clinical forms of the tuberculosis in HIV-positive patients, depending on the kind of the

tuberculosis progression, and data about involving of extrapulmonary organs in specific TB process and unusual medium and lower lobe localization of tuberculosis in comparison with HIV-negative patients are shown in the table 1.

It was found that the prevalence of spread forms of lungs' damage in patients with the pulmonary tuberculosis and AIDS was higher than in group 2. The most frequent was the disseminative clinical-roentgenographical form of tuberculosis ($p < 0,0001$), that in comparison with HIV-negative patients with the pulmonary tuberculosis was two times more frequent - 80% versus 40% ($p = 0,02$). The infiltrating form of the pulmonary tuberculosis was less frequent in HIV-positive in comparison with the patients from group 2 - 10 % in group 1 versus 50% in group 2 ($p = 0,023$). There were found no considerable differences of frequency occurrences of nidal tuberculosis in HIV-positive and HIV-negative patients - 10 % in group 1 versus 10% in group 2 ($p = 0,05$). In patients from group 1 more often one could observe the tuberculosis of the extrapulmonary localization (in the form of tuberculosis of intrathoracic lymph nodes and tuberculosis pleuritis) than in patients from group 2 -

23,3 % in group 1 versus 2,5% in group 2 ($p = 0,0096$). The tuberculosis of the lymph nodes (intrathoracic, paracaval, mesenterial) in group 1 was found in 10 % patients with disseminative pulmonary tuberculosis, and exudative pleuritis - in 13,3 % patients with disseminative tuberculosis and in 33,3% patients with infiltrating pulmonary tuberculosis. In group 2 in 2,5% patients was found the exudative pleuritis.

The data about the frequency of destructive forms of the pulmonary tuberculosis in patients with co-infection in comparison with group 2 in accordance with clinical and roentgenographical form of tuberculosis are shown in the table 2.

It was researched that the HIV-positive patients with the pulmonary tuberculosis, less cases of destruction of lung tissue than in HIV-negative patients with tuberculosis being diagnosed for the first time and who have no AIDS infection - 43,3% instances of destruction cases in group 1 versus 85% instances in group 2 ($p = 0,0004$). The destructive changes of the lung tissue in group 1 were observed less often than in group 2 as by infiltrating form of tuberculosis - 33,3% versus 85% ($p < 0,05$), so also by

Table 1

Clinical forms of the tuberculosis in HIV-positive and HIV-negative patients with the pulmonary primary diagnosed tuberculosis

Clinical form of the tuberculosis, %	Group 1 (n=30)	Group 2 (n=40)	P
Nidal	10	10	>0,05
Infiltrative	10	50	<0,05
Disseminative	80	40	<0,05
In combination with extrapulmonary tuberculosis	23,3	2,5	<0,05
Medium and lower lobe localization of tuberculosis	3,3	4,2	>0,05

Note. Group 1 – HIV-positive patients with PDTB; Group 2 – HIV-negative patients with the PDTB; p – indicator of statistical probability.

Table 2

The destruction of the lung tissue in HIV/AIDS-associated pulmonary tuberculosis

Clinical form of tuberculosis	Presence of destruction, %		P
	Group 1 (n=30)	Group 2 (n=40)	
Nidal (n1=3, n2=4)	0	10	0,6
Infiltrating (n1=3, n2=20)	33,3	85	0,028
Disseminative (n1=24, n2=16)	50	93,7	0,020

Notes. Group 1 – HIV/AIDS-associated pulmonary tuberculosis; group 2 – HIV-negative patients with the pulmonary tuberculosis; p – indicator of statistical probability

the disseminative form of the pulmonary tuberculosis - 50 % in group 1 versus 93,7 % in group 2 ($p < 0,05$).

In the tables 3 and 4 is presented the roentgenographical characteristic of the certain clinical forms of the pulmonary tuberculosis in HIV-positive and HIV-negative patients.

The analysis of the received data showed, that in HIV-positive patients with nidal and infiltrating pulmonary tuberculosis roentgenographically were found soft foci without distinct boundaries, that was two times more frequent than in patients from group 2 (66,7% in group 1 versus 30% in group 2, $p < 0,05$). The foci were mostly localized in the upper parts of

the lungs ($p < 0,05$), however, in 16,7% instances was observed the lower lobe localization of the pathologic process, that was a credibly higher indicator than in patients from group 2 ($p < 0,05$).

In group 1 credibly more often, than in HIV-positive patients were found the roentgenographic characteristics of the tuberculosis of intrathoracic lymph nodes and pleuritis (33,3% in group 1 versus 0% in group 2, $p < 0,05$).

It was researched the roentgenographic characteristics of the disseminated pulmonary tuberculosis in HIV-positive patients: in comparison with group 2, in patients from group 1 credibly more often was

Table 3

Roentgenographic characteristics of the nidal and infiltrating pulmonary tuberculosis in HIV-positive patients

Roentgenographic characteristics, %	Group 1 (n=6)	Group 2 (n=20)	P
Typical localization	83,3	100	>0,05
Lower and medium lobe localization	16,7	0	<0,05
One-sided process	100	100	>0,05
Two-sided process	0	0	>0,05
Polymorphous foci (soft, fibrous, thick)	0	20	<0,05
Medium thickness	33,3	50	<0,05
Soft foci without distinct boundaries	66,7	30	<0,05
Extrapulmonary localization (tuberculosis of intrathoracic lymph nodes, pleuritis)	33,3	0	<0,05

Notes. Group 1 – HIV-positive patients with pulmonary tuberculosis;

Group 2 – HIV-negative patients with the pulmonary tuberculosis; p – indicator of statistical probability

Table 4

Roentgenographic characteristics of the disseminative pulmonary tuberculosis in HIV-positive patients

Roentgenographic characteristics	Group 1 (n=24)	Group 2 (n=16)	P
One-sided process	0	6,3	>0,05
Two-sided process	100	93,8	>0,05
Slightly nidal dissemination	37,5	18,75	<0,05
Medium and highly nidal dissemination	58,3	82,25	>0,05
Discharge foci	30,4	25	>0,05
Mild intensity	47,9	31,2	<0,05
Medium intensity	29,1	25	>0,05
Foci of various intensity, intensive	20,8	43,8	<0,05
Extrapulmonary localization (tuberculosis of intrathoracic lymph nodes, pleuritis)	16,7	6,25	<0,05

Note. Group 1 – patients with HIV/AIDS-associated pulmonary tuberculosis;

group 2 – HIV-negative patients with the pulmonary tuberculosis; p – indicator of statistical probability

observed the slightly nodal dissemination (37,5% in group 1 versus 18,75% in group 2), mainly of a low intensity (47,9% in group 1 versus 31,2% in group 2), throughout both lungs. In 16,7% of HIV-positive patients roentgenographically were found the characteristics of the extrapulmonary tuberculosis that was almost 3 times more frequent than in group 2 ($p < 0,05$).

Conclusions

The analysis of the roentgenographic changes of HIV/AIDS-associated pulmonary tuberculosis allowed to find out that the most spread clinical form in HIV-positive patients with the pulmonary tuberculosis being diagnosed for the first time is the disseminated form ($p < 0,0001$). In HIV/AIDS-associated pulmonary tuberculosis being diagnosed for the first time credibly more frequently in comparison with HIV-negative patients, were found slightly intensive foci, medium and lower lobe localization of disease, in combination with the tuberculosis of intrathoracic lymph nodes and specific exudation pleuritis ($p < 0,05$). The frequency of the typical for the tuberculosis destructive changes in the lungs was less observed in patients with HIV/AIDS-associated pulmonary tuberculosis being diagnosed for the first time - in 43,3% of patients in group 1 versus 85% in group 2 ($p < 0,05$).

Prospects for further research

As it was shown in the article HIV-associated tuberculosis is characterized by modification of X-ray manifestation of specific tuberculous lesion, thus, it reduces the effectiveness of radiologic diagnostic methods and indicates the necessity of further investigation of other more sensitive methods of TB diagnostic.

References. 1. Analysis of deaths in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis combined with HIV

infection / V. N. Zimina, A. V. Kravchenko, U. R. Ziuzia [et al.] // Therapeutic Archives. - 2011. - Т. 83, № 11. - P. 25-30. 2. Babaeva I. U. Radiological features of disseminated pulmonary tuberculosis in the late stages of HIV infection / I. U. Babaeva, O. P. Frolova, O. V. Demihova // Problems of TB and lung diseases. - 2006. - № 10. - P. 20-25. 3. Generalized tuberculosis in patients with HIV-infection at the stage of secondary diseases / V. N. Zimina, A. V. Kravchenko, F. A. Batyrov [et al.] // Infection diseases. - 2010. - Т. 8, № 3. - P. 5-8. 4. Todoriko L. D. Actual questions of co-infection of HIV / TB in Ukraine, in Bukovina / L. D. Todoriko // Clinical Immunology. Allergology. Infectology. - 2011. - № 9-10. - P. 22-25. 5. Tuberculosis in Ukraine (Analytical-statistical directory 2012-2013) / Center of med. statistics of MOH of Ukraine; U. I. Feshenko [et al.] - K., 2014. - 75 p. 6. WHO. Global tuberculosis report 2014. - 154 p.

РЕНТГЕНОЛОГІЧНІ ПРОЯВИ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ У ВІЛ-ПОЗИТИВНИХ ХВОРИХ

О.В. Підвербецька, Л.Д. Тодорико, Т.І. Ільчишин

Резюме. Внаслідок стрімкого погіршення епідеміологічної ситуації по ВІЛ-інфекції в Україні та світі, спостерігається щорічне збільшення кількості випадків ВІЛ-асоційованого туберкульозу, який характеризується важкістю діагностики. У статті наведено результати аналізу рентгенологічних проявів туберкульозу легень у ВІЛ-позитивних хворих.

Ключові слова: туберкульоз, ВІЛ-інфекція, діагностика.

РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ У ВИЧ-ПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ БОЛЬНЫХ

Е.В. Подвербецкая, Л.Д. Тодорико, Т.И. Ильчишин

Резюме. Вследствие стремительного ухудшения эпидемиологической ситуации по ВИЧ-инфекции в Украине и мире, наблюдается ежегодное увеличение количества случаев ВИЧ-ассоциированного туберкулеза, который характеризуется тяжестью диагностики. В статье приведены результаты анализа рентгенологических проявлений туберкулеза легких у ВИЧ-положительных больных.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, диагностика.

Высшее государственное учебное заведение Украины
"Буковинский государственный медицинский
университет", г. Черновцы

Clin. and experim. pathol. - 2015. - Vol. 14, №2 (52). - P. 149-152.

Надійшла до редакції 03.06.2015

Рецензент – проф. О.І. Федів

© О.В. Підвербецька, Л.Д. Тодорико, Т.І. Ільчишин, 2015

УДК 616-007.213-056.7-07

Н.І. ПідвисоцькаБуковинський державний медичний
університет, м. Чернівці**ДО ПРОБЛЕМИ ПОСТАНОВКИ ДІАГНОЗУ
СИНДРОМУ ШЕРЕШЕВСЬКОГО-
ТЕРНЕРА****Ключові слова:** діти, синдром
Шерешевського-Тернера, низький
зріст, дисгенезія гонад.**Резюме.** Патогномічними ознаками синдрому Шерешевського-Тернера є: низькорослість, широка грудна клітка, гіпертелоризм сосків, уроджений лімфатичний набряк кистей та стоп. В основі захворювання має місце патологічний набір хромосом із дефіцитом однієї X-хромосоми. Діти низького зросту з дисгенезією гонад, як група ризику щодо синдрому Шерешевського-Тернера, потребують комплексного клінічно-генеалогічного та цитогенетичного обстеження з метою ранньої діагностики даної патології.**Вступ**

У педіатричній практиці зустрічаються генетично гетерогенні патологічні стани, які клінічно проявляються низьким зростом та гіпогонадизмом. Знання генезу та клінічної симптоматики патології, що характеризується низькорослістю та дисгенезією гонад, є необхідним для чіткої орієнтації в диференційно-діагностичних аспектах окремих нозологічних форм, призначенні адекватного лікування та ефективного медико-генетичного консультування. Найуспішнішою є діагностика спадкових захворювань, які мають специфічні особливості фенотипу. До таких захворювань, насамперед, належить синдром Шерешевського-Тернера.

Симптомокомплекс, що поєднує низькорослість із дисгенезією гонад, був відмічений ще Робертом Рессле в 1922 році та названий ним "сексогенною карликовістю". Детальніше синдром низькорослості, статевого інфантилізму, криловидних складок на шії та вальгусної деформації ліктьових суглобів описав у семи жінок Генрі Тернер в 1938 році. У 1959 році Ford та співавтори вперше виявили порушення в складі статевих хромосом, а саме - відсутність однієї X-хромосоми, характерне для даного синдрому. Більшість зародків з каріотипом 45,X0 (істинна моносомія) гинуть внутрішньоутробно, тому поширеність патології серед новонароджених дівчаток становить тільки 1:2500-5000 [1, 2]. В клінічній практиці, можуть зустрічатися випадки, нетипові для "класичного" варіанта. Це пояснюється існуванням менш поширених генетичних форм синдрому: мозаїчної форми моносомії (каріотип 46,XX/45,X0 або 46,XY/45,X), неповної моносомії за X-хромосою (ізохромосома X або делеція частини X-хромосоми), які перебігають легше. Найчастіші ознаки захворювання - низькорослість та дисгенезія гонад. Але характерні також аномалії серцево-судинної, кісткової,

сечовидільної та інших систем [3, 4, 5]. Це призводить до того, що батьки звертаються до лікарів різного фаху, тому обізнаність лікарів у питаннях постановки діагнозу синдрому Шерешевського-Тернера є актуальною.

Мета дослідження

Визначити клініко-фенотипові та цитогенетичні характеристики синдрому Шерешевського-Тернера в Чернівецькій області.

Матеріал і методи

Обстежено 9 дітей із синдромом Шерешевського-Тернера, віком 3-15 років, які знаходилися на лікуванні в ендокринологічному відділенні ОДКЛ м. Чернівці. Використано клініко-генеалогічний, синдромологічний аналіз, цитогенетичне обстеження, загальноклінічні та статистичні методи.

Обговорення результатів дослідження

Найчастішою причиною, з якої проводилося обстеження з подальшою консультацією ендокринолога та генетика, було відставання у фізичному розвитку, зокрема, низькорослість.

Родовід, дані про стан здоров'я батьків: спадковість по материнській та батьківській лініях не обтяжена, випадки низькорослості в родині відсутні. Не визначено кореляційних зв'язків між віком матері та виникненням синдрому Шерешевського Тернера у дитини. Перебіг вагітності у матері був ускладнений у 78% випадків (загроза переривання, ФПН, багатоводдя, гестози вагітності, пієлонефрит, ожиріння, персистуючі TORCH-інфекції). У двох випадках були запідозрені уроджені вади розвитку плоду при УЗД, але одна жінка відмовилася від переривання вагітності, у іншої - діагноз встановлено після 22 тижня гестації.

Фенотипові характеристики дітей включали: низький зріст у межах 3-10 перцентилів відпо-

відного віку (100%); низька межа росту волосся на потилиці (89%); широка грудна клітка із широко розставленими сосками (78%); коротка шия (44%); деформовані вушні раковини (44%) та їх низьке розташування (67%); вузькі, випуклі, з глибоким нігтьовим ложем нігті (67%); готичне піднебіння (55%); птеригіум (криловидні складки на шії) - 33%. У 1 дитини визначено наявність чисельних неувусів, які з'явилися у 4 річному віці. При УЗД органів малого тазу у 78% випадків виявлено гіпоплазію матки та придатків. У 44% випадків діагностовано уроджені вади серця: септальні вади у 3 випадках (33%), коарктацію аорти - одному випадку. Вади сечостатевої системи, зокрема, подвоєння ниркової миски та підковоподібна нирка, спостерігалися у 44% хворих. Одну із основних діагностичних ознак - уроджений лімфатичний набряк кистей та стоп, що дозволяє запідозрити синдром Шерешевського-Тернера ще в пологовому будинку в нашому дослідженні не відмічено. Аномалії опорно-рухової системи в обстежених дітей представлені кіфосколіозом (33%); двобічною плоскостопією (22%); щільною м'якого та твердого піднебіння (11%), порушенням рядності зубів (11%). Порушення зі сторони ЦНС включали когнітивну недостатність (44% випадків) та прояви нічного енурезу (11%). Описано офтальмологічні зміни (спазм акомодатії та міопія); порушення функції щитоподібної залози.

У всіх дітей діагноз верифіковано за допомогою дослідження каріотипу: у 6 дівчат (67%) виявлено істинну моносомію по Х-хромосомі; у 3 (33%) - мозаїчну форму моносомії (46,XX/45,X0).

Встановлення діагнозу до періоду статевого дозрівання дало змогу провести дівчаткам ефективну замісну терапію препаратами СТГ та естрогенами та соціальну адаптацію у їх сім'ях.

Висновки

Кардинальними ознаками синдрому Шерешевського-Тернера є низькорослість та дисгенезія гонад. Всім дівчаткам із затримкою зросту нез'ясованої етіології або затримкою пубертату та відсутністю ознак, що виключають синдром Шерешевського-Тернера необхідно проводити детальне УЗД внутрішніх та органів малого тазу і цитогенетичне дослідження.

Спостереження за хворими із синдромом Ше-

решевського-Тернера повинно проводитися, в першу чергу, генетиками, як координаторами спостереження за даними сім'ями, що буде сприяти ранній діагностиці, адекватному лікуванню та покращанню соціальної адаптації хворих та їх сімей із залученням фахівців різних профілів (ендокринолога, гінеколога, ортопеда та інших спеціалістів).

Література. 1. Джонс К.Л. Наследственные синдромы по Девиду Смитю. Атлас-справочник; [пер. с англ. А.Г. Азова, И.А. Ивановой, А.В. Мишарина и др.] - М.: Практика, 2011. - 1024 с. 2. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование / С.И. Козлова, Н.С. Демикова, Е.И. Семанова, О.Е. Бенникова. - [2-е изд.]. - М.: Практика, 1996. - 416 с. 3. Hassold T. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus / T. Hassold // Hum. Genet. - 1992. - №89. - P. 647. 4. Guarneri M.P. Turner's syndrome / M.P. Guarneri // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. - 2001. - №14. - P. 952. 5. Quigley C.A. Growth hormone and low dose estrogen in Turner syndrome: Result of a United States multicenter trial to near-final height / C.A. Quigley // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2002. - №87. - P. 2033.

К ПРОБЛЕМЕ ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА СИНДРОМА ШЕРЕШЕВСКОГО-ТЕРНЕРА

Н.И. Пидвысоцкая

Резюме. Патогномические признаки синдрома Шерешевського-Тернера: низкорослость, широкая грудная клетка, гипертелоризм сосков, врожденный лимфатический отек кистей и стоп. В основе заболевания имеет место патологический набор хромосом с дефицитом одной Х-хромосомы. В отдельных случаях наблюдаются только морфологические изменения в Х-хромосоме. Дети низкого роста с дисгенезией гонад нуждаются в комплексном клинико-генеалогическом и цитогенетическом исследовании с целью ранней диагностики данной патологии.

Ключевые слова: дети, синдром Шерешевського-Тернера, низкий рост, дисгенезия гонад.

TO THE PROBLEM OF TURNER'S SYNDROME DIAGNOSIS

N.I. Pidvysotska

Abstract. Pathognomonic signs of Turner syndrome are: low growth, broad chest, nipples hyperteloryzm, congenital lymphatic edema of hands and feet. The basis of the disease is a pathological set of chromosomes with a deficit of one X chromosome. Low growth children with gonadal dysgenesis, as a risk group for Turner syndrome, require complex, clinically-genealogical and cytological examination for early detection of this disease.

Key words: children, Turner's syndrome, short stature, gonadal dysgenesis.

Higher State Educational Establishment of Ukraine

"Bukovinian State Medical University", Chernivtsi

Clin. and experim. pathol. - 2015. - Vol.14, №2 (52). - P.153-154.

Надійшла до редакції 01.04.2015

Рецензент – проф. В.Ф. Мислицький

© Н.І. Пидвысоцкая, 2015

УДК 616.1-005-073:616.12-008.331.1

*I.A. Plesh,**L.D. Boreiko,**L.I. Haidych,**N.O. Slyvka*

Bukovinian State Medical University

NEW DIAGNOSTIC CRITERIA OF COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION II ST.

Keywords: *arterial-venous hypertension, circadian BP profile.*

Abstract. *24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) and vascular tone comprehensive study by the author's method - angio-tensio-rheo-baro-graphy (ATRBG) using compression test was carried out in 98 hypertensive patients with essential hypertension (EH) stage II, mostly with II stage of high blood pressure and 18 persons of the control group (BP). In patients with EH stage II "Non dipper" and night picker prevailed in the structure (61%) circadian control group, which was mostly represented by persons with dipper circadian BP profile. The results of comprehensive assessment of vascular tone using ATRBG and classic CVP measurement may indicate that the arterial hypertension is combined with venous one in the majority of patients with EH stage II and low circadian profile. This method of examination can be proposed as a noninvasive diagnostic tool to measure CVP, to detect the EH type, and to select the pathogenetically substantiated medication treatment of it.*

Introduction

Despite the wide range of medications and well-developed treatment protocols for essential hypertension (EH), the problem of effective control of treatment is still actual. The measures to limit disease progression, guarantee reducing the frequency of possible complications (stroke, heart attacks) are not quite successful, unfortunately [1,5,6,10-12].

The problem is the lack of integrated assessment of hemodynamics in patients with EH. First of all, it is necessary to diagnose the type of EH. It is important to investigate the mechanisms of pathogenesis and progression of the disease not only according to the degree of high BP and EH stage, but also comprehensively assess the condition of venous tone and microcirculation in this numerous group of patients [6,7-9]. Secondly, analysis of the data obtained will help to approach to more differentiated and reasonable treatment and monitor its effectiveness on objective base.

Aim. The aim of this study was to improve the diagnosis of different EH forms using the comprehensive assessment of arterial and venous vessels tonus in patients with EH stage II.

Material and methods. We examined 98 patients with EH stage II, high BP degree II (WHO classification, 2010) and 18 normotensive controls, matched by age.

All patients underwent 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) to determine the structure of circadian BP profiles: Dipper (D), Non-

dipper (ND), Night-picker (NP). We also performed the comprehensive examination of vascular tonus using angio-tensio-rheo-baro-graphy (ATRBG) by M.I. Arinchyn method, modified by us (Patent for Utility Model UA № 34831A) [2].

The principle of the method is to determine the volum-impedance dependence of forearm tissues under the brachial compression-decompression test (to determine BP values). The arterial and venous wedge and wedging pressure (AWP, VWP; AWGP, VWGP) were measured synchronously with a calibrated barography on patient's extremities. Value of central venous pressure (CVP) was measured in these same patients according to traditional Waldman's method in our modification (rationalization proposal №42 / 03) [3].

All examinations of the patients were performed in accordance with world and local legal regulations: the basic GCP standards (Good Clinical Practice, 1996), the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (04.04.1997); WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (1964-2004); International bioethics recommendations; Ministry of Health of Ukraine instructions № 281 (01.11.2000), №66 (13.02.2006) and №142 (22.03.2007). Statistical data processing was implemented in the application of "STATISTICA 5.0" (StatSoft, USA).

Discussion of the results obtained. The diagnosis of EH type and correction of treatment strategy is possible only under the condition of comprehensive

analysis of venous and arterial vessels functional condition. Besides, CVP was detected to find the arterial-venous ratio, the data are presented in Table 1.

Control (normotensive) group was represented mainly with patients with dipper circadian BP profiles (82%).

The ATRBG values in the group of control (Table 1) correspond to normal arterial tonus (AWP, AWGP) and venous tonus (VWP, VWGP). These indicators were significantly higher in the understudy group. There are interesting results of analysis of venous tonus values (VWP, VWGP) in total group of patients with EH stage II, and due to their circadian BP profile. A reliable increase of VWP (almost 2 times) in general group and significant difference among the circadian BP profile groups according to

the daily index (DI) (D -ND - NP) were revealed.

Considering the randomization, "non-dipper" patients are prevailing - (61.2%). They have shown a significant increase of venous tonus, especially in NP and ND groups.

Obviously, progression and stabilization of high BP during the day in these groups are the result, perhaps, and/or the cause of high venous pressure [7-9]. Considering the terms of the techniques (strictly horizontal position on the couch and the need for blood sampling for biochemical studies) it was possible to compare the VWP data with CVP values using Waldman method in our modification. The results of the data are given in Table. 2.

From the comparative data of tab. 2 we can draw

Table 1

ATRBG values in D, ND та NP groups of hypertensive patients

Показник	Величини показника			
	Control group (n=18)	D group (n=38)	ND group (n=48)	NP group (n=12)
VWP, mm Hg	7,0±0,7	11,3±1,2*	18,9±1,9*°	20,1±2,0*°
AWP, mm Hg	128,2±2,8	141,2±3,1*	143,7±4,8*	145,1±4,2*
VWGP, mm Hg	120,6±2,9	143,0±2,9*	138,6±3,7*	139,5±4,4*
AWGP, mm Hg	19,1±0,9	46,3±2,3*	42,8 ± 2,4*	43,0±1,9*

*- the difference is statistically significant, compared to control group (p<0,05)

°- the difference is statistically significant, compared to D group (p<0,05)

Table 2

Venous wedge pressure and central venous pressure ratio in hypertensive patients

Indicator	Control group	D group	ND group	NP group
VWP, mm Hg (x)	7,0±0,7	11,3±1,2	18,9±1,9	20,1±2,0
CVP, mm wg (y)	93,5±3,2	138,2±2,8	226,0±4,6	241,9±4,7
r _{xy}	r=0,72	r=0,69	r=0,76	r=0,81

the conclusion, that VWP values tightly correlate with CVP, when using our measurement method. There is a real possibility for the invasive CVP measurement methods to be replaced with more perfect method of ATRBG.

Besides, the data of tab.2 show, that in patients with ND and NP circadian BP profiles the VWP and CVP values increase progressively and significantly, with a high correlation between them. This, probably indicates a stabilization of EH and its progression, as well as a significant correlation of venous tonus and venous blood volume load.

Perhaps EH progression in patients with stage II and II-III degree of high BP occurs via the mechanism of "volume-dependent" form of the disease. One of the parts of this mechanism may be a redistribution of venous blood volume due to the

consistently high level of total peripheral vascular resistance. Another mechanism may be a special "switching" kidney function mode with water and sodium ions retention, possibly, even their combination [1,4,8,9].

Conclusions

1. According to the comprehensive assessment of cardiovascular hemodynamics in patients with essential hypertension stage II with ND and NP circadian BP profile, the arterial hypertension is accompanied with venous hypertension in most patients (72%).

2. The proposed method of venous wedge pressure detection - is a noninvasive way to assess the value of central venous pressure, along with other important indicators of arterial and venous tonus.

3. Implementation of ATRBG to the cardiology practice might become a promising diagnostic direction of pathogenetically substantiated selection of antihypertensive drugs and a method of treatment effectiveness control.

References. 1. Бобришев К.А. Стан центральної гемодинаміки за різних солереактивних форм есенціальної артеріальної гіпертензії Укр.кардіол.ж.-2011.-№4.-С.52-55. 2. Пlesh І.А., Владковський І.К., Ковальчук П.С. Пристрій для імпедансної ангіотензіотонографії. Патент України №99073959. Опубл. 15.03.2001 р., бюл.№2. 3. Пlesh І.А., Коновчук В.М., Гайдуков В.А. та ін. Посвідчення на раціоналізаторську пропозицію № 42/03 Модифікація обладнання (штативу) для визначення рівня центрального венозного тиску.-21.04.2003 р. 4. Потребление соли, артериальная гипертензия и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Часть / Н.Г. Потешкина // Рос. кардиол. ж. - 2011. - №5 (91).-С. 93-102. 5. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії: посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії - 5-те вид.-К.:ПІ ВМБ, 2011.-80 с. 6. Туев А.В., Хлынова О.В., Щекотов В.В., Агафонов А.В. Артериальная гипертензия: взаимосвязи структурно-функциональных параметров сердца, артериальной и венозной систем и их прогностическая значимость для оптимизации антигипертензивной терапии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(7): 51-55. 7. Варианты венозной дисфункции у больных гипертонической болезнью с различными гемодинамическими вариантами заболевания / А.В. Туев, О.В. Хлынова, В.В. Щекотов // Терапевт. архив.-2003.-№12.-С.36-39. 8. Состояние венозной гемодинамики при артериальной гипертонии / С.Е. Устинова, Е.А. Еренкова, А.А. Беккер // Кардиология.-1976.-№11.-С. 53-56. 9. Особенности периферического кровообращения и тканевого метаболизма у больных с функциональной венозной гипертензией и различными формами артериальной гипертонии / Н.С. Чеберев, Г.Б. Фомина, Н.О. Недугова // Кардиология.-1990.-№7.-С. 23. 10. 2013 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension. J.Hypertension 2013; 25: 1105-1187. 11. Felix M., Frank H., Christian U. et al. Behandlungsstrategien bei therapieresistenter arterieller Hypertonie. Dtsch. Arztebl. Int. 2011; 108(43): 725-731. 12. Wenzel R.R., Wenzel M.Q., Hypertonic 2012: was ist neu? J.Hypertonie.-2012.- Vol. 17 (1).- P.11-13.

НОВІ ДІАГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ КОМПЛЕКСНОЇ ОЦІНКИ ГЕМОДИНАМІКИ У ХВОРИХ НА ЕСЕНЦІЙНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ II СТ.

І.А. Пlesh, Л.Д. Борейко, Л.І. Гайдич, Н.О. Сливка

Резюме. У 98 хворих на ЕГ II ст. переважно з II ст. зростання АГ та 18 осіб контрольної групи проведено добове моніторування АГ та комплексне вивчення суди-

нного тонузу авторською методикою - ангіотензіотоно-реобарографії з використанням компресійної проби. На відміну від контрольної (нормотензивної) групи, у якій серед обстежених переважно особи з циркадіанним ритмом АГ - dipper, у хворих на ЕГ II ст. в його структурі переважали "не-діпери" (non dipper та night picker) - 61%. Комплексна оцінка судинного тонузу за даними ангіотензіотонореобарографії та класичного методу визначення ЦВТ виявила, що у 72% хворих на стабільну ЕГ (II ст.) з низьким добовим індексом артеріальна гіпертензія поєднана з венозною. Запропонована методика дозволяє неінвазивно визначити ЦВТ, форму перебігу ЕГ та патогенетично обґрунтувати медикаментозне лікування.

Ключові слова: артеріовенозна гіпертензія, циркадіанний ритм АГ.

НОВЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКИ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ НА ЭСЕНЦИАЛЬНУЮ ГИПЕРТЕНЗИЮ II СТ.

И.А. Пlesh, Л.Д. Борейко, Л.И. Гайдич, Н.О. Сливка

Резюме. В 98 больных ЭГ II ст. преимущественно со II ст. повышения АД и 18 контрольной группы проведено суточное мониторирование АД и комплексное изучение сосудистого тонуса по авторской методике - ангиотензиотонореобарографии с использованием компрессионной пробы. В отличие от контрольной (нормотензивной) группы, в которой среди обследованных преимущественно лица с циркадианного ритмом АД - dipper, у больных ЭГ II ст. в его структуре преобладали "не-диперы" (non dipper и night picker) - 61%. Комплексная оценка сосудистого тонуса по данным ангиотензиотонореобарографии и классического метода определения центрального венозного давления (ЦВД) обнаружила, что у 72% больных стабильной ЭГ (II ст.) с низким суточным индексом артериальная гипертензия сочетается с венозной. Предложенная методика позволяет неинвазивно определить ЦВД, форму течения ЭГ и патогенетически обосновать медикаментозное лечение.

Ключевые слова: артериовенозная гипертензия, циркадианный ритм АД.

Высшее государственное учебное заведение Украины "Буковинский государственный медицинский университет", г. Черновцы

Clin. and experim. pathol. - 2015. - Vol.14, №2 (52).-P.155-157.

Надійшла до редакції 01.04.2015

Рецензент – проф. В.К. Тацук

© I.A. Plesh, L.D. Boreiko, L.I. Haidych, N.O. Slyvka, 2015

UDC 617.55-007.43-06:616.34-007.272]:577.038

*V.P. Polyovyy,**R.I. Sydorчук,**S.I. Raileanu,**O.O. Karlyychuk*

Higher State Educational Establishment of
Ukraine "Bukovinian State Medical
University", Chernivtsi

BIOCHEMICAL DISORDERS IN PATIENTS WITH STRANGULATED ABDOMINAL HERNIAS, COMPLICATED BY ACUTE INTESTINAL OBSTRUCTION

Key words: *Strangulated abdominal
wall hernia, intestinal obstruction,
metabolism violations.*

Abstract. *Existing literature sources related to the problem of strangulated hernias are contradictory. Specific attention is paid to intestinal obstruction as a complication of strangulated hernias. There is no clear answer concerning changes of different links of metabolism in patients with strangulated hernia and intestinal obstruction. The aim of the study was to evaluate the changes of metabolism in patients with strangulated abdominal wall hernias complicated and non-complicated by intestinal obstruction. Totally 120 patients participated in the study, among them 78 patients were operated for strangulated hernia of anterior abdominal wall with no signs of acute intestinal obstruction (I group) and 42 patients who were operated for complicated acute intestinal obstruction (II group). Groups were equivalent according to age and sex parameters. Bioethics was strictly obeyed. Metabolic changes evaluated according the literature recommendations. Methods of variation statistics applied through MS Excel® software. In the I group patients we noted the favorable course of the disease in the postoperative period. Decompensation of comorbidities in this group of patients was not identified. In patients with strangulated hernia complicated by acute intestinal obstruction (II group), significant disruption of homeostasis were revealed at admission that grew further postoperatively and were most pronounced on the third postoperative day. Statistically significant deviations from the normal values in protein, carbohydrate and water-electrolyte metabolisms have been identified in this group of patients. Strangulated abdominal wall hernias without intestinal obstruction lead to minor changes in different metabolic processes. Complicated hernias with intestinal obstruction cause serious disruption of all forms of metabolism with residual violations even at the time of 3-7 days after surgery.*

Introduction

Analysis of patients' fatalities due to surgery for strangulated hernias revealed that a major percentage of adverse outcomes fall on a group of persons who have the disease complicated by acute intestinal obstruction, with all the characteristic of the severe disorders of homeostasis, when the pathological process involved almost all kinds of metabolism [1, 2, 4]. Despite this literature sources devoted to the study of disorders of homeostasis in patients with strangulated hernias are few [3, 6]. They are usually fragmented and devoted to one or more aspects of the complex chain of pathological changes; therefore, for a more complete study of disorders of homeostasis at strangulated hernia we have undertaken a comprehensive, dynamic study of pathogenic changes in the protein, carbohydrate and electrolyte types of metabolism.

The aim of the study

To explore biochemical violations in the blood of patients with strangulated abdominal hernias complicated by acute intestinal obstruction for subsequent correction.

Material and methods

Based on the foregoing, we conducted a study of changes in the basic biochemical parameters in 78 patients operated for strangulated hernia of anterior abdominal wall with no signs of acute intestinal obstruction (I group) and 42 patients who underwent surgery for complicated acute intestinal obstruction (II group). Groups were equivalent according to age and sex parameters. Bioethical rules were strictly obeyed. Metabolic changes evaluated according the literature recommendations [1, 5]. Methods of variation statistics applied through MS Excel®

software.

patients with strangulated hernia without clinical signs of acute intestinal obstruction (I group) are shown in table 1.

Results and discussion

Biochemical studies conducted in the dynamics in

Table 1

The variables of protein, carbohydrate and electrolyte metabolism in patients with strangulated hernia without signs of acute intestinal obstruction (I clinical group)

Studied variables	Normal variables M±m	Terms of study (in days)			
		Before surgery M±mP	1 st day M±mP	2 nd day M±mP	7 th day M±mP
Total protein (g/l)	71.1 ± 0.8	70.8 ± 0.7 >0.5	69.2 ± 0.9 >0.1	70.2 ± 0.6 >0.5	72.0 ± 0.8 >0.5
Albumins (g/l)	56.4 ± 0.7	54.8 ± 0.9 >0.1	54.9 ± 0.7 >0.05	55.3 ± 0.7 >0.2	55.4 ± 1.0 >0.2
Globulins (%):					
alpha – 1	5.0 ± 0.2	4.9 ± 0.3 >0.5	4.7 ± 0.1 >0.1	4.9 ± 0.1 >0.2	5.2 ± 0.4 >0.5
alpha – 2	7.1 ± 0.2	6.9 ± 0.3 >0.1	7.3 ± 0.1 >0.5	7.1 ± 0.3 >0.5	7.4 ± 0.3 >0.5
beta	9.4 ± 0.3	9.5 ± 0.4 >0.5	9.7 ± 0.3 >0.5	9.6 ± 0.2 >0.5	9.3 ± 0.3 >0.5
gamma	16.3 ± 0.6	16.5 ± 0.5 >0.5	17.4 ± 0.8 >0.2	17.1 ± 0.7 >0.5	16.6 ± 0.7 >0.5
A/Gcoefficient	1.28 ± 0.1	1.21 ± 0.1 >0.5	1.22 ± 0.3 >0.5	1.24 ± 0.2 >0.5	1.24 ± 0.05 >0.5
Urea (mmol/l)	6.3 ± 0.9	6.2 ± 0.4 >0.5	6.5 ± 0.7 >0.5	6.4 ± 0.3 >0.5	6.4 ± 0.2 >0.5
Potassium (mmol/l)	5.1 ± 0.1	5.3 ± 0.2 >0.2	4.9 ± 0.2 >0.5	5.2 ± 0.5 >0.5	5.0 ± 0.4 >0.2
Sodium (mmol/l)	142.1 ± 1.3	141.4 ± 1.2 >0.5	141.8 ± 1.1 >0.1	142.4 ± 1.3 >0.1	142.2 ± 1.6 >0.1
Glucose (mmol/l)	5.4 ± 0.5	5.6 ± 0.4 >0.5	5.8 ± 0.3 >0.5	5.2 ± 0.3 >0.5	5.5 ± 0.5 >0.5
C – react. protein	0	0	+	+	0

Notes: P1 – statistical reliability compared to normal variables.

Table 2

The variables of protein, carbohydrate and electrolyte metabolism in patients with strangulated hernia without signs of acute intestinal obstruction (II clinical group)

Studied variables	Normal variables M±m	Terms of study (in days)											
		Before surgery		1 st day		3 rd day		7 th day					
	M±m	P1	P2	M±m	P1	P2	M±m	P1	P2				
Total protein (g/l)	71.1 ± 0.8	70.4 ± 0.7	>0.2	>0.2	69.3 ± 0.7	>0.1	>0.2	68.7 ± 0.9	>0.05	>0.2	69.8 ± 0.9	>0.1	>0.05
Albumins (g/l)	56.4 ± 0.7	54.7 ± 0.5	>0.05	>0.1	49.9 ± 0.4	>0.01	>0.01	47.8 ± 0.5	>0.01	>0.01	55.5 ± 0.6	>0.3	>0.1
Globulins (%):													
alpha - 1	5.0 ± 0.2	4.7 ± 0.1	>0.1	>0.1	4.3 ± 0.2	>0.02	>0.1	5.5 ± 0.1	>0.05	>0.01	4.8 ± 0.2	>0.3	>0.1
alpha - 2	7.1 ± 0.2	7.7 ± 0.2	>0.05	>0.05	8.6 ± 0.3	>0.01	>0.01	8.5 ± 0.2	>0.01	>0.01	8.8 ± 0.1	>0.01	>0.01
beta	9.4 ± 0.3	9.0 ± 0.3	>0.3	>0.3	8.4 ± 0.2	>0.02	>0.02	8.0 ± 0.2	>0.01	>0.01	9.1 ± 0.3	>0.2	>0.1
gamma	16.3 ± 0.6	16.8 ± 0.5	>0.5	>0.3	16.1 ± 0.4	>0.5	>0.1	19.4 ± 0.6	>0.01	>0.02	17.5 ± 0.5	>0.1	>0.1
A/Gcoefficient	1.28 ± 0.1	1.21 ± 0.2	>0.5	>0.5	0.98 ± 0.1	>0.05	>0.1	0.91 ± 0.2	>0.1	>0.1	1.25 ± 0.5	>0.1	>0.1
Urea (mmol/l)	6.3 ± 0.9	6.0 ± 0.5	>0.3	>0.1	5.9 ± 0.6	>0.5	>0.1	6.1 ± 0.8	>0.5	>0.1	6.2 ± 0.9	>0.5	>0.1
Potassium (mmol/l)	4.6 ± 0.1	3.2 ± 0.1	>0.01	>0.01	3.4 ± 0.2	>0.01	>0.01	4.7 ± 0.3	>0.2	>0.2	5.0 ± 0.2	>0.3	>0.3
Sodium (mmol/l)	142.1 ± 1.3	145.3 ± 1.3	>0.05	>0.5	144.2 ± 1.0	>0.1	>0.1	143.2 ± 1.0	>1.4	>0.1	142.8 ± 1.1	>0.1	>0.1
Glucose (mmol/l)	5.4 ± 0.5	5.5 ± 0.3	>0.5	>0.5	5.8 ± 0.4	>0.3	>0.3	6.1 ± 0.4	>0.2	>0.3	5.7 ± 0.3	>0.3	>0.2
C - react. protein	0	0	0	0	+	+	+	+	+	+	0	0	0

Notes: P1 -statistical reliability compared to control group variables;

P2 -statistical reliability compared to I group variables.

In these group patients we noted the favorable course of the disease in the postoperative period. Pursued conservative therapy was aimed at the elimination of pain after the operation and, if necessary, correction of comorbidities, if any. Anticoagulant therapy in patients of older age applied. Decomensating of comorbidity in this group of patients was not identified.

More obvious violations of the studied parameters were found in patients with strangulated hernia, whose admission to hospital showed signs of acute intestinal obstruction (II group - 42 patients). Dynamics of indicators of protein, carbohydrate and electrolyte metabolism are presented in Table 2.

In patients with strangulated hernia complicated by acute intestinal obstruction (II group), at admission significant disruption of homeostasis were revealed, which grew and were most pronounced on the third postoperative day, and then, to the extent of recovery, decreased and almost disappeared on 7-8 days. Thus, the analysis of the research showed that patients in group I, who came to the hospital in the early stages of the disease since no obvious signs of acute intestinal obstruction, significant deviations from the normal values in protein, carbohydrate and water-electrolyte metabolisms have been identified. Laboratory data obtained are consistent with the clinical course of the disease giving an indication of their validity and clinical relevance.

Conclusions

1. Strangulated abdominal wall hernias without intestinal obstruction lead to minor changes in different metabolic processes.

2. Complicated hernias with intestinal obstruction cause serious disruption of all forms of metabolism with residual violations even at the time of 3-7 days after surgery.

The perspectives for further research consider methods of correction of discovered metabolic violations.

Literature. 1. Грижі живота / Монографія / За ред. В.П. Польового, Р.І. Сидорчука, В.В. Власова. - Чернівці: Медуніверситет, 2015. - 300 с. 2. Acute mechanical bowel obstruction: Clinical presentation, etiology, management and outcome / H. Markogiannakis, E. Messaris, D. Dardamanis [et al.] // World J. Gastroenterol. - 2007. - Vol.13(3). - P. 32-437. 3. Bologna Guidelines for Diagnosis and Management of Adhesive Small Bowel Obstruction (ASBO): 2010 Evidence-Based Guidelines of the World Society of Emergency Surgery / F. Catena, S. Di Saverio, M. D Kelly [et al.] // World J. Emerg. Surg. - 2011. - Vol.6. - P. 5-48. 4. European Hernia Society guidelines on the treatment of inguinal hernia in adult patients / M. P. Simons, T. Aufenacker, M. Bay-Nielsen [et al.] // Hernia. - 2009. - Vol.13(4). - P. 43-403. 5. Fitzgibbons R.J. Clinical practice. Groin hernias in adults / R.J. Fitzgibbons Jr, R.A. Forse // The New England J. M. - 2015. - Vol. 372 (8). - P. 756-763. 6. Obturator Hernia, a Rare Cause of Small Bowel Obstruction: Case Report / A. Kisaoglu, B. Ozogul, I. Yuce [et al.] // Eurasian J. Med. - 2014. - Vol.46(3). - P. 224-226.

БІОХІМІЧНІ ПОРУШЕННЯ У ХВОРИХ НА ЗАЩЕМЛЕНІ ГРИЖІ ЖИВОТА, УСКЛАДНЕНІ ГОСТРОЮ КИШКОВОЮ НЕПРОХІДНІСТЮ

*В.П. Польовий, Р.І. Сидорчук, С.І. Райляну,
О.О. Карлійчук*

Резюме. Існуючі літературні джерела, що відносяться до проблеми защемлених гриж є суперечливими. Особлива увага приділяється кишковій непрохідності, як ускладненню защемленої грижі. Відсутні чіткі дані щодо змін різних ланок метаболізму у хворих на защемлені грижі та непрохідність кишечника.

Метою дослідження було оцінити зміни метаболізму у хворих на защемлені грижі передньої черевної стінки, ускладненої та неускладненої кишковою непрохідністю.

Загалом 120 пацієнтів взяли участь у дослідженні, з них 78 пацієнтів були прооперовані з приводу защемленої грижі передньої черевної стінки без ознак гострої кишкової непрохідності (I група) та 42 хворих, оперованих з приводу защемленої грижі передньої черевної стінки ускладненою гострою кишковою непрохідністю (II група). Групи були еквівалентні за статтю та віковими параметрами. Дотримувалися вимоги біоетики. Метаболічні зміни оцінювали за рекомендацією літературних джерел. Застосовувалися методи варіаційної статистики за допомогою програмного забезпечення MS Excel®.

У хворих I групи відзначали сприятливий перебіг захворювання в післяопераційному періоді. Декомпенсацію супутніх захворювань у цій групі хворих не було виявлено. У хворих на защемлену грижу, ускладнену гострою кишковою непрохідністю (II група), значні порушення гомеостазу, які були виявлені при поступленні, зростали після операції і були найбільш виражені на третій день після оперативного втручання. Статистично значимі відхилення від нормальних значень у білковому, вуглеводному і водно-електролітному обміні речовин були виявлені в цій групі пацієнтів.

Грижі передньої стінки живота без кишкової непрохідності призводять до незначних змін в різних метаболічних процесах. Грижі, ускладнені кишковою непрохідністю, викликають серйозне порушення всіх форм метаболізму із залишковими порушеннями навіть через 3-7 днів після операції.

Ключові слова: защемлена грижа передньої черевної стінки кишкова непрохідність, порушення метаболізму.

БИОХИМИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С УЩЕМЛЁННЫМИ ГРЫЖАМИ ЖИВОТА, ОСЛОЖНЁННЫМИ ОСТРОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТЬЮ

*В.П. Полевой, Р.И. Сидорчук, С.И. Райляну,
А.А. Карлийчук*

Резюме. Существующие литературные источники, относящиеся к проблеме ущемлённых грыж - противоречивы. Особое внимание уделяется кишечной непроходимости, как осложнению ущемлённой грыжи. Отсутствуют чёткие данные об изменениях различных звеньев метаболизма у больных с ущемлёнными грыжами и непроходимостью кишечника.

Целью исследования было оценить изменения метаболизма у больных с ущемлёнными грыжами передней брюшной стенки, осложнёнными и неосложнёнными кишечной непроходимостью.

В общем, 120 пациентов приняли участие в исследовании, из них 78 пациентов были прооперированы по поводу ущемлённой грыжи передней брюшной стенки без признаков острой кишечной непроходимости (I группа) и 42

больных, оперированных по поводу ущемлённой грыжи передней брюшной стенки, осложнённой острой кишечной непроходимостью (II группа). Группы были эквивалентны по полу и возрастным параметрам. Соблюдались требования биоэтики. Метаболические изменения оценивали по рекомендации литературных источников. Применялись методы вариационной статистики с помощью программного обеспечения MS Excel®.

У больных I группы отмечали благоприятное течение заболевания в послеоперационном периоде. Декомпенсации сопутствующих заболеваний в этой группе больных не было выявлено. У больных с ущемлёнными грыжами, осложнёнными острой кишечной непроходимостью (II группа), значительные нарушения гомеостаза, которые были выявлены при поступлении, нарастали после операции и были наиболее выражены на третий день после оперативного вмешательства. Статистически значимые отклонения от нормальных значений в белковом, углеводном и водно-электролитном обменах были обнаружены в этой группе

пациентов.

Грыжи передней стенки живота без кишечной непроходимости приводят к незначительным изменениям в различных метаболических процессах. Грыжи, осложнённые кишечной непроходимостью, вызывают серьёзное нарушение всех форм метаболизма с остаточными нарушениями даже через 3-7 дней после операции.

Ключевые слова: ущемлённая грыжа передней брюшной стенки, кишечная непроходимость, нарушения метаболизма.

**Высшее государственное учебное заведение Украины
"Буковинский государственный медицинский
университет", г. Черновцы**

Clin. and experim. pathol. - 2015. - Vol.14, №2 (52). - P.158-162.

Надійшла до редакції 01.06.2015

Рецензент – проф. І.В. Шварковський

© V.P. Polyovyy, R.I. Sydorчук, S.I. Raileanu, O.O. Karliyчук,
2015

УДК 618.19-006.6-073.66

І.Д. Постевка,

І.О. Малишевський

Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці

Ключові слова: рак молочної залози, тепловий потік молочної залози.**РОЛЬ ТЕПЛООВОГО ПОТОКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ У СКРИНІНГУ ЇЇ ОНКОЛОГІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ****Резюме.** В статті представлені результати дослідження тепловиділення тканин молочної залози в жінок хворих на злоякісні новоутворення даної локалізації. Встановлено, що тепловий потік патологічно неуразженої правої та лівої молочної залози однаковий, із переважанням показників верхніх квадрантів над нижніми. Права або ліва молочна залоза, уражена злоякісним новоутворенням, має вірогідно нижчі показники теплового потоку у всіх її квадрантах, що може бути використано з метою додаткової діагностики даного захворювання, особливо при проведенні масового скринінгу жінок.**Вступ**

Незважаючи на розвиток сучасної медицини рак молочної залози продовжує залишатися самим розповсюдженим онкологічним захворюванням серед жінок. За даними зведеної статистики, кожна восьма жінка має ризик захворіти на рак молочної залози, особливо імовірність виникнення даного захворювання зростає після 40 років та збільшується з віком. На сьогоднішній день єдиним ефективним способом боротьби з раком молочної залози є превентивна діагностика, що вказує на необхідність створення та впровадження нових неінвазивних технологій, які б доповнювали традиційні методи обстеження [1, 4, 5].

Показником швидкості перебігу біологічних процесів в організмі людини є тепловий потік внутрішніх органів, величина якого змінюється при різних патологічних станах [2, 3].

Вимірювання теплового потоку з поверхні молочної залози дозволить вдосконалити принципи діагностики її захворювань, зокрема онкологічного генезу.

Мета дослідження

Дослідити тепловиділення тканин молочної залози у жінок хворих на злоякісні новоутворення даної локалізації.

Матеріали і методи

Обстежено 125 жінок віком від 18 до 45 років, які були поділені на дві групи - порівняння та основну. Основну групу склали 93 жінки хворі на рак молочної залози I (T1N0M0) - II A (T1-2N0-1M0) стадії. З цієї кількості осіб 52 (58,1%) хворі на рак правої молочної залози та 41 (41,9%) на рак лівої молочної залози. Групу порівняння утворили 32 абсолютно здорові жінки. Локалізація новоутворення у верхньому зовнішньому квад-

ранті молочної залози мала місце в 43 (46,2%) осіб, у верхньому внутрішньому - в 17 (18,3%) осіб, у нижньому зовнішньому - в 24 (25,8%) осіб та у нижньому внутрішньому - в 9 (9,7%) осіб. Середній вік даних осіб склав $32,21 \pm 0,692$ роки. Обидві групи репрезентативні за віком.

Вимірювання теплового потоку молочної залози проводили контактним способом використовуючи термоелектричний медичний тепломір, впродовж другого тижня менструального циклу, до призначення спеціального лікування. Термоелектричний сенсор теплового потоку розташовували у горизонтальному положенні, у кожному квадранті правої та лівої молочної залози. Для стабілізації показів тепломіра вимірювання проводили тривалістю 15 хвилин (рис. 1).

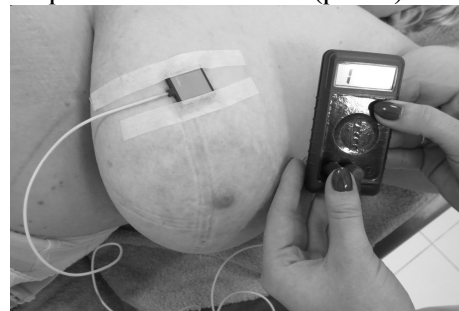


Рис. 1. Пацієнтка С., 38 роки. Вимірювання теплового потоку правої молочної залози за допомогою термоелектричного медичного тепломіра

При вимірюванні тепловиділення молочної залози враховували температуру оточуючого середовища, яка в наших дослідженнях становила $21,7 \pm 0,113$ °C.

Статистичну обробку отриманих результатів досліджень проведено на персональному комп'ютері з використанням електронних таблиць Microsoft Excel та пакета програм статистичної обробки PAST. У роботі застосовані статистичні показники середніх величин (M), а також середне

квадратичне відхилення (SD), стандартна похибка середньої величини (m). Для порівняння середніх абсолютних величин у різних групах застосовували параметричний критерій (t) Стьюдента. Розбіжності отриманих результатів вважали статистично вірогідними при $p < 0,05$, що є загальноприйнятим у медико-біологічних дослідженнях.

Обговорення результатів дослідження

Наведені в таблиці 1 результати дослідження стосовно визначення теплового потоку молочної залози, вказують на відсутність вірогідної різниці показників між всіма квадрантами обох молочних залоз. Також, відсутня вірогідна різниця теплового потоку між зовнішнім верхнім та внутріш-

нім верхнім квадрантами, як у правій так і у лівій молочній залозі. Спостерігається вірогідне переважання показників теплового потоку внутрішнього нижнього квадранта обох молочних залоз, проти зовнішнього нижнього. Відмічається переважання теплового потоку верхніх квадрантів обох молочних залоз проти нижніх, за виключенням внутрішнього нижнього квадранта правої молочної залози, де ця різниця невірогідна.

Результати вимірювання теплового потоку молочної залози ураженою злоякісним новоутворенням, які представлені в таблиці 2, вказують на вірогідне переважання показників верхніх квадрантів лівої молочної залози проти правої. Інша картина спостерігається при вимірюванні теплового потоку в нижніх квадрантах, де показ-

Таблиця 1
Покази термоелектричного тепломіра при дослідженні тепловиділення патологічно неуразеної правої та лівої молочних залоз, залежно від розташування термоелектричного сенсора теплового потоку ($M \pm m$), мВ

Квандрант молочної залози	Молочна залоза	
	Права n=32	Ліва n=32
Зовнішній верхній	73,13 \pm 0,711	71,22 \pm 0,969 $p > 0,05$
Внутрішній верхній	72,22 \pm 0,786 $p_1 > 0,05$	73,68 \pm 0,858 $p > 0,05$; $p_1 > 0,05$
Зовнішній нижній	66,31 \pm 0,744 $p_2 < 0,001$	67,78 \pm 0,614 $p > 0,05$; $p_2 < 0,01$
Внутрішній нижній	70,84 \pm 0,554 $p_1 < 0,001$; $p_2 > 0,05$	69,72 \pm 0,726 $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,001$

Примітки: n – кількість спостережень; p – різниця показників між правою та лівою молочними залозами; p_1 – різниця показників між зовнішніми та внутрішніми квадрантами молочної залози; p_2 – різниця показників між верхніми та нижніми квадрантами молочної залози.

Таблиця 2
Покази термоелектричного тепломіра при дослідженні тепловиділення правої та лівої молочних залоз уражених злоякісною пухлиною, залежно від розташування термоелектричного сенсора теплового потоку ($M \pm m$), мВ

Квандрант молочної залози	Молочна залоза	
	Права n=52	Ліва n=41
Зовнішній верхній	54,63 \pm 0,855	61,17 \pm 0,742
Внутрішній верхній	62,63 \pm 0,712 $p < 0,001$	67,27 \pm 0,676 $p < 0,001$
Зовнішній нижній	63,23 \pm 0,598 $p_1 < 0,001$	62,71 \pm 0,819 $p_1 > 0,05$
Внутрішній нижній	60,31 \pm 0,734 $p < 0,01$; $p_1 < 0,05$	59,07 \pm 0,912 $p < 0,01$; $p_1 < 0,001$

Примітки: n – кількість спостережень; p – різниця показників між зовнішніми та внутрішніми квадрантами молочної залози; p_1 – різниця показників між верхніми та нижніми квадрантами молочної залози

ники лівої молочної залози нижчі, проте ця різниця невірогідна. В обох молочних залозах відмічається вірогідне переважання показників теплового потоку внутрішнього верхнього квадранта проти зовнішнього верхнього, а також зовнішнього нижнього квадранта порівняно із внутрішнім нижнім. Спостерігається переважання теплового потоку зовнішнього нижнього квадранта проти показників зовнішнього верхнього, в обох молочних залозах, за винятком того що ця різниця у зовнішньому нижньому квадранті правої молочної залози невірогідна. В обох молочних залозах вірогідно переважають показники теплового потоку внутрішнього верхнього квадранту проти внутрішнього нижнього.

Аналізуючи результати порівняння теплового потоку молочної залози, залежно від наявності злоякісного новоутворення, які наведені в таблиці

3, слід зазначити вірогідно менші показники в осіб основної групи, у кожному квадранті правої та лівої молочної залози.

Отже підсумовуючи результати проведеного дослідження слід зазначити, що тепловий потік патологічно неураженої правої або лівої молочної залози вірогідно не відрізняється, проте переважають показники верхніх квадрантів над нижніми. При наявності злоякісного новоутворення у молочної залози тепловий у кожному її квадранті вірогідно відрізняється від інших. При порівнянні теплового потоку патологічно неураженої молочної залози та при наявності в ній злоякісного новоутворення, показники при раку вірогідно нижчі у всіх квадрантах даного органа, незалежно у якому розташована пухлина.

Таким чином, тепловий потік молочної залози в повній мірі відображає морфофункціональний

Таблиця 3

Покази термоелектричного тепломіра при дослідженні тепловиділення правої та лівої молочних залоз, залежно від наявності злоякісного новоутворення та розташування термоелектричного сенсора теплового потоку ($M \pm m$), мВ

Квандрант молочної залози	Права молочна залоза		Ліва молочна залоза	
	Група порівняння n=32	Основна група n=52	Група порівняння n=32	Основна група n=41
Зовнішній верхній	73,13 ± 0,711	54,63 ± 0,855 p<0,001	71,22 ± 0,969	61,17 ± 0,742 p<0,001
Внутрішній верхній	72,22 ± 0,786	62,63 ± 0,712 p<0,001	73,68 ± 0,858	67,27 ± 0,676 p<0,001
Зовнішній нижній	66,31 ± 0,744	63,23 ± 0,598 p<0,01	67,78 ± 0,614	62,71 ± 0,819 p<0,001
Внутрішній нижній	70,84 ± 0,554	60,31 ± 0,734 p<0,001	69,72 ± 0,726	59,07 ± 0,912 p<0,001

Примітки: n – кількість спостережень; p – різниця між обома дослідними групами осіб

стан її тканин, що може бути використано з метою додаткової діагностики злоякісних новоутворень даної локалізації, особливо при проведенні масового скринінгу жінок.

Висновки

1. Тепловий потік патологічно неураженої правої та лівої молочної залози однаковий, із переважанням показників верхніх квадрантів над нижніми.

2. При ураженні злоякісним новоутворенням молочної залози тепловий потік у кожному її квадранті вірогідно відрізняється від інших.

3. Права або ліва молочна залоза, уражена злоякісним новоутворенням, має вірогідно нижчі показники теплового потоку у всіх її квадрантах, що може бути використано з метою додаткової

діагностики даного захворювання, особливо при проведенні масового скринінгу жінок.

Перспективи подальших досліджень

Вважаємо за доцільне дослідити тепловиділення тканин молочної залози, залежно від стадії раку даного органу.

Література. 1. Алгоритм лечения больных раком молочной железы с метастатическим поражением костей. Обзор литературы и клинический случай / О.В. Пономарева, В.М. Пивнюк, Д.С. Осинский [и др.] // Онкология. - 2015. - Т. 17, № 1. - С. 55-60. 2. Ананичук Л.І. Про деякі особливості використання медичних тепломірів при дослідженні локальних тепловиділень людини / Л.І. Ананичук, Р.Г. Гіба, Р.Р. Кобилянський // Термоелектрика. - 2013. - № 2. - С. 67-73. 3. Гишук В.С. Модернізований прилад для вимірювання теплових потоків людини / В.С. Гишук // Термоелектрика. - 2013. - № 2. - С. 91-95. 4. Скринінг, профілактика та рання діагностика раку грудної залози / І.І. Смоланка, С.Ю. Скляр, Т.С. Головка [та ін.] // Клиническая онкология. - 2013. - № 4 (12). - С. 1-5.

5. Сучасні можливості проведення скринінгу захворювань грудної залози / І.І. Смоланка, С.Ю. Скляр, Т.С. Головка [та ін.] // Клиническая онкология. - 2014. - № 1 (13). - С. 32-34.

РОЛЬ ТЕПЛООВОГО ПОТОКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В СКРИНИНГЕ ЕЕ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

И.Д. Постевка, И.А. Малышевский

Резюме. В статье представлены результаты исследования тепловыделения тканей молочной железы у женщин больных на злокачественные новообразования данной локализации. Установлено, что тепловой поток патологически пораженной правой и левой молочной железы одинаковый, с преобладанием показателей верхних квадрантов над нижними. Правая или левая молочная железа, пораженная злокачественным новообразованием, имеет достоверно меньшие показатели теплового потока во всех ее квадрантах, что может быть использовано с целью дополнительной диагностики данного заболевания, особенно при проведении массового скрининга женщин.

Ключевые слова: рак молочной железы, тепловой поток молочной железы.

ROLE OF HEAT BLOW OF MAMMARY GLAND IN SCREENING OF ITS ONCOLOGICAL PATHOLOGY

I.D. Postevka, I.O. Malyshevsky

Abstract. Results of investigation of heat discharge of the mammary gland tissue women suffering from malignant neoplasm's of the given localization. It has been determined that heat flow of the pathologically not damaged right and left mammary gland is identical with dominance of indices of upper quadrants over lower ones. Right and left mammary gland, damaged by malignant neoplasm, has reliably more low indices of heatflow in all quadrants, that may be used for the purpose of supplemental diagnostics of the given disease, especially in case of conducting mass screening in women.

Key words: breast cancer, heat flow of the mammary gland.

Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi

Clin. and experim. pathol. - 2015. - Vol.14, №2 (52). -P.163-166.

Надійшла до редакції 01.04.2015

Рецензент – проф. І.В. Шварковський

© І.Д. Постевка, І.О. Малышевський, 2015

УДК 616.36:577.21

Н.А. Рикало,

Л.О. Яровенко

Вінницький національний медичний
університет ім. М.І. Пирогова

ФРАГМЕНТАЦІЯ ЯДЕРНОЇ ДНК ГЕПАТОЦИТІВ ПРИ ХРОНІЧНОМУ АЛКОГОЛЬНОМУ УШКОДЖЕННІ ПЕЧІНКИ. ПРИНЦИПИ АНТИАПОПТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ

Ключові слова: фрагментація ядерної ДНК, гепатоцити, хронічне алкогольне ушкодження печінки, кверцетин, L-аргінін L-глутамат.

Резюме. У даній роботі представлено дані отримані за допомогою методу цитофлуориметрії. Проведено дослідження фрагментації ядерної ДНК гепатоцитів у щурів-самок різних вікових груп за умов експериментального хронічного алкогольного ушкодження печінки та при проведенні фармакокорекції кверцетином та L-аргініном L-глутаматом. Доведено, що у щурів усіх вікових груп при ХАУП збільшується фрагментація ядерної ДНК клітин печінки та відсоток ядер гепатоцитів, які перебувають у G2M-фазі при зменшенні відсотка ядер клітин печінки, які перебувають у S-фазі. Встановлено, що "Кверцетин" та "Глутаргін" можуть використовуватись як антиапоптичні препарати при хронічних алкогольних патологіях печінки.

Вступ

Як відомо, завершальним етапом ушкодження тканин організму, є їх загибель. Однак механізми загибелі клітин і тканин в умовах норми та при патологічних процесах значно відрізняються [9]. Останнім часом інтерес до механізмів реалізації даних процесів значно підвищився та відноситься до однієї з актуальних проблем сучасної медицини.

На клітинному рівні постійно протікають протилежно направлені процеси мітотичного поділу та дозрівання клітин, які супроводжуються альтернативним процесом видалення старих, ушкоджених, мутованих та інших небажаних для організму клітин. Порушення контролю за цими процесами призводить до розладів гомеостазу та розвитку патологічних станів [4, 5]. Високорегульовану форму програмованої смерті клітин з характерними морфологічними та біохімічними ознаками визначають як апоптоз. Апоптозу належить важлива роль як у фізіологічних (забезпечує сталість гомеостазу), так і в патологічних процесах [4, 12], оскільки неадекватна активація апоптозу та зниження апоптичної загибелі клітин (спричинене мутацією гена, що кодує проапоптогенний білок p53, є одним із найважливіших факторів канцерогенезу), веде до руйнування тканини, розвитку патологічних змін органів та недостатності регенераторного потенціалу тканин [1, 2]. Крім того, останні дослідження Н.А. Рикало (2013 р.) вказують на важливу роль інтенсифікації апоптозу гепатоцитів у патогенезі хронічних токсичних гепатитів та хронічних вірусних гепатитів В і С [7, 9], що сприяє прогресуванню захворювання. Закономірності процесів апоптозу

та репаративної регенерації при хронічних алкогольних ушкодженнях печінки (ХАУП) на сьогодні залишаються невивченими та перспективними для дослідження враховуючи поширеність даних патологій. Патогенетичне лікування та фармакокорекція ХАУП обов'язково має бути направлена на зниження патогенно індукованого апоптозу та підвищення репаративної регенерації тканини печінки [11, 13]. Для реалізації завдань роботи застосовували високоінформативний метод цитофлуориметрії, який широко використовується в біологічних, медичних наукових дослідженнях та клінічній практиці. Отримані ДНК-гістограми дозволяють чітко ідентифікувати та підрахувати відсоток ядер клітин печінки, що знаходяться у різних періодах клітинного циклу. Також даний метод допоможе визначити найважливішу складову апоптозу, а саме фрагментацію ядерної ДНК.

Мета дослідження

Дослідити ефективність застосування кверцетину та L-аргініну L-глутамату для фармакокорекції патогенно індукованого апоптозу гепатоцитів у щурів різних вікових періодів при ХАУП.

Матеріал і методи

Експериментальні дослідження на тваринах були проведені з дотриманням вимог Закону України "Про захист тварин від жорстокого поводження" (ст. 230 від 2006 р.), відповідно до положень "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей"

(Страсбург, 1985), "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах", схвалених Першим Національним конгресом з біоетики (20.09.04 р., Київ, Україна).

У експерименті використано 72 білих лабораторних щурів трьох вікових періодів: I група - статевонезрілі (вагою 60-75 г., n=24); II група - молоді статевозрілі (вагою 185-195 г., n=24); 3 група - старі щури (вагою 300-320 г., n=24). Дані вікові групи в свою чергу були поділені на наступні підгрупи по 6 тварин у кожній: 1 - інтактні тварини; 2 - тварини з ХАУП, яке проводилось за методикою Г.А. Ковальова та А.Ю. Петренка (2004) [3]; 3 - тварини з ХАУП при корекції кверцетином (100мг/кг); 4 - тварини з ХАУП при корекції L-аргініном L-глутаматом (35 мг/кг). Дані препарати щоденно інтрагастрально вводились піддослідним тваринам на протязі одинадцяти тижнів. Перерахунок середньотерапевтичної лікувальної дози рекомендованої для людини на 1 кг. маси тіла на масу щура проводився за константою біологічної активності [10].

Тварин виводили з експерименту шляхом декапітації під легким ефірним наркозом. Печінку щурів негайно вилучили. Суспензії ядер з клітин печінки одержували за допомогою набору "CyStainDNA" фірми "Partec" (Німеччина) відповідно до протоколу-інструкції виробника. Цитофлуориметричний аналіз проводився на багатофункціональному науково-дослідному проточному цитометрі "PartecPAS" фірми Partec (Німеччина) у НДЦ ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Фрагментація ДНК виконано програмними засобами FloMax (фірма Partec, Німеччина) методом виділення Sub-G1 ділянки на ДНК-гістограмах, яка представлена на гістограмі інтервалом RN1 [7].

Обговорення результатів дослідження

Відомо, що клітинний цикл (КЦ) - період життя гепатоцита від одного поділу до іншого або від поділу до смерті. Інтерфаза має послідовні періоди: пресинтетичний (G1), синтетичний (S), постсинтетичний (G2). У G1-періоді клітина інтенсивно росте, в ній збільшується кількість цитоплазми і органел, відбувається підготовка до подвоєння ДНК. В S-періоді відбувається реплікація ДНК. G2-період триває до початку мітозу. У цей період синтезуються РНК і загальні білки клітини, а також інтенсивно утворюються структури, що беруть участь у мітозі. Регуляція клітинного циклу здійснюється гормонами, факторами росту та іншими механізмами, які здатні впливати на синтез (білки-цикліни і циклінзалежні протеїнази) [12]. Клітини, що тимчасово припинили ділитися, входять у фазу спокою, у так звану G0-фазу. Відомо, що клітини печінки входять у G0-фазу майже назавжди. Вони можуть почати поділ тільки при дії патологічних факторів. При порушенні клітинного циклу, пошкодженні ДНК або старінні клітин відбувається загибель гепатоцитів шляхом апоптозу. Відомо, що активація процесів апоптозу гепатоцитів включає високо регульовану послідовність біохімічних реакцій, кінцевою стадією яких є фрагментація ДНК [6].

Оцінивши показники фрагментації ядерної ДНК залежно від віку можна відмітити, що серед інтактних щурів найвищим показником характеризується група старих щурів (Рис. 1) у порівнянні з групами молодих статевонезрілих та статевозрілих щурів (Рис. 2).

На ДНК-гістограмі гепатоцитів (Рис. 1) представлено збільшення фрагментації ядерної ДНК гепатоцитів у щурів усіх вікових груп за

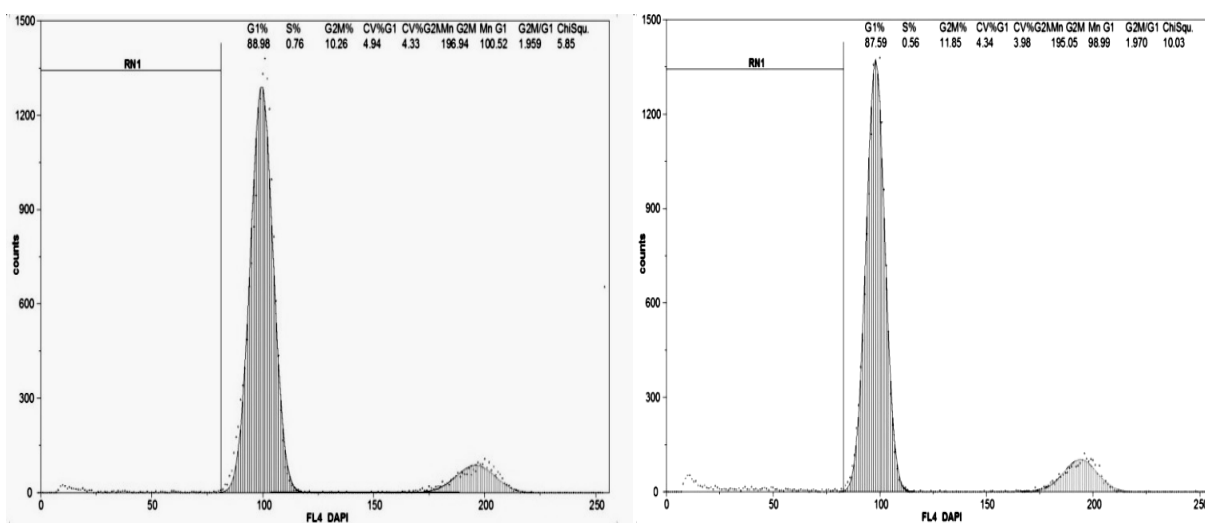


Рис. 1. ДНК-гістограми ядерної суспензії клітин печінки старих тварин інтактні значення: RN1 (SUB-G0G1, фрагментація ДНК) становить 2,12 %, та на тлі ХАУП: RN1 (SUB-G0G1, фрагментація ДНК) становить 4,76 %.

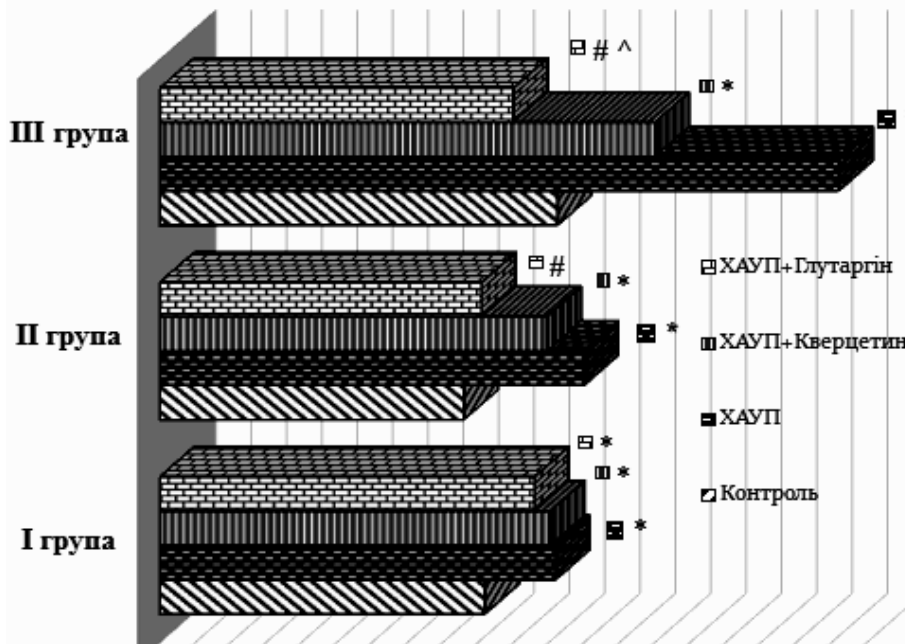


Рис. 2 Фрагментації ядерної ДНК клітин печінки у щурів-самок.

Примітка: I група - статевонезрілі тварини; II група - молоді статевозрілі тварини; III група - старі тварини; * - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) у порівнянні з контрольною групою; # - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) у порівнянні з показниками щурів з ХАУП; ^ - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) показників тварин у порівнянні між кверцетином та L-аргініном L-глутаматом;

умов експериментального ХАУП: у 1 групі на 21,7 % ($p < 0,01$), у 2 групі на 39,5 % ($p < 0,01$) та у 3 групі на 70,7 % ($p < 0,05$). Доведено, що у щурів з ХАУП, які не отримували лікування рівень фрагментації ядерної ДНК печінкових клітин становить: у 1 групі - $2,24 \pm 0,09$ % ($p < 0,01$) проти $1,84 \pm 0,04$ % інтакту, у 2 групі - $2,40 \pm 0,09$ % ($p < 0,01$) проти $1,72 \pm 0,10$ % та у 3 групі - $3,84 \pm 0,57$ % ($p < 0,05$) проти $2,25 \pm 0,13$ %.

Отримані нами дані свідчать про розвиток незворотного алкогольного ушкодження гепатоцитів щурів з ХАУП у всіх групах, тобто загибель клітин відбувається шляхом патогенно індукованого апоптозу, з найважчим ураженням паренхіми печінки у старих щурів 3 групи. На нашу думку, такий розподіл показників фрагментації ДНК ядер гепатоцитів у різних вікових групах, доводить, що найвища стійкість до токсичного впливу алкоголю у молодих статевозрілих тварин, а з віком у старостих тварин стійкість організму знижується та підвищується чутливість до токсинів, оскільки у фізіологічних системах старіючого організму відбуваються зміни, які супроводжуються процесами загибелі старіючих клітин шляхом апоптозу.

Встановлено, що при введенні лабораторним щурам з метою корекції L-аргініну L-глутамату фрагментація ДНК зменшується у всіх вікових групах: у 1 групі на 5,5 % та становить: $2,12 \pm 0,08$ % ($p > 0,05$), у 2 групі - на 24,2 % та становить

$1,82 \pm 0,11$ % ($p < 0,05$) та у 3 групі - на 48,0 % та становить $2,0 \pm 0,11$ % ($p < 0,01$). Тоді як при введенні кверцетину фрагментація ядерної ДНК у щурів усіх груп залишається достатньо на високому рівні, незначно зменшується у 1 групі на 1,3 % та становить $2,21 \pm 0,10$ %, у 2 групі - на 8,75 % та становить $2,12 \pm 0,15$ % та у 3 групі - на 27,1 % та становить $2,80 \pm 0,26$ %, при цьому статистично достовірної різниці у порівнянні зі значеннями при ХАУП не виявлено (див. Рис. 2). Отже, можна зробити висновок, що L-аргінін L-глутамат проявляє більш позитивний ефект ніж кверцетин, оскільки нормалізує фрагментацію ядерної ДНК гепатоцитів у всіх вікових групах.

Основним параметром для оцінки регенераторного статусу печінки [8] загальноприйнято дослідження зміни фаз синтезу ДНК та мітозу гепатоцитів. Доведено, що у щурів усіх груп достовірно зменшується відсоток ядер гепатоцитів, які перебувають у S-фазі в 0,5 рази та збільшується відсоток ядер клітин печінки, які перебувають у G2M-фазі у порівнянні з аналогічними показниками інтактних тварин відповідного віку: у 1 групі на 26,7 % ($16,77 \pm 0,53$ проти $13,24 \pm 0,38$, $p < 0,05$), у 2 групі на 53,1 % ($20,77 \pm 0,99$ проти $13,57 \pm 0,86$, $p < 0,05$) та у 3 групі (Рис. 1) на 46,7 % ($13,54 \pm 0,89$ проти $9,23 \pm 0,50$, $p < 0,05$). Таким чином, доведено, що поряд з загибеллю клітин печінки шляхом апоптозу за умов ХАУП відбувається стимуляція та активація процесів мітотичного

поділу гепатоцитів. При корекції ХАУП кверцетин проявив більш позитивний ефект на проліферативні процеси та репаративну регенерацію тканини печінки, оскільки відбувається нормалізація відсотка ядер гепатоцитів, які перебувають у S-фазі та G₂M-фазі.

Також, між показниками фрагментації ядерної ДНК гепатоцитів та відсотком клітин печінки, які перебувають у S- та G₂M-фазах встановлено кореляційну залежність: у контрольних тварин 1 групи ($r = 0,47$ ($p > 0,05$) та $r = -0,91$ ($p < 0,031$), тобто встановлено обернений сильний зв'язок між фрагментацією ядерної ДНК та прямою середньою силою кореляцію з мітотичним поділом клітин печінки. Так як у всіх групах щурів з ХАУП спостерігається збільшення фрагментації ядерної ДНК гепатоцитів, можна вважати, до етанол-індуковане ушкодження печінки у щурів та загибель гепатоцитів відбувається шляхом апоптозу. З літературних даних, Colantoni A. та співавторами було доведено значне збільшення рівня TNF- α , які сприяють апоптозу печінки [14]. Також етанол у експериментальних тварин пригнічує і затримує процеси репаративної регенерації тканин печінки, оскільки гальмується клітинний цикл, а саме затримується синтез ядерної ДНК гепатоцитів (S-фаза) [15].

За умов фармакокорекції L-аргініном L-глутаматом доведено, що у старих щурів 3 групи фрагментація ядерної ДНК клітин печінки слабко корелює з відсотком ядер гепатоцитів, які перебувають у S-фазі ($r = -0,13$, $p > 0,05$) та встановлено пряму сильну кореляцію з відсотком ядер клітин печінки, які перебувають у G₂M-фазі ($r = 0,98$, $p < 0,002$). Таким чином, при застосуванні L-аргініну L-глутамату достовірно знижується рівень патогенно індукованого алкоголем апоптозу гепатоцитів та активуються процеси мітотичного поділу, тобто стимулюється репаративна регенерація тканини печінки.

Встановлено, що за умов медикаментозної корекції кверцетином у 1 групі статевонезрілих тварин фрагментація ядерної ДНК клітин печінки слабко корелює з відсотком ядер гепатоцитів, які перебувають у S-фазі ($r = 0,56$, $p > 0,05$) та встановлено обернену сильну кореляцію з відсотком ядер гепатоцитів, які перебувають у G₂M-фазі ($r = 0,80$, $p > 0,05$). У інших групах не встановлено достовірної кореляції між загибеллю клітин шляхом апоптозу та мітотичним поділом гепатоцитів.

Висновки

1. Встановлено, що у щурів усіх вікових груп при ХАУП збільшується фрагментація ядерної ДНК клітин печінки, що вказує на патогенно

індукований апоптоз гепатоцитів, найвищий даний показник спостерігається у щурів 3 групи (на 60,0 % більший у порівнянні зі статевонезрілими щурами та на 70,2 % більший у порівнянні з молодими статевозрілими щурами).

2. Доведено, що за умов ХАУП у трьох вікових групах відсоток ядер гепатоцитів, які перебувають у S-фазі зменшується, а відсоток ядер клітин печінки, які перебувають у G₂M-фазі збільшується у порівнянні з інтактними значеннями відповідних вікових груп, тобто внаслідок ушкоджуючої дії етанолу знижується синтез ядерної ДНК та активуються процеси мітотичного поділу клітин печінки. Однак дані показники є найнижчими у щурів 3 групи, що підтверджує найвищий ступінь ураження паренхіми печінки при хронічній алкогольній інтоксикації.

3. Встановлено, що "Кверцетин" та "Глутаргін" можуть використовуватись, як антиапоптичні засоби, оскільки застосування L-аргініну L-глутамату вірогідно зменшує рівень патогенно індукованого апоптозу гепатоцитів, а кверцетин підвищує репаративну регенерацію та проліферацію клітин печінки.

Перспективи подальших досліджень

Проведені експериментальні дослідження в подальшому дадуть можливість удосконалити патогенетичну терапію алкогольних ушкоджень печінки, а саме підібрати антиапоптичну терапію та медикаментозно стимулювати процеси репаративної регенерації патологічно зміненої печінки.

Література. 1. Аруин Л.И. Апоптоз при патологических процессах в органах пищеварения // Клин. мед. - 2000. - Т. 78, № 1. - С. 5-10. 2. Белушкина Н.Н., Северин С.Е. Молекулярные основы патологии апоптоза // Арх. пат. - 2001. - № 1. - С. 51-60. 3. Ковалёв Г. А. Экспериментальная модель алкогольного поражения печени у самок крыс / Г.А. Ковалёв, А.Ю. Петренко // Вісн. Харк. нац. унів. - 2004. - № 617. - С. 15 -18. 4. Кухарчук А. Л. Регенеративная медицина: направления, достижения, проблемы и перспективы развития. Часть 1 : принципы и методы / А. Л. Кухарчук, В. В. Радченко, В. М. Сирман // Український медичний часопис. - 2004. - № 2 (40). - С. 70-77. 5. Процессы апоптоза и пролиферации при патологии желудочно-кишечного тракта и печени / В.Т. Ивашкин, Т.Л. Лапина, О.Ю. Бондаренко, А.О. Буевров [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2002. - №6. - С. 38-43. 6. Рикало Н. А. Особливості клітинного циклу та фрагментації ДНК у щурів різних вікових груп на тлі хронічного токсичного гепатиту / Н.А. Рикало, С.Г. Полінкевич // Таврический медико-биологический вестник. - 2012. - Том 15, № 3. - № 1 (59). - С. 287-289. 7. Рикало Н.А. Патогенез хронічних вірусних гепатитів В і С у дітей: вікові особливості, патогенетична терапія (експериментально-клінічне дослідження) : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня док. мед. наук : спец. 14.03.04 "Патологічна фізіологія" / Н. А. Рикало. - Тернопіль, 2011. - 36 с. 8. Рикало Н. А. Сучасні погляди на механізми репаративної регенерації печінки та нирок / Н. А. Рикало, О. В. Андрощук // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. - 2012. - № 2. - С. 110-113. 9. Рикало Н. А. Фрагментація ядерної ДНК гепатоцитів при хронічному токсичному гепатиті у статевонезрілих щурів: патогенетична корекція / Н. А. Рикало // Теоретична та експериментальна

медицина. - 2010. - №4 (49). - С. 15-18. 10. Рыболовлев Ю. Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности. / Ю. Р. Рыболовлев, Р. С. Рыболовлев // Доклады АН СССР. - 1979. - № 6. - С. 1513-1516. 11. Туманский В. А. Физиологическое обновление и репаративная регенерация специализированных клеток / В. А. Туманский // Патология. - 2006. - № 2. - С. 19-31. 12. Хухліна О.С. Інтенсивність процесів апоптозу та проліферації гепатоцитів при неалкогольному стеатозі печінки і стеатогепатиті у хворих на цукровий діабет 2 типу / О.С. Хухліна, І.С. Давиденко // Сучас. гастроентерологія. - 2005. - №3 (23). - С. 26-30. 13. Apoptosis in liver diseases - detection and therapeutic applications / S. Ghavami, M. Hashemi, K. Kadkhoda [et al.] // Med. Sci. Monit. - 2005. - V. 11, N. 11. - P. 337-345. 14. Hepatic apoptosis and proliferation in male and female rats fed alcohol: role of cytokines / A. Colantoni, R. Idilman, N. De Maria [et al.] // Alcohol Clin Exp Res. - 2003. - N 27 (7). - P. 1184-1189. 15. Chronic ethanol feeding enhances miR-21 induction during liver regeneration while inhibiting proliferation in rats / R.P. Dippold, R. Vadigepalli, G.E. Gonye, J.B. Hoek // Am J. Physiol Gastrointest Liver Physiol. - 2012. - N 303 (6). - P. 733-743.

ФРАГМЕНТАЦИЯ ЯДЕРНОЙ ДНК ГЕПАТОЦИТОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ АЛКОГОЛЬНОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ. ПРИНЦИПЫ АНТИАПОПТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Н.А. Рыкало, Л.А. Яровенко

Резюме. В данной работе представлены результаты полученные с помощью метода цитофлуориметрии. Проведено исследование фрагментации ядерной ДНК гепатоцитов у крыс-самок разных возрастных групп в условиях экспериментального хронического алкогольного повреждения печени и при фармакокоррекции кверцетином и L-аргинином L-глутаматом. Доказано, что у крыс всех возрастных групп при ХАУП увеличивается фрагментация

ядерной ДНК клеток печени и процент ядер гепатоцитов, находящихся в G2M фазе при уменьшении процента ядер клеток печени, которые находятся в S-фазе. Установлено, что "Кверцетин" и "Глутаргин" могут использоваться как антиапоптотические препараты при хронических алкогольных патологиях печени.

Ключевые слова: фрагментация ядерной ДНК, гепатоциты, хроническое алкогольное повреждение печени, кверцетин, L-аргинин L-глутамат.

FRAGMENTATION OF NUCLEAR DNA HEPATOCYTES IN CHRONIC ALCOHOLIC LIVER DISEASE. BASIS OF ANTIAPOPTOSIS THERAPY

N.A.Rykalo, L.A.Yarovenko

Abstract. In this work the presentation of results obtained by the method of flow cytometry. We investigated indicators fragmentation of nuclear DNA of hepatocytes of rats of different age groups with chronic alcoholic liver disease and therapy quercetin and L-arginine L-glutamate. It is proved in that in the rats all age groups with chronic alcoholic liver disease increased fragmentation nuclear DNA and the percentage nuclei of liver hepatocyte in G2M-phase at a percent reduction of liver cells that are in S-phase. Established that "Quercetin" and "Glutargin" can be used as drugs antiapoptosis in chronic alcoholic liver disease.

Key words: fragmentation of nuclear DNA, hepatocytes, chronic alcoholic liver damage, quercetin, L-arginine L-glutamate.

Vinnitsia National Medical University after M.I.Pirogov
Clin. and experim. pathol. - 2015. - Vol.14, №2 (52).-P.167-171.

Надійшла до редакції 10.04.2015

Рецензент – проф. О.І. Федів

© Н.А. Рыкало, Л.О. Яровенко, 2015

УДК[616.127-005.8+616.831-005.1]-06:575

І.О. Розуменко,

В.Ю. Гарбузова,

О.В. Атаман,

О.А. Обухова

ЗВ'ЯЗОК T134967G ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА ANKH ІЗ РОЗВИТКОМ ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ В ОСІБ З НОРМАЛЬНИМИ ТА ПІДВИЩЕНИМИ ПОКАЗНИКАМИ ІНДЕКСУ МАСИ ТІЛА

Сумський державний університет

Ключові слова: регулятор транспорту неорганічного пірофосфату ANKH, поліморфізм генів, гострий коронарний синдром.

Резюме. Наведено результати вивчення T134967G поліморфізму гена ANKH серед 118 хворих із гострим коронарним синдромом (ГКС) і 110 практично здорових осіб (контрольна група) з нормальними та підвищеними показниками індексу маси тіла (ІМТ). Виявлено, що у гомозигот за основним алелем T/T з $ІМТ \geq 25 \text{ кг/м}^2$ існує достовірний зв'язок із ризиком виникнення ГКС ($P=0,028$). У носіїв мінорного алелю (T/G+G/G) з $ІМТ < 25 \text{ кг/м}^2$ ризик виникнення ГКС в 3,1 раза вищий, ніж у пацієнтів з генотипом T/T.

Вступ

Відомим є той факт, що неорганічний пірофосфат (PPi) слугує фізіологічним інгібітором судинної кальцифікації [10]. До основного регулятора транспорту PPi у позаклітинне середовище належить білок ANKH [9]. Як відомо, основна функція ANKH зводиться до аниткальциногенної дії шляхом підвищення рівня PPi у позаклітинному просторі, що призводить до інгібування відкладання кристалів гідроксиапатиту [4]. Білок ANKH містить від 7 до 12 трансмембранних доменів, складається з 492 амінокислотних залишків та має молекулярну масу понад 54 кДа [8]. Ген ANKH знаходиться на короткому плечі 5 хромосоми. На сьогодні відомо понад 7 тисяч однонуклеотидних поліморфізмів гена ANKH. Поліморфізми даного гена здебільшого асоційовані з розвитком краніометафізарної дисплазії [11], анкілозом [5] і хондрокальцинозом [12]. Лише у деяких працях був виявлений зв'язок зниження рівня білка ANKH з розвитком кальцифікації аортального клапана [3]. Щодо зв'язку однонуклеотидного T134967G поліморфізму гена ANKH з розвитком гострого коронарного синдрому (ГКС), то ця проблема досліджується нами вперше.

Одним із модифікованих факторів ризику ГКС відноситься підвищена величина індексу маси тіла (ІМТ). Доведено, що збільшення маси тіла на 5-8 кг супроводжується збільшенням ризику інфаркту міокарда і смерті від коронарної хвороби серця на 25%. При збільшенні ІМТ до 25-29 кг/м^2 відносний ризик ГКС зростає у 2 рази, а при ІМТ вище 29 кг/м^2 - у 3 рази.

Мета дослідження

Провести аналіз зв'язку T134967G полімор-

фізму гена ANKH із розвитком ГКС у осіб із нормальними та підвищеними показниками ІМТ.

Матеріали і методи

У дослідженнях було використано венозну кров 118 хворих із ГКС середнім віком $55,91 \pm 0,89$ роки, яких було госпіталізовано у кардіологічне відділення Сумської міської клінічної лікарні № 1.

Дослідження проводили з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Хельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етнічні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964, з подальшими доповненнями, включаючи версію 2000 р.) та Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Усі пацієнти підписали інформовану угоду на участь у дослідженнях з наступним забором венозної крові на генетичний аналіз.

Діагноз гострого інфаркту міокарда та нестабільної стенокардії було встановлено на підставі даних клінічних, електрокардіографічних та біохімічних досліджень згідно з рекомендаціями експертів ВООЗ, а також відповідно до рекомендацій європейського та американського товариств кардіологів [2, 7]. Контрольна група складалася зі 110 пацієнтів, у яких відсутність серцево-судинної патології підтверджували шляхом збору анамнестичних даних, запису електрокардіограм, вимірювання артеріального тиску та дослідження ряду біохімічних показників крові. Контрольна група і група хворих на ГКС не відрізнялися за співвідношенням осіб різної статі ($P = 0,294$ за χ^2 -критерієм) та за середнім віком ($P = 0,103$).

Визначення поліморфізму T134967G (rs187483) гена ANKH (8-й інтрон) було проведено за

допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів.

Для генотипування венозну кров набирали в стерильних умовах в моновети об'ємом 2,7 мл з калієвою сіллю етилендіамінтетраоцтової кислоти ("Sarstedt", Німеччина), що слугувала антикоагулянтом. Кров заморожували і зберігали при температурі -20°C . ДНК з неї виділяли, використовуючи набори "Изоген" (Росія). Ампліфікацію ділянки гена, що містить сайт T134967G поліморфізму, проводили за допомогою пари специфічних праймерів: прямого (sense) 5' AACCTCTTCCCTTCTGCAGC 3' і зворотного (antisense) - 5' CCAGAATAACCCAGCAACA 3'. Для ампліфікації брали 50-100 нг ДНК і додавали до суміші, що містила 5 мкл 5-кратного PCR-буфера, 1,5 мМ сульфату магнію, 200 мкМ суміші чотирьох нуклеотидтрифосфатів, по 10 рМ кожного з праймерів і 1,0 ОД Taq-полімерази ("Thermo Scientific", США), об'єм доводили до 25 мкл деіонізованою водою. Ампліфікація фрагмента 8-го інтрону складалася з 33 циклів: денатурація - 94°C (50 с), гібридизація праймерів - $64,5^{\circ}\text{C}$ (45 с) і елонгація - 72°C (1 хв). Потім 6 мкл продукту ампліфікації інкубували при 37°C протягом 18 год. з 3 ОД рестриктази Hin6I (HinP1I) ("Thermo Scientific", США) у Tango-буфері такого складу: 33 мМ трис-НСІ (рН 7,9), 10 мМ хлориду магнію, 66 мМ хлориду калію і 0,1 мг/мл альбуміну. Наявність у 134967-й позиції гена ANKH тиміну перешкоджає рестрикції, а при заміні тиміну на гуанін рестриктаза Hin6I розщеплює ампліфіковану ділянку (довжина - 350 п.о.) на два фрагменти: 235 і 115 пар основ.

Ампліфікати вивченого фрагмента гена ANKH після рестрикції розділяли в 2,5% агарозному гелі, що містив 10 мкг/мл бромистого етидію. Горизонтальний електрофорез (0,13А; 200V) проводили протягом 25 хв. Візуалізацію ДНК після електрофорезу здійснювали за допомогою транслюмінатора ("Біоком", Росія).

Статистичний аналіз проводили з використанням програми SPSS-17. При цьому достовірність відмінностей визначали за χ^2 -критерієм і за t - критерієм Стьюдента. Значення $P < 0,05$ вважали достовірним. Відношення шансів (OR) і 95%-ий довірчий інтервал розраховували за допомогою методу логістичної регресії.

Обговорення результатів дослідження

Генотипування хворих із ГКС за T134967G поліморфізмом гена ANKH дало можливість встановити частоту, з якою зустрічаються окремі варіанти цього гена в осіб із нормальними та

підвищеними показниками ІМТ. У осіб контрольної групи з генотипом T/T показник ІМТ дорівнював $27,27 \pm 0,48$ кг/м², а у осіб з генотипом T/G+G/G - $26,94 \pm 0,74$ кг/м². У хворих із ГКС показники ІМТ в осіб з різними генотипами (T/T і T/G+G/G) становили $28,74 \pm 0,52$ кг/м² і $28,15 \pm 0,63$ кг/м² відповідно. Із отриманих результатів видно, що немає достовірної відмінності у величинах ІМТ у пацієнтів з різними генотипами як у осіб контрольної групи ($P = 0,729$), так і у хворих із ГКС ($P = 0,471$).

При порівнянні величин ІМТ між контрольною групою і хворими із ГКС з різними генотипами, отримано дещо інші результати. Так, у гомозигот за основним алелем T/T, хворих із ГКС, показник ІМТ дорівнював $28,74 \pm 0,52$ кг/м², а у практично здорових осіб із таким генотипом - $27,27 \pm 0,48$ кг/м². Отже виявлено, що в осіб з T/T генотипом, хворих із ГКС, ІМТ достовірно вищий, ніж у практично здорових індивідумів ($P = 0,040$). У носіїв мінорного алелю T/G+G/G достовірної відмінності у показниках ІМТ серед хворих із ГКС і тих, що не мали цієї недуги, виявлено не було. У осіб із генотипом T/G+G/G хворих із ГКС ІМТ дорівнював $28,15 \pm 0,63$ кг/м², а у контролі - $26,94 \pm 0,74$ кг/м² ($P = 0,222$).

Як у осіб контрольної групи ($\chi^2 = 0,056$; $P = 0,814$), так і у хворих із ГКС ($\chi^2 = 2,138$; $P = 0,144$) не було виявлено достовірного зв'язку між поліморфними T134967G варіантами гена ANKH і величиною ІМТ (табл. 1).

При розподілі пацієнтів на дві підгрупи - окремо за генотипами T/T і T/G+G/G, було виявлено достовірний зв'язок між величиною ІМТ і розвитком ГКС у підгрупі з T/T генотипом. Так, серед гомозигот за основним алелем (T/T) осіб контрольної групи з ІМТ < 25 кг/м² було 28,4%, а з ІМТ ≥ 25 кг/м² - 71,6%. У хворих із ГКС дане співвідношення становило 12,9% і 87,1%. Таким чином, у осіб із генотипом T/T виявлено достовірний зв'язок між розвитком ГКС і величиною ІМТ ≥ 25 кг/м² ($\chi^2 = 4,816$; $P = 0,028$). У носіїв мінорного алелю T/G+G/G достовірного зв'язку між розвитком ГКС і показниками ІМТ виявлено не було. Серед носіїв мінорного алелю (T/G+G/G) осіб контрольної групи з ІМТ < 25 кг/м² було 30,6%, а з ІМТ ≥ 25 кг/м² - 64,9%. Співвідношення величин ІМТ у пацієнтів з генотипом T/G+G/G хворих із ГКС становило 23,2% і 76,8% відповідно ($\chi^2 = 0,612$; $P = 0,434$).

Поділ кожної з двох груп - дослідної і контрольної - на дві підгрупи залежно від величини ІМТ (< 25 кг/м² і ≥ 25 кг/м²) дав можливість проаналізувати вплив поліморфних варіантів гена ANKH на розвиток ГКС в осіб із нормальним і

Таблиця 1

Вплив поліморфних T134967G варіантів гена ANKH на індекс маси тіла (ІМТ) в осіб контрольної групи і у хворих із ГКС

Групи пацієнтів	Генотип		ІМТ < 25 кг/м ²	ІМТ ≥ 25 кг/м ²
Контрольна група	T/T	n	21 (65,6%)	53 (67,9%)
	T/G+G/G	n	11 (34,4%)	25 (32,1%)
	Разом	n	32 (100%)	78 (100%)
$\chi^2 = 0,056; P = 0,814$				
Хворі із ГКС	T/T	n	8 (38,1%)	54 (55,7%)
	T/G+G/G	n	13 (61,9%)	43 (44,3%)
	Разом	n	21 (100%)	97 (100%)
$\chi^2 = 2,138; P = 0,144$				

Примітка: подано частоту генотипу в абсолютних одиницях і відсотках. P – статистична значимість відмінностей між порівнюваними групами за χ^2 -критерієм.

підвищеним рівнем цього показника.

Із отриманих результатів випливає, що серед людей із ІМТ ≥ 25 кг/м² достовірного зв'язку між T134967G поліморфізмом гена ANKH і розвитком ГКС виявлено не було. Осіб з ІМТ ≥ 25 кг/м² контрольної групи з генотипом T/T було 67,9%, а з генотипом T/G+G/G – 32,1%. Співвідношення поліморфних варіантів даного гена серед пацієнтів із ІМТ ≥ 25 кг/м² у хворих із ГКС становило 55,7% і 44,3% відповідно ($\chi^2 = 2,744; P = 0,098$). У пацієнтів з ІМТ < 25 кг/м² було виявлено достовірний зв'язок між поліморфними ва-

ріантами за T134967G поліморфізмом досліджуваного гена і розвитком ГКС. Так, серед осіб із ІМТ < 25 кг/м² контрольної групи з генотипом T/T було 65,6%, а з генотипом T/G+G/G – 34,4%. Співвідношення алейних варіантів серед осіб із ІМТ < 25 кг/м² хворих із ГКС дорівнювало 38,1% і 61,9% відповідно. Таким чином, у пацієнтів із ІМТ < 25 кг/м² носіїв мінорного алелю (T/G+G/G) ГКС виникає частіше, ніж у гомозигот за основним алелем (T/T) ($\chi^2=3,878; P=0,049$).

Застосування методу логістичної регресії дало можливість підтвердити цей висновок (табл. 2).

Таблиця 2

Аналіз ризику ГКС залежно від генотипу за T134967G поліморфізмом гена ANKH в осіб з нормальним і підвищеним ІМТ

Показник	Генотип	CR	SE	WS	P	OR	95% CI для OR нижній	95% CI для OR верхній
ІМТ < 25 кг/м ²	T/G+G/G	1,132	0,583	3,765	0,052	3,102	0,989	9,735
ІМТ ≥ 25 кг/м ²	T/G+G/G	0,542	0,317	2,724	0,099	1,688	0,907	3,144

Примітка: порівняння проводилося відносно носіїв мінорного алелю (T/G+G/G); CR – коефіцієнт регресії; SE – стандартна похибка; WS – статистика Вальда; P – статистична значимість; OR – відношення ризику; CI – довірчий інтервал.

У результаті проведених розрахунків було встановлено, що ризик виникнення ГКС у носіїв мінорного алелю (T/G+G/G) із ІМТ < 25 кг/м² в 3,1 раза вищий, ніж у пацієнтів гомозигот за основним алелем (T/T).

На сьогодні досліджено понад 7 тисяч одно-

нуклеотидних поліморфізмів гена ANKH. Алейний поліморфізм T134967G знаходиться у 8-му інтроні досліджуваного гена, у 134967-й позиції азотиста основа тимін заміщується на гуанін [6]. Відомим є той факт, що поліморфізми в інтронах не призводять до змін послідовності азотистих

основ у змістовній частині гена [1]. Але завдяки альтернативному сплайсингу T134967G поліморфізм гена ANKH (rs187483) може бути зчеплений із 8-м екзоном (rs2288474), що в подальшому призводить до розвитку патологічних станів.

У наших дослідженнях було встановлено зв'язок розвитку ГКС із підвищеною величиною ІМТ у гомозигот за основним алелем (Т/Т) T134967G поліморфізму гена ANKH. А також виявлено, що носії мінорного алелю (Т/Г+Г/Г) за даним поліморфізмом мають достовірно вищий ризик розвитку ГКС, ніж особи з Т/Т генотипом. Дослідження щодо зв'язку T134967G поліморфізму гена ANKH із розвитком ГКС у осіб із нормальним та підвищеним показником ІМТ в інших популяціях відсутні.

Висновки

1. У хворих із ГКС, гомозигот за основним алелем Т/Т, показники ІМТ достовірно вищі, ніж у осіб контрольної групи (P=0,040).

2. У носіїв мінорного алелю Т/Г+Г/Г за T134967G поліморфізмом гена ANKH з ІМТ < 25 кг/м² ризик виникнення ГКС в 3,1 раза вищий, ніж у пацієнтів із генотипом Т/Т.

3. У осіб із Т/Т генотипом виявлений достовірний зв'язок між величиною ІМТ ≥ 25 кг/м² і ризиком виникнення ГКС (P=0,028).

Перспективи подальших досліджень можуть бути пов'язані із вивченням впливу інших одонуклеотидних поліморфізмів гена ANKH на розвиток серцево-судинних захворювань і процесу, що лежить у його основі - атеросклерозу.

Література. 1. Частота поліморфізму ApaI гена рецептора вітаміну D у хворих з ішемічним інсультом / В.Ю. Гарбузова, О.А. Обухова, Ю.О. Атаман [та ін.] // Загальна патологія та патологічна фізіологія. - 2012. - № 7(2). - С. 142-148. 2. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non ST-elevation myocardial infarction: executive summary and recommendations. A report of the American college of cardiology / E. Braunwald, E.M. Antman, J.W. Beasley [et al.] // Circulation. - 2000. - Vol. 102. - P. 1193-1209. 3. Activation of nuclear factor-kappa B accelerates vascular calcification by inhibiting progressive ankylosis protein homolog expression / G. Zhao, M.J. Xu, M.M. Zhao [et al.] // Kidney Int. - 2012. - Vol. 82(1). - P. 34-44. 4. Association of ANKH gene polymorphisms with radiographic hand bone size and geometry in a Chuvasha population / I. Malkin, S. Dahmb, A. Sukc [et al.] // Bone. - 2005. - Vol. 36. - P. 365-373. 5. Association of mineralization-related genes TNAP and ANKH polymorphisms with ankylosing spondylitis in the Chinese Han population / Z. Liu, Y. Cui, X. Zhou [et al.] // BioScience Trends. - 2013. - Vol. 7(2). - P. 89-92. 6. Investigation of the Role of ANKH in Ankylosing Spondylitis / A. E. Timms, Y. Zhang, L. Bradbury [et al.] // Arthritis & rheumatism. - 2003. - Vol. 48(10). - P. 2898-2902. 7. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation / M.E.

Bertrand, M.L. Simoons, K.A. Fox [et al.] // Eur. Heart J. - 2002. - Vol. 23. - P. 1809-1840. 8. Renal calcium stones: insights from the control of bone mineralization / S. H. Mochhala, J. A. Sayer, G. Carr [et al.] // Exp Physiol. - 2007. - Vol. 93 (1). - P. 43-49. 9. Osteoprotegerin Plasma Levels are Strongly Associated with Polymorphisms in Human Homologue of the Mouse Progressive Ankylosis (ANKH) Gene / Vistorovsky Y., Malkin I., Kobylansky E., Livshits G. // Annals of Human Genetics. - 2007. - Vol. 71. - P. 302-307. 10. Terkeltaub R.A. Inorganic pyrophosphate generation and disposition in pathophysiology / R.A. Terkeltaub // Am J Physiol Cell Physiol. - 2001. - Vol. 281. P. 1-11. 11. Two novel large ANKH deletion mutations in sporadic cases with craniometaphyseal dysplasia / E.H. Dutra, I-P Chen, T.L. McGregor [et al.] // Clin Genet. - 2012. - Vol. 81(1). - P. 93-95. 12. Williams C.J. Familial calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease and the ANKH gene / C.J. Williams // Curr Opin Rheumatol. - 2003. - Vol. 15. - P. 326-331.

СВЯЗЬ T134967G ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ANKH С РАЗВИТИЕМ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА У ЛИЦ С НОРМАЛЬНЫМ И ПОВЫШЕННЫМ УРОВНЕМ ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА

И.А. Розуменко, В.Ю. Гарбузова, О.В. Атаман, О.А. Обухова

Резюме. Приведены результаты изучения T134967G полиморфизма гена ANKH среди 118 больных с острым коронарным синдромом (ОКС) и 110 практически здоровых лиц (контрольная группа) с нормальными и повышенными показателями индекса массы тела (ИМТ). Выявлено, что у гомозигот по основному алелю Т/Т с ИМТ ≥ 25 кг/м² существует достоверная связь с риском развития ОКС (P=0,028). У носителей мінорного алелю (Т/Г+Г/Г) с ИМТ < 25 кг/м² риск возникновения ОКС в 3,1 раза выше, чем у пациентов с Т/Т генотипом.

Ключевые слова: регулятор транспорта неорганического пирофосфата ANKH, полиморфизм генов, острый коронарный синдром.

ASSOCIATION T134967G POLYMORPHISM OF ANKH GENE WITH THE GENESIS OF ACUTE CORONARY SYNDROME IN PATIENTS WITH NORMAL AND INCREASED BODY MASS INDEX

I.O. Rozumenko, V.Yu. Harbusova, O.A. Obukhova, A.V. Ataman

Abstract. The results of studying T134967G polymorphism of ANKH gene among 118 patients with acute coronary syndrome (ACS) and 110 healthy individuals (control group) with normal and increased body mass indexes (BMI) is presented. A reliable association between the amount BMI ≥ 25 kg/m² and the risk of ACS in homozygotes for the major allele T/T (P=0,028) was detected. Carriers of minor allele (T/G+G/G) with BMI < 25 kg/m² risk of ACS is 3,1 times higher than in patients with genotype T/T.

Keywords: ANKH inorganic pyrophosphate transport regulator, acute coronary syndrome, allelic polymorphism.

Sumy State University

Clin. and experim. pathol. - 2015. - Vol. 14, №2 (52). - P. 172-175.

Надійшла до редакції 18.05.2015

Рецензент – проф. Л.П. Сидорчук

© I.O. Rozumenko, V.Yu. Harbusova, O.V. Ataman, O.A. Obukhova, 2015

УДК 612. 617. 6. 7: 621. 3

О.А. Салівоник,

О.В. Сачинська,

Л.І. Полякова,

Л.В. Чайковська

ДУ "Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України", м. Київ

ВПЛИВ НАНОЧАСТИНОК ЗОЛОТА НА ОРГАНИ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ САМЦІВ ЩУРІВ

Ключові слова: сім'яники, передміхурова залоза, наночастинки золота, щури.

Резюме. У роботі досліджено вплив наночастинок золота з середнім розміром 26,4 нм, що вводилися підшкірно в дозі 5 мг/кг маси тіла (за металом) протягом 7 днів, на органи репродуктивної системи статевозрілих самців щурів. Отримані результати показали, що досліджуваний препарат не здійснював пошкоджуючого впливу на репродуктивну систему самців, за винятком запального процесу у вентральній частці передміхурової залози.

Вступ

Нанотехнології швидко знаходять своє застосування в різноманітних галузях медицини. Наночастинки металів є принципово новим класом матеріалів, яким притаманна здатність особливим чином взаємодіяти з біологічними об'єктами. Вони є перспективними для діагностики та лікування захворювань різної етіології, зокрема, ендокринної патології та гормонозалежних злоякісних пухлин [12].

Велику увагу дослідників привертають наночастинки золота (НЧЗ), які мають високий потенціал застосування в медицині та інших галузях. НЧЗ характеризуються унікальними фізико-хімічними та біологічними властивостями, що в значній мірі залежать від їх розміру, форми і поверхневої модифікації [11]. НЧЗ використовуються в медицині, косметології, електроніці, оптиці, енергетиці тощо. Натепер проводяться клінічні випробування препаратів нанозолота для діагностики і лікування злоякісних пухлин [13]. Проте існує цілий ряд ризиків, що стримують розвиток і впровадження наноматеріалів у медичну практику. Це пов'язане з малою кількістю інформації про токсичні властивості наночастинок, що були використані при створенні лікарських препаратів нового покоління [7]. Дослідження впливу нанорозмірних матеріалів на біологічні об'єкти активно проводяться в багатьох країнах світу, у тому числі, в Україні [2]. Отримані дані дозволяють стверджувати, що наночастинки можуть проникати в організм через дихальні шляхи, шлунково-кишковий тракт, шкіру. Завдяки малому розміру вони здатні долати гематоенцефалічний і плацентарний бар'єри. Наразі йдуть активні дослідження щодо розподілу і накопичення НЧЗ в

різних органах і тканинах людини та тварин. Ці питання недостатньо вивчені та вимагають комплексного підходу з проведенням експериментів в умовах *in vitro* та *in vivo* на фізіологічному, клітинному та молекулярному рівнях [3].

Надзвичайно мало відомостей існує в літературі щодо впливу НЧЗ на органи чоловічої репродуктивної системи. Нечисленні дані літератури щодо здатності НЧЗ проникати через гематотестикулярний бар'єр та спричиняти порушення морфологічного стану органів чоловічої репродуктивної системи досить суперечливі [5,8].

Мета роботи

Дослідити вплив НЧЗ з середнім розміром 26,4 нм на органи репродуктивної системи статевозрілих самців щурів.

Матеріали і методи

Досліди проведено на 20 статевозрілих самцях щурів Вістар із масою тіла 200-250 г, отриманих у розпліднику віварія ДУ "Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України". Тварини, розподілені на групи методом рандомізації, утримувались за однакових умов на стандартному раціоні харчування та вільному доступі до води. Утримання та використання тварин проводили згідно біоетичних вимог Європейської конвенції з захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986 р.).

Досліджувався вплив полідисперсного колоїдного розчину НЧЗ, стабілізованих полівінілпіролідом (ПВП), із середнім розміром 26,4 нм із

переважанням частинок розміром 21,8 нм (42 % від загальної кількості наночастинок) у добовій дозі 5 мг/кг маси тіла (за металом) на органи репродуктивної системи. Розмірні характеристики вихідного розчину підтверджено дослідженнями на лазерно-кореляційному спектроскопі. Препарат колоїдного золота вводили тваринам щодня підшкірно протягом 7 діб. Контрольні тварини отримували фізіологічний розчин або відповідну дозу ПВП (37,5 мг/кг) у 0,9 % натрію хлориду.

Тварин знеживлювали шляхом декапітації під легким ефірним наркозом через 24 год після останнього введення препаратів. Сім'яники, їх придатки (епідидиміси) і додаткові статеві залози - вентральну простату (ВП), коагулюючу залозу (КЗ), сім'яні пухирці (СП) після витискання секрету зважували, наважки КЗ заморожували і зберігали при -20°C до аналізу. Виділення і обробку тканин проводили на холоді. У тканинах КЗ визначали вміст фруктози [6]. В епідидимісах підраховували кількість сперматозоїдів після дозованого їх вимивання фізіологічним розчином [9]. У плазмі крові визначали вміст тестостерону (Т) радіоімунологічним методом за допомогою наборів (RIA Testosterone direct; Immunotech). Частилки ВП і сім'яники фіксували в рідині Буена, заливали в парафін, виготовляли зрізи 5-6 мкм завтовшки і забарвлювали їх гематоксилином та еозинном за загальноприйнятими методами [4].

Результати статистично обробляли з використанням критерію t Ст'юдента. Різниця між дослідною та контрольними групами вважалася віро-

гідною при рівні значимості $P < 0,05$.

Обговорення результатів дослідження

Інтегральним показником морфофункціонального стану органів репродуктивної системи є їхня маса. У результаті проведених досліджень встановили, що маса сім'яників, їхніх придатків, а також ВП і КЗ вірогідно не відрізнялись між тваринами усіх груп. Проте маса СП у щурів, котрі отримували НЧЗ, була вірогідно меншою, ніж у тварин контрольної групи (табл. 1).

Як відомо, вміст фруктози в додаткових статевих залозах корелює з їх функціональною активністю і контролюється андрогенами. Визначення концентрації фруктози в КЗ показало, що застосування НЧЗ не спричиняло зміни вмісту вуглеводу в 1 мг тканини. Це спостереження співпадає з результатами гормональних досліджень, згідно яких концентрація Т у плазмі крові тварин дослідної групи не відрізнялась від такої у контрольних щурів. Також кількість сперматозоїдів у змивках з епідидимісів тварин усіх груп достовірно не відрізнялася (табл. 2).

Ці дані узгоджуються з результатами гістологічного дослідження. Основними продуцентами Т у самців є клітини Лейдига. У дослідній групі щурів, спостерігали острівці з клітин Лейдига, розміри яких не відрізнялись від таких у контрольних тварин. Клітини мали середній розмір, нормохромні ядра. У сім'яних каналцях спостерігали всі стадії сперматогенезу без видимих порушень.

Нечисленні дані літератури щодо здатності

Таблиця 1

Маса органів репродуктивної системи самців щурів (мг/100 г маси тіла) при застосуванні НЧЗ

№	Умови досліджу	n	ВП	КЗ	СП	Епідидиміси	Сім'яники
1	Конт- роль	8	101,66 ± 12,67	58,36 ± 9,06	119,56 ± 8,68	357,88 ± 16,85	1202,52 ± 59,14
2	ПВП	6	116,52 ± 16,90	59,70 ± 5,03	109,13 ± 9,83	335,25 ± 18,84	1210,80 ± 37,24
3	НЧЗ	6	87,05 ± 9,46	55,34 ± 5,11	92,60 ^a ± 6,77	342,53 ± 25,37	1238,56 ± 55,94

Примітка. а – $P < 0,05$ у порівнянні з контрольною групою.

Таблиця 2

Вміст фруктози в КЗ, концентрація Т у плазмі крові та кількість сперматозоїдів у змивках із епідидимісів самців щурів при застосуванні НЧЗ

№	Умови досліджу	n	фруктози, мкмоль / мг тканини	Кількість сперматозоїдів, млн/мл	Т, нмоль/л
1.	Контроль	8	1,25 ± 0,08	22,02 ± 1,64	10,42 ± 2,16
2.	ПВП	6	1,31 ± 0,12	21,31 ± 1,97	11,51 ± 3,22
3.	НЧЗ	6	1,24 ± 0,09	19,13 ± 2,13	9,86 ± 2,46

НЧЗ проникати через біологічні бар'єри та спричиняти порушення морфофункціонального стану органів досить суперечливі. За даними одних авторів, НЧЗ розміром 5 і 20 нм не спричиняли змін морфологічної будови сім'яників, частинки металу були виявлені у вигляді прошарку всередині оболонки гонад [8]. Натомість, Західов С.Т. та співавтори показали, що НЧЗ розміром 2,5 нм індукували хромосомні мутації в ранніх сперматоцитах I порядку в сім'яниках мишей [5]. Напевно, це пов'язане з дуже малим розміром НЧЗ, завдяки якому нанозолото здатне проникати в ядро і спричиняти генотоксичну дію [1]. Можливо, саме наявність гематотестикулярного бар'єру перешкоджає потраплянню НЧЗ використаних нами розмірів до генеративних та гормонотворючих структур гонад.

На відміну від сім'яників, гістологічна структура ВП у тварин, які отримували розчин колоїдного золота, була більш неоднорідною в порівнянні з контрольними групами (рис. 1). Поруч з ділянками, будова яких не відрізнялася від норми, розташовувались ацинуси, вистелені кубічним і

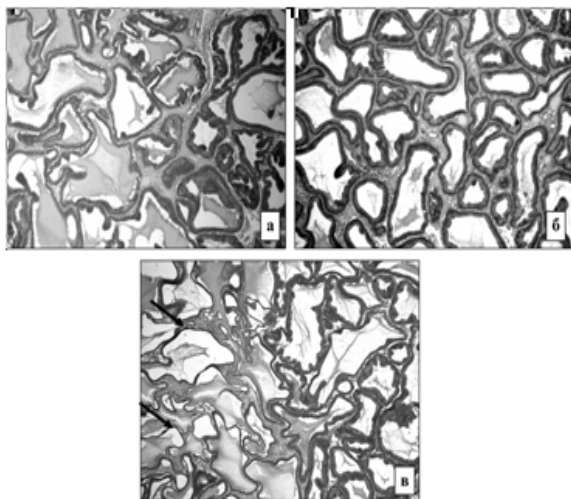


Рис. 1. Гістологічна будова вентральної частки передміхурової залози щурів, які отримували: а - фізіологічний розчин; б - ПВП; в - НЧЗ (ацинуси з кубічним та плоским епітелієм - стрілки).

висновок, що запальний процес у ВП спричиняють саме НЧЗ.

Висновок

Досліджений препарат НЧЗ при тижневому застосуванні не спричиняє токсичного впливу на репродуктивну систему самців щурів, за винятком активації запального процесу у ВП.

пласким епітелієм.

В епітелії спостерігали ознаки апокринової секреції: на апікальній частині формувалися випуклості (рис. 2а), які в подальшому відокремлюються в просвіт ацинуса (рис. 2б). Це свідчить про початкові стадії атрофічних змін. У стромі ВП частини тварин спостерігали набряк та значну лейкоцитарну інфільтрацію (рис. 2в, 2г). За даними літератури, введення НЧЗ лабораторним тваринам підвищує кількість лімфоцитів, лейкоцитів та тромбоцитів у крові і в інших органах тварин [10]. З цим узгоджуються дані наших експериментів, що вказують на наявність запального процесу та початкові прояви атрофічних змін у ВП щурів під дією використаного розчину НЧЗ.

ВП щурів, що отримували ПВП, мала таку саму структуру, як і у тварин, які отримували фізіологічний розчин. Зберігався високий циліндричний епітелій, в якому чітко спостерігали базофільну зернистість в апікальній та перинуклеарній частинах клітин, виділялася світла зона Гольджі, світле ядро з ядерцем. Отже, можемо зробити

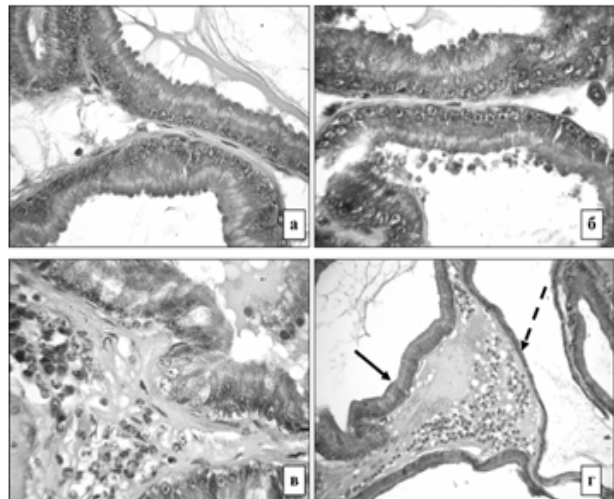


Рис. 2. Зміни гістологічної будови вентральної частки передміхурової залози щурів, які отримували НЧЗ: а - випуклості на апікальній частині епітеліоцитів; б - відокремлені апікальні частини епітеліоцитів у просвіті ацинуса; в - набряк та лейкоцитарна інфільтрація в стромі; г - високий циліндричний епітелій (суцільна стрілка), плоский епітелій (пунктирна стрілка).

Забарвлення - гематоксилін-еозин. Зб.: об. 40х, ок. 10х (а, б, в), об. 20х, ок. 10х (г).

Перспективи подальших досліджень

Важливим є подальше дослідження впливу наночастинок золота на репродуктивну систему в довгострокових експериментах.

Література. 1. Аналіз генотоксичності наночастинок золота методом лужного гель-електрофорезу ізольованих еукаріотичних клітин / С.М. Дибкова, Л.С. Резніченко, Т.Г. Грузіна [та ін.] // Доповіді НАНУ. - 2010. - №3. - С. 166 -

170. 2. Нанонаука і нанотехнології: технічний, медичний та соціальний аспекти / Б.С. Патон, В.Ф. Москаленко, І.С. Чекман [та ін.] // Вісник НАН України. - 2009. - №6. - С. 18-26. 3. Трахтенберг І.М. Обґрунтування доцільності створення і впровадження нормативно-методичної бази оцінки безпеки лікарських нанопрепаратів в Україні / І.М. Трахтенберг, З.Р. Ульберг, І.С. Чекман // Науковий Журнал МОЗ України. - 2014. - №2. - С. 20-26. 4. Аносов И.П. Основы гистологии / И.П. Аносов, Т.Е. Золотова. - К, 2002. - 307с. 5. Захидов С.Т. Влияние наночастиц золота на сперматогенез мышей / С.Т. Захидов, С.М. Павлюченкова, Т.Л. Маршак // Известия РАН. - 2012. - №3. - С. 279-287. 6. Кочетов Г.А. Практическое руководство по энзимологии / Кочетов Г.А. - М.: Высшая школа, 1980. 7. Петровская Е.Г. Применение нанотехнологий в медицине и фармакологии / Е.Г. Петровская // Этика нанотехнологий та нанобезпека. Матеріали міжнародного семінару. - 2014. - №3. - С. 32-34. 8. Почепцов А.Я. Влияние наночастиц золота на пролиферативную активность половых клеток крыс / А.Я. Почепцов, Ю.И. Великородная, Б.Н. Филатов // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. - 2012. - №2. - С. 47-50. 9. Саноцкий И.В. Методы экспериментального исследования по устранению порогов действия промышленных ядов на генеративную функцию с целью гигиенического нормирования / Саноцкий И.В. - М.: МЗ СССР. Метод. Рекомендации, 1978. 10. In vivo study of spherical gold nanoparticles: inflammatory effects and distribution in mice / H Chen, A Dorrigan, S Saad [et al.] // PLoS One. - 2013. - N 8. - P. 58-68. 11. Gold Nanoparticles: Properties, Characterization and Fabrication / Ed. Chow P.E. N.Y.: Nova Science Publisher. - 2013. - 343 p. 12. Sahoo S.K. The present and future of nanotechnology in human health care / S.K. Sahoo, S Parveen, J.J. Panda // Nanomedicine. - 2007. - V 3. - N1. - P. 20-31. 13. Xu C. Size and concentration effect of gold nanoparticles on X-ray attenuation as measured on computed tomography / C Xu, G.A. Tung, S Sun // Chem Mater. - 2008. - V 20. - N13. - P. 4167-4169.

ВЛИЯНИЕ НАНОЧАСТИЦ ЗОЛОТА НА ОРГАНЫ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ САМЦОВ КРЫС

А.А. Саливоник, О.В. Сачинская, Л.И. Полякова, Л.В. Чайковская

Резюме. В работе исследовано влияние наночастиц золота со средним размером 26,4 нм, вводимые подкожно в дозе 5 мг/кг массы тела (по содержанию металла) в течение 7 дней, на органы репродуктивной системы половозрелых самцов крыс. Полученные результаты показали, что исследуемый препарат не оказал повреждающего воздействия на репродуктивную систему самцов, за исключением морфологических признаков воспалительного процесса в вентральной части предстательной железы.

Ключевые слова: семенники, предстательная железа, наночастицы золота, крысы.

EFFECT OF GOLD NANOPARTICLES ON REPRODUCTIVE ORGANS OF MALE RATS

O.A. Salivonyk, O.V. Sachynska, L.I. Polyakova, L.V. Chaikovska

Abstract. The influence of gold nanoparticles with an average size of 26.4 nm, administered subcutaneously at a dose of 5 mg/kg b.w. (for the metal content) during 7 days, on reproductive organs of mature male rats has been studied. The gold nanoparticles preparation did not affect the testicles and sexual accessory glands, with exception of the ventral prostate where morphological signs of inflammation were observed.

Key words: testes, prostate gland, gold nanoparticles, rats.

State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl Acad. Med. Sci. of Ukraine"

Clin. and experim. pathol. - 2015. - Vol.14, №2 (52). - P.176-179.

Надійшла до редакції 10.06.2015

Рецензент – проф. В.Ф. Мислицький

© О.А. Саливоник, О.В. Сачинська, Л.І. Полякова,

Л.В. Чайковська, 2015

УДК: 615.348:616-001.17

О.М. Семененко,

О.О. Яковлева,

С.І. Семененко

Вінницький національний медичний
університет ім. М.І. Пирогова

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ТЕРАПЕВТИЧНОГО ЕФЕКТУ РОЗЧИНІВ НАЕС-LX-5% ТА ЛАКТОПРОТЕЇНУ З СОРБІТОЛОМ В УМОВАХ ОПІКОВОЇ ХВОРОБИ ЗА ДИНАМІКОЮ ПОКАЗНИКІВ БІОЕНЕРГЕТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ У НИРКАХ

Ключові слова: опіковий шок, інфузійна терапія, біоенергетичні процеси.

Резюме. Проведене дослідження показало, що важка опікова травма, яка призводить до розвитку опікового шоку, супроводжується значними порушеннями метаболізму в нирках. Семиденна інфузійна терапія щурів із важкою термічною травмою розчином НАЕС, так само як і Лактопротеїн із сорбітолом приводила до відновлення біоенергетичних процесів і ліквідувало метаболічний ацидоз у речовині нирок.

Вступ

Відомо, що ішеміко-гіпоксичне ураження нефронів завжди супроводжує важкі глибокі опіки. Поряд із цим, гіпоксія ниркової паренхіми є одним із основних механізмів її пошкодження при опіковій хворобі (ОХ) та однією з найбільш складних ланок для можливої фармакологічної корекції тих патофізіологічних процесів, поштовхом до розвитку яких вона є [4, 6]. Негативні ефекти гіпоксії на нефрони реалізуються переважно двома шляхами: внаслідок прямого впливу на біоенергетичний апарат клітини з порушенням його функції (біоенергетична гіпоксія) та опосередковано за рахунок обмеження доставки кисню в клітину - метаболічна гіпоксія [7]. Різке зниження напруги кисню в мітохондріях призводить до неповного окиснення цитохромоксидази, що веде до зменшення потоків протонів та електронів вздовж дихального ланцюга, в результаті чого різко гальмується утворення АТФ та робота циклу Кребсу. Вже в перші хвилини після виникнення гострої ниркової ішемії виникає дефіцит макроергічних сполук в нефронах - розвивається біоенергетична гіпоксія [3, 8, 9].

Останні біохімічні дослідження механізмів тканинного дихання вказують на той факт, що незалежно від типу гіпоксії зниження енергозабезпечення відбувається внаслідок порушення НАД-залежного мітохондріального комплексу дихального ланцюга, який є найбільш слабкою ланкою дихального ланцюга і пошкоджується в першу чергу [1, 4]. Наслідком таких змін є втрата нирковою клітиною здатності до окиснення ряду енергетичних субстратів навіть при їх наявності в середовищі. Тому вже на ранніх стадіях гіпоксії, у тому числі - на тлі ниркової гіпоксії, формується "субстратний голод" [9]. Паралельне з цим стрімке зростання концентрації АМФ приз-

водить до активації протеїнкіназної системи та накопичення у внутрішньоклітинному просторі лактату, іонів водню, сприяючи тим самим формуванню метаболічного ацидозу. Все це лежить в основі формування метаболічної гіпоксії [2, 6].

Мета дослідження

Завданням дослідження була порівняльна оцінка інфузійної терапії фізіологічним розчином NaCl, розчином лактопротеїну з сорбітолом та НАЕС-LX-5% на перебіг біоенергетичних процесів у нефронах на ранніх стадіях опікової хвороби.

Матеріали і методи

Експериментальні дослідження в гострій період опікової хвороби (1-а, 3-я та 7-а доба) були проведені на 60 білих щурах самцях, масою 170-180 г. Щури були розподілені на наступні групи: I - щурі, яким проводили катетеризацію стегнової вени без опіку; II - щурі з опіком, яким через катетер вводили три досліджуваних розчини, в дозі 10 мл/кг протягом десяти хвилин крапельно, весь термін спостереження. Перше введення розчинів здійснювали через 1 год. після моделювання опіку. Тварин виводили із дослідів декапітацією на тлі пропофолового наркозу.

Обговорення результатів дослідження

Проведене дослідження показало, що важка опікова травма, яка призводить до розвитку опікового шоку, супроводжується значними порушеннями метаболізму в нирках. У щурів після моделювання патології за умов щоденної інфузії фізіологічного розчину NaCl у нирках мали місце глибокі розлади біоенергетичних процесів.

Ефективність терапії оцінювали на 1; 3; 7-му добу після моделювання патології - саме в терміни, коли спостерігаються найбільш виразні

зміни в біоенергетичних показниках нирок на ранніх стадіях ОХ [3, 5].

Протягом усього терміну спостереження відзначалося статистично вірогідне зниження рівнів АТФ та АДФ: в кінці першої доби ОХ їх рівень був меншим відносно інтактних тварин у середньому відповідно на 62,5 та 57,1 %. Подібна динаміка досліджуваних показників, з тенденцією до поступового зниження, спостерігалася протягом усіх 7-ми діб спостереження - наприкінці досліду вміст АТФ та АДФ в нирках щурів з ОХ був вірогідно меншим відносно фонового рівня в середньому відповідно на 66,5 та 66,0 % (рис.1). Зазначені зміни в енергетичних процесах нефронів відбувались на тлі підвищення вмісту АМФ. Так, в кінці першої доби ОХ рівень АМФ був вірогідно вищим відносно фонового рівня в середньому на 94,4 %, а на 7-му добу спосте-

реження цей показник збільшився ще у 1,5 рази (рис.2). Деградація енергетичних ресурсів у нирках щурів з ОХ супроводжувалась активацією анаеробного гліколізу. Лікування щурів із ОХ розчином НАЕС-LX так само, як і лактопротеїном із сорбітолом, гальмувало виникнення енергодефіциту в нефронах. Курсове введення розчину ГЕК, спричиняло зниження дефіциту синтезу АТФ на 3-ю добу досліду на 3,5 % та 7-у добу досліду на 1,5 % і АДФ на 3-ю добу досліду на 23,2 % та 7-у добу досліду на 14,28 % на фоні суттєвого зниження АМФ в кінці терміну спостереження (в середньому на 122,2 та 111,1 % відповідно) відносно контрольних щурів, за рахунок активації аеробного шляху окислення (рис. 3).

Спостерігалось достовірне підвищення на тлі обох розчинів у зазначені періоди ОХ рівнів малату в середньому відповідно на 13,8 і 29,4 % та

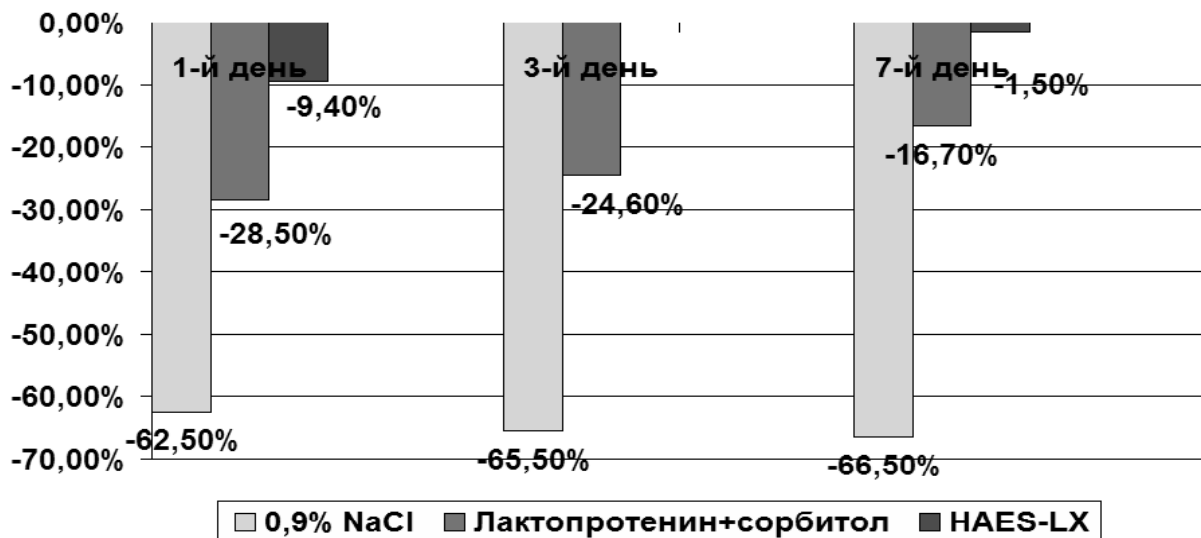


Рис. 1. Динаміка вмісту АТФ в нирках щурів із опіковою хворобою на фоні в/в інфузії 0,9 % NaCl, лактопротеїну з сорбітолом і HAES-LX -5%

Примітка: АТФ - аденозинтрифосфат



Рис. 2. Динаміка вмісту АДФ у нирках щурів із опіковою хворобою на фоні в/в інфузії 0,9 % NaCl, лактопротеїну з сорбітолом і HAES-LX -5%

Примітка: АДФ - аденозиндифосфат

17,3 і 34,6 %, а також пірувату (мал. 5) в середньому відповідно на 37,8 і 56,6 % та 43,8 і 49,0 % відносно контрольних тварин. Паралельно з цим, інфузія розчину НАЕС-LX, так само як і лактопротеїну з сорбітолом, сприяла зниженню вмісту лактату (в середньому на 140,5 і 206,8 % та 136,8 і 181,5 % відповідно) порівняно з контролем, що вказує на його посилену утилізацію енергоутворюючими системами нефронів на тлі досліджуваних речовин ($p \leq 0,05$) (рис. 4).

За спроможністю відновлювати в нирках шу-

рів з ОХ вміст АТФ, АМФ, пірувату і малату, та нормалізувати рівні АДФ і лактату інфузія розчину НАЕС зівлялась з референс-препаратом.

Проведене дослідження допомагає визначити диференційовані показання на основі різних механізмів корекції порушень гомеостазу при опіковій хворобі. Дослідження гідроксіетилкрохмалів привертає увагу в сучасній інфузійній терапії з точки зору аналізу їх метаболічних властивостей. Найбільш доведена їх спроможність нормалізувати гемодинаміку, реологічні властивості крові

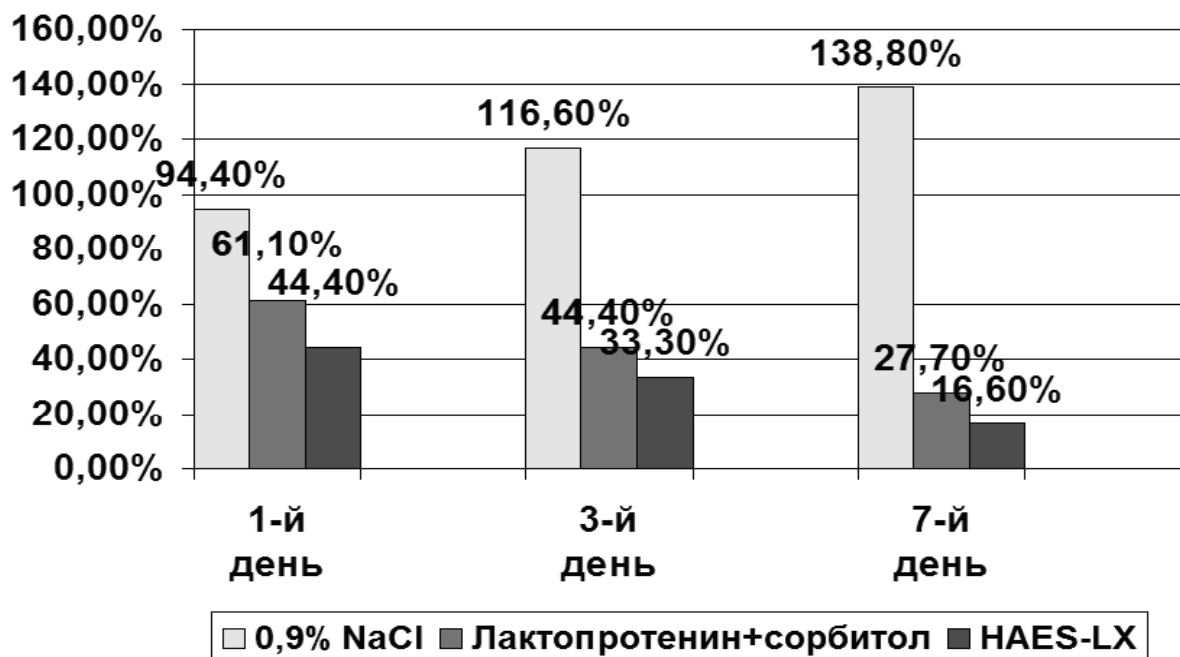


Рис.3. Динаміка вмісту АМФ в нирках щурів із опіковою хворобою на фоні в/в інфузії 0,9 % NaCl, лактопротеїну з сорбітолом і НАЕС-LX -5%

Примітка: АМФ - аденозинмонофосфат

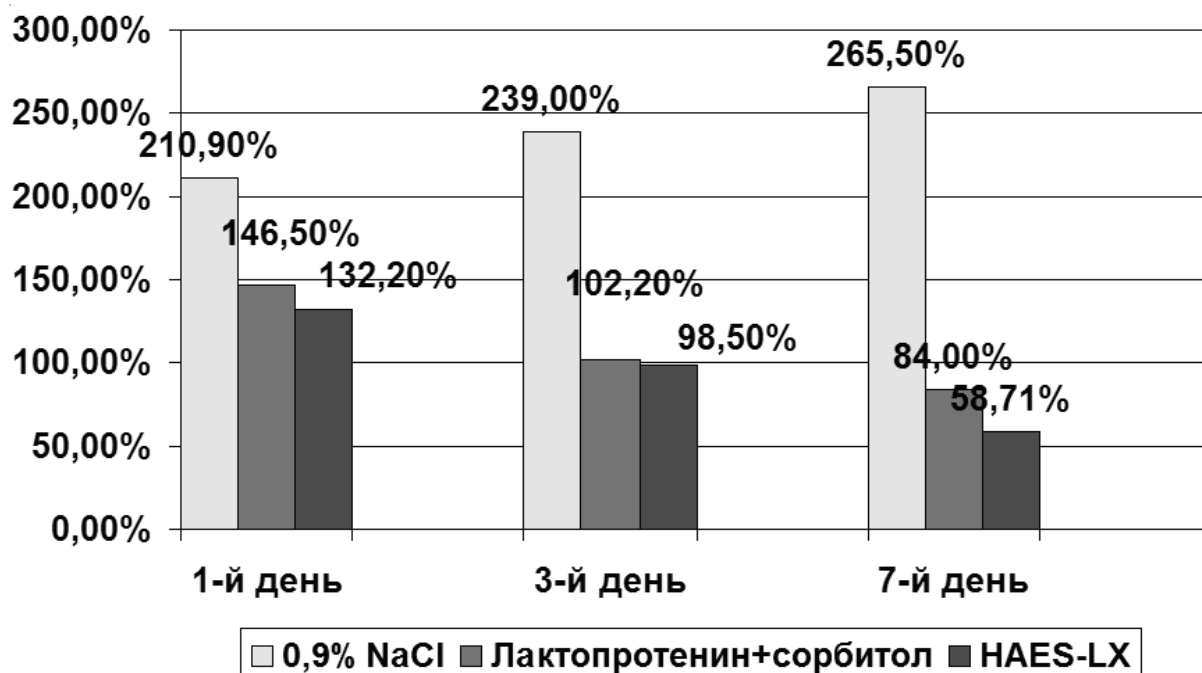


Рис.4. Динаміка вмісту лактату в нирках щурів із опіковою хворобою на фоні в/в інфузії 0,9 % NaCl, лактопротеїну з сорбітолом і НАЕС-LX -5%

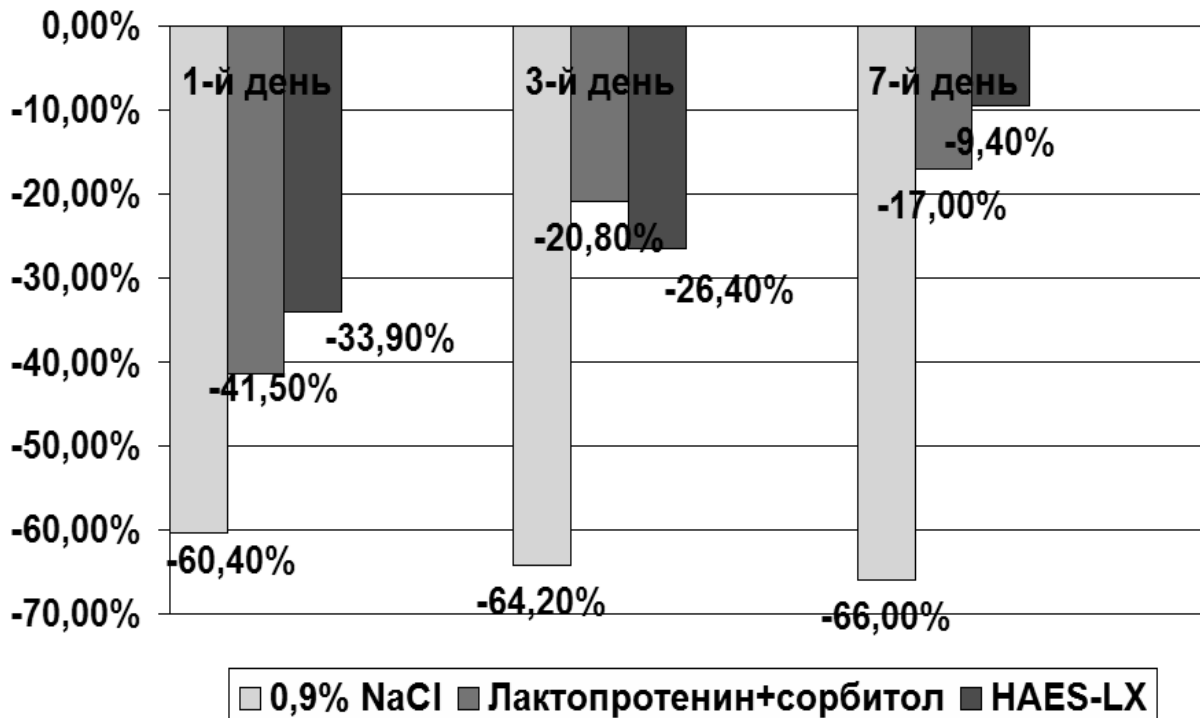


Рис.5. Динаміка вмісту пірувату в нирках щурів із опіковою хворобою на фоні в/в інфузії 0,9 % NaCl, лактопротеїну з сорбітолом і HAES-LX -5%

та викликати протишоків ефекти. В той же час, саме вплив на енергетичний потенціал залишається нез'ясованим. Тому проведено дослідження вказує на позитивний вплив комплексного розчину на основі гідроксietилкрохмалу саме на енергетичний метаболізм.

Висновки

1.Семиденна інфузійна терапія щурів з важкою термічною травмою розчином HAES, так само як і лактопротеїну з сорбітолом сприяла відновленню порушених біоенергетичних процесів та усувало метаболічний ацидоз в речовині нирок. Причому, за цими властивостями розчин HAES не поступався препарату порівняння.

2.Зазначена дія HAES та лактопротеїну з сорбітолом на перебіг біоенергетичних процесів, ймовірно, є одним із механізмів нефропротекторного ефекту, оскільки саме вищевказані процеси є найбільш визначальними у розвитку гострої ниркової недостатності.

Перспективи подальших досліджень

Аналізуючи основні ланки порушення головних функцій нирок при важкій термічній травмі та доведена клінічна ефективність коригуючого впливу окремих складових розчину HAES-LX-5 %, представляє значний інтерес дослідити вплив нового інфузійного середовища не тільки на енергетичний обмін у нирках, але і на перекисне окислення та білковий обмін.

Література. 1.Алексашин М.Ю. Оценка качества жизни пациентов, перенесших термическую травму / М.Ю. Алексашин // Скорая медицинская помощь. - 2006, № 3. - С. 221-222. 2.Аскали Ф. Гидроксизилкрахмал из сырья различного происхождения: сопоставление фармакодинамики и фармакокинетики / Ф. Аскали, Х. Фестер // Вестник интенсивной терапии. - 2008, № 1. - С. 42-50. 3.Буланов А.Ю. Влияние различных типов коллоидных объемозамещающих растворов на измененную систему гемостаза / А. Ю. Буланов // Журнал анестезиологии и реаниматологии. - 2004, №2. - С. 25-30. 4.Вилков С.А. Первый опыт использования перфторуглеродов в сочетании с эритроцитаферезом при ожоговом шоке / С.А. Вилков, С.Ю. Кудрицкий, А.Л. Борисевич: Междунар. конгр. "Комбустиология на рубеже веков". - М., 2000. - С. 93-94. 5.Гельфанд Б.Р. Роль и эффективность препаратов альбумина в интенсивной терапии: состояние вопроса в 2006 году / Б.Р. Гельфанд, Д.Н. Проценко, О.А. Мамонтова // Вестник интенсивной терапии. - 2006, №1. - С. 42-53. 6.Герасимова Л.И. Острая ожоговая токсемия / Л.И. Герасимова: Сб. работ "Патофизиология крови. Экстремальные состояния" / [под ред. Воробьева А.И., Горбуновой Н.А.]. - М.: Трида Фарм, 2004. - С.92-103. 7. Особенности течения синдрома полиорганной недостаточности у пострадавших при взрыве в глубокой угольной шахте / В.К. Гусак, В.П. Шано, Е.Я. Фісталь [и др.]: Матеріали ІІІ конгресу анестезіологів України. - Одеса. - 2000. - С. 193-195. 8. Ожоговый шок: оптимизация интенсивной терапии / В.К. Гусак, В.П. Шано, Ю.В. Заяц [и др.] // Український медичний часопис. - 2002, №5(31) - С. 84-88. 9. Григорьева Т.Г. Ожоговая болезнь / Т.Г. Григорьева // Междунар. мед. журн. - 2000. - Т.6, №2. - С. 53-60.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАСТВОРОВ HAES-LX-5% И ЛАКТОПРОТЕИНА С СОРБИТОЛОМ В УСЛОВИЯХ ОЖоговой БОЛЕЗНИ ПО ДИНАМИКЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ БИОЭНЕРГЕТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССОВ В ПОЧКАХ

О.Н. Семененко, О.А. Яковлева, С.И. Семененко

Резюме. Проведенное исследование показало, что тяжелая ожоговая травма, которая приводит к развитию

ожогового шока, сопровождается значительными нарушениями метаболизма в почках. Семидневная инфузионная терапия крыс с тяжёлой термической травмой раствором HAES, так же как и лактопротеин с сорбитолом приводила к восстановлению биоэнергетических процессов и ликвидировало метаболический ацидоз в веществе почек.

Ключевые слова: ожоговый шок, инфузионная терапия, биоэнергетические процессы.

**COMPARISON OF THERAPEUTIC EFFECT
SOLUTIONS HAES-LX-5% AND LAKTOPROTEYINU
WITH SORBITOL IN CONDITIONS OF BURN
DISEASE CHANGES OF BIOENERGETIC PROCESSES
IN THE KIDNEY**

O.M. Semenenko, O.O. Yakovleva, S.I. Semenenko

Abstract. The study showed that severe burn injury, which leads to the development of burn shock, accompanied by significant metabolic disorders in the kidneys. The seven-day infusion therapy in rats with severe thermal injury HAES solution, as well as with sorbitol laktoprotein led to the restoration of bioenergetic processes and eliminated metabolic acidosis in the substance of the kidneys.

Key words: burn shock, infusion therapy, bioenergetic processes.

N.I. Pirogov National Medical University (Vinnitsa)

Clin. and experim. pathol.- 2015.- Vol.14, №2 (52).-P.180-184.

Надійшла до редакції 12.04.2015

Рецензент – проф. В.М. Коновчук

© O.M. Semenenko, O.O. Yakovleva, S.I. Semenenko, 2015

УДК 616.831-001.34 - 036.11-036.18-074:616.152.711- 07

М.Г. Семчишин¹,Б.В. Задорожна²

Державний заклад клінічна лікарня
"Державно - територіальне галузеве
об'єднання" Львівської залізниці¹,
Львівський національний медичний
університет ім. Данила Галицького²

РОЛЬ МАРГАНЦЮ ПРИ ЧЕРЕПНО - МОЗКОВІЙ ТРАВМІ ЛЕГКОГО І СЕРЕДНЬОГО СТУПЕНІВ ТЯЖКОСТІ

Ключові слова: марганець, легкого
і середнього ступенів тяжкості
черепно - мозкова травма.

Резюме. За допомогою методу атомно - абсорбційної спектроскопії нами визначено вміст марганцю в сироватці крові хворих із черепно - мозковою травмою (ЧМТ) легкого і середнього ступенів тяжкості в гострому і проміжному періодах. Встановлено, що його концентрація відносно контролю достовірно зростала у хворих із струсом головного мозку (СГМ) на 1 - 2, 3 - 5, 7 - 10, 14 - 21 добу ($p < 0,05$), невірогідно високою залишалася через 1 місяць після травми ($p > 0,05$) та не відрізнялася від групи порівняння через 3 місяці після травми ($p > 0,05$). У потерпілих із забоем головного мозку легкого ступеня (ЗГМЛС) та із забоем головного мозку середнього ступеня (ЗГМСС) тяжкості рівень марганцю був вірогідно високим на 1 - 2, 3 - 5, 7 - 10, 14 - 21 доби через 1 місяць після травми щодо контролю ($p < 0,05$), та нормалізувався через 3 місяці після травми і досягнув рівня контролю у хворих із ЗГМЛС ($p > 0,05$), і залишився недостовірно високим через 3 місяці після травми відносно групи порівняння у хворих із ЗГМСС ($p > 0,05$). Ми вважаємо, що дослідження вмісту мікроелементів, зокрема марганцю, поповнюють і поглиблюють сучасні уявлення про їх роль в організмі, характер їх перерозподілу при ЧМТ, що може бути основою для розробки нових засобів діагностики і лікування цих хворих.

Вступ

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) є важливою суспільною проблемою в кожній державі. Це обумовлено масштабністю її розповсюдженості, особливо серед осіб працездатного віку, високою смертністю, постійною або тимчасовою інвалідністю, економічною обтяжливістю для родини і держави [3,8].

Як причина смерті нейротравма лідирує, залишаючи позаду серцево - судинну патологію і онкопатологію, тому відмічається стійке збільшення суспільної уваги до досліджень з цієї глобальної медичної та соціально-економічної проблеми [1].

У структурі клінічних форм домінує легка і середнього ступеня тяжкості ЧМТ. Залежно від механізму, тяжкості і виду травми відбуваються неоднакові за ступенем і поширеністю первинні структурно - функціональні ураження головного мозку на молекулярному, субклітинному, клітинному, тканинному і органному рівнях з розладом центральної регуляції всіх систем організму [5, 2, 10, 1]. У відповідь на ураження мозку виникають внутрішньочерепні крововиливи, порушення мозкового кровообігу, ліквороциркуляції, метаболізму, функціональної активності мозку і проникності

гематоенцефалічного бар'єру [1, 7, 9].

Основними тенденціями в розвитку сучасної нейротравматології є впровадження нових технологій нейровізуалізації, вивчення патогенезу ЧМТ з використанням молекулярної біології та генетики, удосконалення методів інтенсивної терапії і реабілітації потерпілих на основі принципів доказової медицини [6, 7]. Поряд із клінічними ознаками й анатомічною тяжкістю уражень потрібно зважати увагу на біомеханіку, патофізіологічні механізми і підтримку процесів нейрорегенерації та васкуляризації.

Мета дослідження

Вивчити зміни рівня марганцю в сироватці крові пацієнтів у гострому та проміжному періодах при ЧМТ легкого і середнього ступенів тяжкості.

Матеріал і методи

Проведено обстеження 283 хворих із легкою й середнього ступенів тяжкості ЧМТ в гострому і проміжному періодах. Забір крові хворим здійснювали з вени натще на 1 - 2, 3 - 5, 7 - 10, 14 - 21 добу, через 1 і 3 місяці після травми. Концентрацію марганцю в сироватці крові визначали ме-

тодом атомно - абсорбційної спектроскопії [4]. Аналіз проб здійснювали за допомогою порівняння показників в пробах із стандартними показниками. Статистичну обробку результатів проводили з використанням методів варіаційного ряду за допомогою пакета комп'ютерних програм. Різницю результатів вважали достовірною при значеннях $p < 0,05$.

Обговорення результатів дослідження

Дані про концентрацію марганцю в сироватці крові хворих із ЧМТ та здорових осіб наведені в таблиці.

Як свідчать дані таблиці, концентрація марганцю відносно контролю достовірно зростала у хворих із СГМ на 1 - 2, 3 - 5, 7 - 10, 14 - 21 добу ($p < 0,05$), а потім залишалась невірогідно високою через 1 місяць ($p > 0,05$), та не відрізнялась через 3 місяці після травми ($p > 0,05$) від групи порівняння. У потерпілих із ЗГМЛС та ЗГМСС тяжкості рівень марганцю був вірогідно вищим на 1 - 2, 3 - 5, 7 - 10, 14 - 21 доби і через 1 місяць після

травми відносно контролю ($p < 0,05$). Нормалізувався на 3 місяць після травми у хворих із ЗГМЛС ($p > 0,05$) та залишився недостовірно високим відносно групи контролю у хворих із ЗГМСС ($p > 0,05$). Найвищими показники вмісту марганцю в сироватці крові хворих усіх досліджуваних груп спостерігалися на 3 - 5 добу і почали істотно знижуватись через 1 місяць після травми. Найнижчою концентрація марганцю в сироватці крові відмічалась у хворих із СГМ, а найвищою була в групі хворих із ЗГМСС. Аналізуючи вміст марганцю у хворих з ЧМТ легкого і середнього ступенів тяжкості подобою між досліджуваними групами, ми виявили достовірні різниці його показників на 1 - 2, 3 - 5, 7 - 10, 14 - 21 доби і через 1 місяць після травми в осіб із СГМ і ЗГМЛС ($p^1 < 0,05$). Вірогідною різниця рівня марганцю в сироватці крові виявилися в осіб із СГМ та ЗГМСС протягом всього періоду спостереження ($p^2 < 0,05$). У хворих із ЗГМЛС і ЗГМСС вміст марганцю в сироватці крові на 1 - 2 і 7 - 10 доби не відрізнявся ($p > 0,05$), а на 3 - 5, 14 - 21

Таблиця

Концентрація марганцю (мкмоль/л) у хворих із ЧМТ легкого і середнього ступенів тяжкості в гострому та проміжному періодах і в здорових осіб

Групи хворих	Марганець, мкмоль/л					
	1 – 2 доба M ± m	3 – 5 доба M ± m	7 – 10 доба M ± m	14 – 21 доба M ± m	через 1 міс. M ± m	через 3 міс. M ± m
СГМ	1,846±0,008 $p < 0,05$ $p^1 < 0,05$	1,979±0,005 $p < 0,05$ $p^1 < 0,05$	1,869±0,004 $p < 0,05$ $p^1 < 0,05$	1,775±0,002 $p < 0,05$ $p^1 < 0,05$	1,729±0,006 $p > 0,05$ $p^1 < 0,05$	1,671±0,002 $p > 0,05$ $p^1 > 0,05$
ЗГМЛС	1,892±0,006 $p < 0,05$ $p^2 < 0,05$	2,002±0,005 $p < 0,05$ $p^2 < 0,05$	1,906±0,0025 $p < 0,05$ $p^2 < 0,05$	1,809±0,004 $p < 0,05$ $p^2 < 0,05$	1,754±0,005 $p < 0,05$ $p^2 < 0,05$	1,667±0,003 $p > 0,05$ $p^2 < 0,05$
ЗГМСС	1,8945±0,014 $p < 0,05$ $p^3 > 0,05$	2,041±0,011 $p < 0,05$ $p^3 < 0,05$	1,922±0,009 $p < 0,05$ $p^3 > 0,05$	1,899±0,010 $p < 0,05$ $p^3 < 0,05$	1,788±0,010 $p < 0,05$ $p^3 < 0,05$	1,704±0,0098 $p > 0,05$ $p^3 < 0,05$
Контроль-на група	1,616 ± 0,067					

$p < 0,05$ по відношенню рівня контролю; $p^1 < 0,05$ у хворих із СГМ по відношенню до ЗГМЛС; $p^2 < 0,05$ у хворих із СГМ по відношенню до ЗГМСС; $p^3 < 0,05$ у хворих із ЗГМЛС по відношенню до ЗГМСС.

доби, через 1 і 3 місяці після травми він був вірогідно вищим ($p^3 < 0,05$) у хворих із ЗГМСС.

Таким чином, отримані нами дані показують, що наростання тяжкості ЧМТ супроводжується збільшенням концентрації марганцю в крові хворих і чим тяжча травма, тим триваліше ці зміни утримуються. Вказане дає підстави стверджувати, що ЧМТ супроводжується вираженими порушеннями обміну марганцю, які можуть носити як компенсаторний, так і патогенетичний характер.

Висновки

1. Концентрація марганцю в сироватці крові хворих з ЧМТ перевищує його рівень порівняно з контролем.

2. Наростання ступеня тяжкості ЧМТ супроводжується паралельним підвищенням рівня марганцю в сироватці крові хворих.

3. Дослідження вмісту марганцю в крові хворих з ЧМТ поповнюють і поглиблюють сучасні уявлення про його роль в організмі, що може бути основою для розробки нових засобів діагностики і лікування цих хворих.

Перспективи подальших досліджень

У перспективі планується оптимізувати лікувальні програми для хворих з ЧМТ легкого і середнього ступенів тяжкості з урахуванням визначення вмісту мікроелементів в сироватці крові, а також дослідити чи існує зв'язок між віддаленими наслідками травми, зміною мікроелементного гомеостазу і розвитком нейродегенеративних захворювань. Продовжити вивчення пато- і саногенетичних механізмів формування адаптаційних, захисних і компенсаторних механізмів при ЧМТ різного ступеня тяжкості.

Література. 1. Лихтерман Л.Б. Неврология черепно - мозговой травмы / Л.Б. Лихтерман. - Москва, 2009. - 385 с. 2. Мироненко Т.В. Марганцевая энцефалопатия, неврологические аспекты / Т.В. Мироненко // Укр. мед. альманах. - 2004. - Т.7, № 4 (додаток). - С. 86 - 89. 3. Потапов А.А. Черепно - мозговая травма: проблемы и перспективы / А.А. Потапов, Л.М. Рощаль, Л.Б. Лихтерман и др. // Вопр. нейрохирургии. - 2009. - № 2. - С. 3 - 8. 4. Рустембекова С.А. Микроэлементозы и факторы экологического риска / С.А. Рустембекова, Т.А. Барабошкина. - М.: Университетская книга, 2006. - 112с. 5. Саноцький Я.Є. Атипові випадки марганцевої нейротоксичності (клінічні спостереження) / Я.Є. Саноцький, Ю.О. Матвієнко, Л.В. Федоришин та ін. // Клінічна фізіологія та біохімія. - 2006. - № 2. - С. 68 - 72. 6. Скальній А.В. Концепція біоелементів і основні постулати біоелементології / А.В. Скальній // Гал. лікар. вісник. - 2013. - Т. 20, № 2. - С. 9 - 15. 7. Черепно-мозгова травма: сучасні принципи невідкладної допомоги: [навч. посіб.] / Є.Г. Педаченко, І.П. Шлапак, А.П. Гук, М.М. Пилипенко. - К.: ВАРТА, 2007. - 312 с. 8. Черний Т.В. Черепно - мозгова травма в аспекте доказательной медицины: обзор актуальных международных рекомендаций / Т.В. Черний, В.Ю. Стецик, В.И. Черний // Медицина неотложных состояний. - 2014. - № 5 (60). - С. 16 - 19. 9. Шкала Л.В. Мікроелементи: біологічна роль в організмі людини / Л.В. Шкала // Гал. лікар. вісник. - 2003. - Т. 10, № 4. - С. 125 - 127. 10. Cook D.G. Chronic manganese intoxication / D.G. Cook, S. Fahn, K.A. Brait // Archiv Neurology. - 1974. - V. 30. - P. 59 - 64.

РОЛЬ МАРГАНЦА ПРИ ЧЕРЕПНО - МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ ЛЕГКОЙ И СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

М.Г. Семчишин, Б.В. Задорожна

Резюме. С помощью метода атомно - абсорбционной спектроскопии нами определено содержание марганца в сыворотке крови больных с черепно - мозговой травмой (ЧМТ) легкой и средней степени тяжести в остром и промежуточном периодах. Установлено, что его концентрация относительно контроля достоверно увеличивалась у больных с сотрясением головного мозга (СГМ) на 1 - 2, 3 - 5, 7 - 10, 14 - 21 сутки ($p < 0,05$), невероятно высокой оставалась через 1 месяц после травмы ($p > 0,05$) и не отличалась от группы сравнения через 3 месяца после травмы ($p > 0,05$). У потерпевших с ушибом головного мозга легкой степени (УГМЛС) и с ушибом головного мозга средней степени (УГМСС) тяжести уровень марганца был вероятно высоким на 1 - 2, 3 - 5, 7 - 10, 14 - 21 сутки, через 1 месяц после

травмы относительно контроля ($p < 0,05$), нормализовался через 3 месяца после травмы и достигнул уровня контрольной группы у больных с УГМЛС ($p > 0,05$), та остался недостоверно высоким через 3 месяца после травмы относительно группы сравнения у больных с УГМСС ($p > 0,05$). Мы предполагаем, что исследование уровня микроэлементов, в частности марганца, дополнит и углубит современные представления об их роли в организме, характере их перераспределения при ЧМТ, что может быть основой для разработки новых средств диагностики и лечения этих больных.

Ключевые слова: марганец, легкая и средней степени тяжести черепно - мозговая травма.

THE ROLE OF MANGANESE IN THE CRANIOCEREBRAL TRAUMA OF MILD AND MODERATE SEVERITY

M.G.Semchishyn¹, B.V.Zadorozhna²

The purpose. To study contents of manganese changes in the blood serum in patients with the craniocerebral trauma of mild and moderate severity in acute and intermediate periods.

Methods. By means of atomic - absorptive spectroscopy the contents of manganese in the blood serum of 283 patients during acute and intermediate periods of a mild and moderate severity in case of the brain injury was determined. Investigated the 20 healthy persons who constituted a control group were examined.

Results. Changes in of manganese concentration we showed in the table. We established that the level of manganese relative to control reliably increased in the patients with brain concussion on the 1 - 2, 3 - 5, 7 - 10, 14 - 21 days ($p < 0,05$) and did not differ from group comparison in 3 months after the trauma ($p > 0,05$). In patients with cerebral contusion of mild severity and cerebral contusion of moderate severity the level of manganese was probably higher on the 1 - 2, 3 - 5, 7 - 10, 14 - 21 days and in 1 month after the trauma relatively to control ($p < 0,05$) and normalized 3 months after the trauma and achieved the control level in patients with cerebral contusion of a mild severity and in patients with cerebral contusion of moderate severity ($p > 0,05$).

Field of application. Neurology.

Conclusion. We suppose, that investigations of microelements contents, in particular manganese, deepen up-to-date ideas about their role in the organism, character of their redistribution at craniocerebral trauma, that may be the basis for working out modern means of diagnostics and treatment of such these patients.

Key words: manganese, mild and moderate severity of the brain injury.

State Institution the Clinical Hospital "State territorial sectoral association" of Lviv Railway¹,

Danylo Halytsky National Medical University (Lviv)²

Clin. and experim. pathol. - 2015. - Vol.14, №2 (52). - P.185-187.

Надійшла до редакції 19.05.2015

Рецензент – проф. В.М. Пашковський

© М. Г. Семчишин, Б. В. Задорожна, 2015

УДК 616.155.153:616.15-07

Л.І. Сергієнко

Національна медична академія
післядипломної освіти імені
П.Л. ШупикаКЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ВИЗНАЧЕННЯ
ПАРАМЕТРІВ РЕТИКУЛОЦИТІВ

Ключові слова: ретикулоцити,
ретикулоцитарні параметри,
клінічне значення.

Резюме. У статті представлено дані про морфологію та фізіологію ретикулоцитів. Описано методи визначення кількісних і якісних параметрів ретикулоцитів, зокрема за допомогою гематологічних аналізаторів, а також їх клінічне значення.

Актуальність

Загальноклінічні методи дослідження периферичної крові посідають важливе місце в діагностиці та моніторингу лікування гематологічних захворювань. До важливих показників периферичної крові належить визначення кількісних і якісних характеристик ретикулоцитів.

Мета роботи:

Систематизувати та узагальнити дані літератури про діагностичне значення змін параметрів ретикулоцитів.

Основна частина

Ретикулоцити - це молоді еритроцити, в яких при суправітальному фарбуванні виявляється ретикулофіламентозна субстанція [1]. Субстанція ретикулоцитів являє собою агрегати з мітохондрій, рибосом, залишків ендоплазматичного ретикулу та інших органел, які наявні в ретикулоциті. У міру дозрівання ретикулоцитів означена субстанція визначається у вигляді клубків, зернистості, сіточки або окремих пилинок. А також, дозріваючи, кількість сітчастої субстанції в ретикулоцитах зменшується [2].

Час дозрівання ретикулоцитів становить 4,5 дня, з них протягом 3 днів вони дозрівають у периферичній крові [1]. Більшість ретикулоцитів проводять в кістковому мозку 1-2 дні перед виходом в системну циркуляцію. Вийшовши в циркуляцію, де вони становлять 1-2% серед еритроцитів, ретикулоцити в подальшому дозрівають протягом 1-2 днів, перетворюючись на нормоцит [3].

Незважаючи на відсутність ядра, метаболізм у цих клітинах залишається активним. У них виявляють внутрішньоклітинні структури, пов'язані з синтезом білків (мітохондрії, рибосоми, апарат Гольджі). Багато ферментів (піруваткіназа, глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа, каталаза та ін.) присутні в ретикулоцитах у більшій концентрації, ніж у зрілих еритроцитах. Перебуваючи в кістковому мозку, ретикулоцити здатні синтезувати гемоглобін. Одночасно в ретикулоцитах існує

анаеробний гліколіз. Вони містять ті ж поверхневі антигенні структури, що і еритроцити (глікофорин А, групові антигени). Ретикулоцити здатні адсорбувати молекули заліза за допомогою рецепторів до трансферину, щільність яких знижується в міру дозрівання клітини [1]. У процесі подальшого дозрівання клітин відбувається зникнення полірибосом та екзоцитоз мітохондрій, що проявляється зменшенням кількості ретикулофіламентозного матеріалу. На кінцевій стадії ретикулоцит втрачає здатність до утилізації кисню для синтезу АТФ і синтезувати гемоглобін [4].

Середній обсяг ретикулоцитів на 24-35% більше еритроцитів (101-128 фл), а концентрація гемоглобіну в них нижча, ніж у зрілому еритроциті, що пояснює появу гіпохромних макроцитів у периферичній крові при станах, що супроводжуються ретикулоцитозом [4].

Залежно від ступеня зрілості виділяють 5 груп ретикулоцитів [4, 5, 6]:

- 0 група - еритрокаріоцити з густою ретикулофіламентозною сіткою в центрі (оксифільний нормоцит);
- I група - ретикулоцити з грубою кулястою сіткою в центрі;
- II група - ретикулоцити з менш густою сіткою, поширеною по всій цитоплазмі;
- III група - клітини з обривками ретикулофіламентозної сітки в різних ділянках цитоплазми;
- IV група - ретикулоцити з поодинокими нитками або гранулами ретикулофіламентозної сітки в окремих ділянках цитоплазми.

У нормі в периферичній крові виявляються ретикулоцити III-IV груп (близько 61% ретикулоцитів належать до IV групи, 32% - до III, 7% - до II і лише близько 0,1% - до I групи). Ліве зрушення ретикулоцитів в бік незрілих клітин (0-I-II групи) на фоні ретикулоцитозу спостерігається при активації еритропоезу [4].

Регуляція еритропоезу, у тому числі і швидкість дозрівання ретикулоцитів, здійснюється еритропоетином (ЕПО) [1]. При високій швидкості еритропоезу кістковий мозок вивільняє в кров ядровмісні попередники еритроцитів. У від-

повідь на гіпоксію підвищується продукція ЕПО, що призводить до посилення еритропоезу з гіперплазією еритроїдного паростка (переважання попередників еритроцитів над попередниками лейкоцитів). Знижена швидкість утворення ретикулоцитів може свідчити про неефективний еритропоез, при якому руйнування попередників еритроцитів в кістковому мозку відбувається швидше, ніж вивільнення в кров, або про інфільтрацію кісткового мозку пухлинними чи аномальними клітинами. Зниження числа ретикулоцитів відзначається також при апластичних станах, для яких характерне зниження продукції лейкоцитів і еритроцитів. У будь-якому випадку продукція ретикулоцитів є найбільш важливим показником функціонального стану кісткового мозку [7]. Збільшення вмісту ретикулоцитів в крові свідчить про прискорення еритропоезу, що найбільш характерно для гемолітичних анемії [3].

У дорослої людини міститься від 2 до 10 ретикулоцитів на 1000 еритроцитів ($30-70 \times 10^9/\text{л}$) [1, 8]. Кількість ретикулоцитів у крові значною мірою залежить від віку та статі пацієнта. У жінок вміст ретикулоцитів більш високий, ніж у чоловіків. У новонароджених у пуповинній крові їх кількість коливається в межах 20-60% [9, 10]. Число ретикулоцитів в крові відображає регенеративні властивості кісткового мозку. Збільшення числа ретикулоцитів спостерігається при посиленому кровотворенні, а зниження - при пригніченні регенераторної функції кісткового мозку.

Підвищення кількості ретикулоцитів можливе при гемолітичних анеміях, особливо в період кризи (кількості ретикулоцитів може підвищуватися до 20-30% і більше); на фоні лікування ціанкобаламіном B_{12} -дефіцитної анемії (ретикулоцитарний криз на 5-9-й день лікування); на 3-5-й день лікування залізодефіцитної анемії за допомогою парантерального введення препаратів заліза; на 3-5-й день після крововтрати (ретикулоцитарний криз); гострій нестачі O_2 , таласемії, малярії [5, 8, 9].

Зниження кількості ретикулоцитів можливо при а- та гіпопластичних анеміях, нелікованій B_{12} -дефіцитній анемії, метастазах новоутворень у кістках, аутоімунних захворюваннях системи кровотворення, алкоголізмі, мікседемі, захворюваннях нирок [5, 8, 9].

Ретикулоцити не можливо розрізнити після звичайного фарбування для підрахунку лейкоцитарної формули, проте можуть бути виявлені після прижиттєвого фарбування клітин брильянт-кризил-синім або новим метиленовим синім [11] із подальшою мікроскопією мазків за методом Фоніо: при цьому проводиться підрахунок клітин

зеленувато-блакитного кольору з фіолетово-синьою внутрішньоклітинною зернистою субстанцією в 1000 еритроцитів [12]. Суправітальне фарбування можна здійснювати декількома способами. Перший - це фарбування на склі, коли мазок крові наносять на тонкий мазок фарби і витримують у вологій камері 3-5 хв. Другий - фарбування в пробірці, при цьому кілька крапель крові змішують з рівним об'ємом 1% розчину брильянтового креазилового синього у фізіологічному розчині, витримують 20-30 хв., потім готують мазки [12].

На сучасному етапі все більше уваги приділяється автоматизованому аналізу ретикулоцитів, який відрізняється більшою точністю (досліджуються 30 000 і більше еритроцитів) та відтворюваністю (коефіцієнт варіації становить близько 6%), ніж ручний метод, забезпечує можливість отримання нових показників, що оцінюють ступінь зрілості ретикулоцитів із вимірювання в них вмісту РНК. Відповідно до даних ряду авторів, які проводили співставлення коефіцієнта варіації при порівнянні автоматизованого і ручного методів, показано, що у пацієнтів із ретикулоцитозом близько 9% коефіцієнт варіації для автоматизованого методу становив 5,8%, для ручного методу - 27,2% [4].

У зв'язку з появою високотехнологічних гематологічних аналізаторів стало можливим отримувати, не тільки класичні, але й додаткові інформативні ретикулоцитарні параметри [2, 4, 5, 12, 13].

Класичні параметри ретикулоцитів:

- RET% - відносна кількість ретикулоцитів (%);

-RET# - абсолютна кількість ретикулоцитів ($\times 10^9/\text{л}$).

Ретикулоцитопенія - індикатор пригнічення еритропоезу. А нормалізація абсолютної кількості ретикулоцитів є показником відновлення проліферативної активності еритрокаріоцитів.

Ретикулоцитоз із різким збільшенням фракції незрілих ретикулоцитів на фоні активного еритропоезу відображає підвищену регенераторну здатність кісткового мозку. Ретикулоцитоз, що триває, може свідчити про кровотечу, що продовжується.

Хибне підвищення даних параметрів спостерігається при наявності включень в еритроцитах (тільця Жоллі, малярійні паразити), високому лейкоцитозі, аномальних формах гемоглобіну, гіпертромбоцитозі, наявності гігантських форм тромбоцитів.

Об'ємні параметри ретикулоцитів:

-MCVR (Mean Cell Volume Reticulocytes) - середній об'єм ретикулоцитів (фл);

- MSRV (Mean Sphered Reticulocyte Volume) - середній об'єм сферичних ретикулоцитів (фл).

Об'ємні показники ретикулоцитів можуть використовуватися в діагностиці залізодефіцитної анемії, моніторингу відповіді на терапію залізовмісними препаратами, фолієвою кислотою, вітаміном В₁₂.

Низький об'єм ретикулоцитів пояснює появу мікроцитів у периферичній крові.

Зміна MSRV у спортсменів вказує на зловживання препаратами, що стимулюють еритропоез.

Показники, що характеризують ступінь зрілості ретикулоцитів:

-LFR% - популяція малих зрілих RET (87-99 %);

-MFR% - популяція середніх RET (2-12 %);

-HFR% - популяція великих незрілих RET (1-2 %).

MFR+HFR визначається як фракція незрілих ретикулоцитів - IRF (Immature Reticulocyte Fraction) (2-14%).

Параметр IRF може слугувати індикатором активності еритропоезу. Збільшення IRF свідчить про прискорений викид незрілих клітин з кісткового мозку. А також підвищується значно раніше (як правило, на 2 дні), ніж RET%, і може слугувати найбільш чутливим маркером у моніторингу за станом еритропоетичної активності кісткового мозку та ефективності лікування вітаміном В₁₂, фолієвою кислотою препаратами заліза і ЕПО [10].

Зрілі ретикулоцити втрачають РНК в процесі дозрівання в еритроцити в середньому протягом 24 год. При посиленні еритропоезу та продукції ЕПО нирками з кісткового мозку надходять у циркуляцію незрілі ретикулоцити, при цьому період дозрівання їх у крові подовжується і становить від 1,5 до 2,5 днів. Поява незрілих ретикулоцитів у крові відповідає явищу поліхромазії еритроцитів у пофарбованому мазку крові [4]. Ці фізіологічні особливості ретикулоцитів беруться до уваги при розрахунку приладами ретикулоцитарних індексів.

Ретикулоцитарні індекси:

-CRC (Corrected Reticulocyte Count) - скоригований підрахунок ретикулоцитів;

-RPI (Reticulocyte production index) - індекс продукції ретикулоцитів.

У разі зміни тільки гематокриту розраховується CRC за формулою:

$$CRC = RET (\%) \times \frac{Ht}{0,45}, \text{ де}$$

Ht - гематокрит пацієнта;

RET% - кількість ретикулоцитів (%) в крові при даному гематокриті;

0,45 - ідеальний гематокрит.

Якщо у пацієнта одночасно з низьким гематокритом (Ht) у периферичній крові присутні незрілі ретикулоцити (MFR і HFR), то розраховується RPI за формулою:

$$RPI = RET (\%) \times \frac{Ht}{0,45 \times \text{дні циркуляції RET в крові}}$$

Параметр RPI широко варіює залежно від ступеня тяжкості анемії, продукції ЕПО та інших факторів. Зниження даного індексу менше 2,0 вказує на низьку проліферативну активність еритрокаріоцитів.

RPI розраховується при вираженій анемії та/або високому ретикулоцитозі, при яких, як правило, секреція ЕПО підвищена. У пацієнтів з помірно вираженою анемією або низьким вмістом ретикулоцитів важливо відзначити наявність або відсутність поліхромазії в пофарбованому мазку. Так, поліхромазія не спостерігається у більшості хворих із анемією хронічних захворювань, при яких рівень продукції ЕПО знижений і, навпаки, при недостатності кісткового мозку та низькому вмісті ретикулоцитів наявність поліхромазії відображає активну секрецію ЕПО [4].

Розрахунок означених індексів дозволяє надати правильну оцінку характеру еритропоезу, а отже - вибрати адекватну програму лікування пацієнтів.

Найбільш поширеним методом автоматизованого аналізу ретикулоцитів є метод проточної цитометрії. У різних аналізаторах використовуються різні реагенти і принцип вимірювання ретикулоцитів. На підставі принципу проточної цитофлюориметрії в ретикулоцитарному каналі гематологічного аналізатора стає можливим диференціювати ретикулоцити, що флуоресціюють від еритроцитів, що не флуоресціюють (негативних) [4].

За інтенсивністю включення поліметина, що залежить від вмісту РНК в клітині, ретикулоцити поділяють за ступенем зрілості на три популяції: ретикулоцити з низькою, середньою і високою флюоресценцією. Результати відображаються у вигляді скатерограми ретикулоцитарного (RET) каналу. Синій кластер відповідає еритроцитам (RBC), фіолетовий - зрілим Ретикулоцити (LFR), червоний - фракції незрілих ретикулоцитів (MFR + HFR) із середньою (MFR) і високою (HFR) флюоресценцією. Нижній блакитний кластер складають тромбоцити (PLT) (рис. 1) [4].

Для отримання достовірних результатів автоматизованого дослідження ретикулоцитів оптимальні терміни зберігання проб крові при кімнатній температурі не повинні перевищувати 6

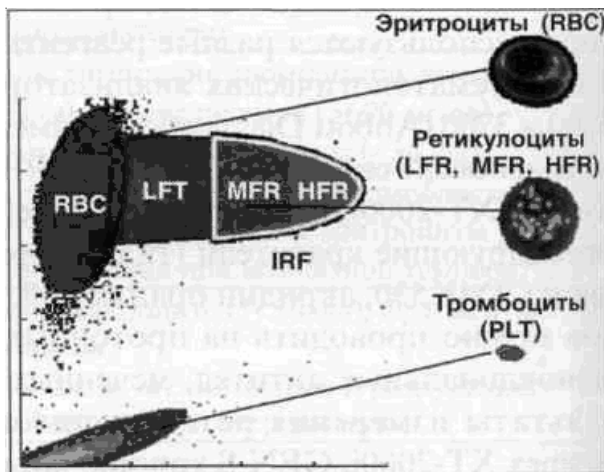


Рис. 1. Схема розподілу клітин у ретикулоцитарному каналі

год. після взяття. При зберіганні проб крові в холодильнику ці терміни збільшуються до 48 год. При зберіганні крові в холодильнику всі показники ретикулоцитів практично не змінюються протягом 48 год. В умовах зберігання крові при кімнатній температурі протягом 2 діб спостерігається тенденція до зниження відносної і абсолютної кількості ретикулоцитів. Показники об'єму клітин зменшуються з 24-ої до 48-ої години зберігання, а фракція незрілих ретикулоцитів і кількість незрілих ретикулоцитів знижуються в проміжку з 6-ої до 24-ої години зберігання [4].

Висновки

Дослідження параметрів ретикулоцитів у клінічній практиці дуже важливо і необхідно для:

- оцінки активності еритропоезу при станах, що супроводжуються гемолізом або крововтратою;
- детекції порушення регенераторної здатності кісткового мозку при дефіциті заліза, вітамінів V_{12} , V_6 , фолатів, міді та моніторингу відповідної терапії;
- оцінки стану еритропоезу на фоні лікування ЕПО;
- оцінки здатності кісткового мозку до регенерації після цитотоксичної терапії та трансплантації кісткового мозку;
- оцінки відновлення синтезу ЕПО після трансплантації нирки;
- допінгового контролю у спортсменів (прийом ЕПО).

Перспективи подальших досліджень

Будуть продовжені пошуки в наміченому науковому напрямку.

Література: 1. Исследование системы крови в клинической практике (Под редакцией Г.И.Козинца и В.А.Макарова). - М.: Триада-Х, 1997. -480с. 2.Гусева С.А. Анемии / С.А.Гусева, Я.П.Гончаров. -К.: Логос, 2004. -408с. 3. Гериатрическая гематология. Заболевания системы крови в старших возрастных группах / Сост. и науч. ред. Л.Д.Гриншпун, А.В.Пивник.- Т.1.- М.: Медіум, 2011.-312 с. 4. Луговская С.А. Лабораторная гематология / С.А.Луговская, В.Т.Морозов, М.Е.Почтарь, В. В. Долгов. -М.: КЛД, 2006. -222 с. 5. Деметьева И. И. Анемии: руководство / И. И. Деметьева, М. А. Чарная, Ю. А. Морозов. -М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.-304 с. 6. Методы клинических лабораторных исследований / под ред. проф. В.С.Камышникова. -6-е изд., перераб.-М.: МЕДпресс-информ, 2013. -736 с. 7.СислаБ. Руководство по лабораторной гематологии / Б. Сисла; пер. с англ под ред. А. И. Воробьева.- М.: практическая медицина, 2011. -352 с. 8. Назаренко Г. И. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований, 20-е изд., стереотипное / Г.И.Назаренко, А.А. Кишкун.-М.: Медицина, 2006. - 544 с. 9.Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В.С. Камышников. -3-е изд.-М.: МЕДпресс-информ, 2009.-896 с. 10.Алексеев Н.А. Анемии / Н.А.Алексеев. - СПб.: Гиппократ, 2004.-512 с. 11.Тэмл Х. Атлас по гематологии / Х.Тэмл, Х.Диам, Т.Хафферлах; пер. с англ.; под общ. ред. проф. В.С.Камышникова. - М.: МЕДпресс-информ, 2010. -208 с. 12. Блиндарь В. Н. Гематологические методы исследования. Клиническое значение показателей крови: Руководство для врачей / В. Н. Блиндарь, Г. Н. Зубрихина, И. И. Матвеева, Н. Е. Кушлинский. -М.: ООО "Издательство "Медицинское информационное агентство", 2013.-96 с. 13. Стуклов Н. И. Анемии. Клиника, диагностика и лечение. Учебное пособие для врачей / Н. И. Стуклов, В. К. Альпидовский, П. П. Огурцов. -М.: ООО "Издательство "Медицинское информационное агентство", 2013. -264 с.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПАРАМЕТРОВ РЕТИКУЛОЦИТОВ

Л.И. Сергиенко

Резюме. В статье представлены данные о морфологии и физиологии ретикулоцитов. Описаны методы определения количественных и качественных параметров ретикулоцитов, в частности при помощи гематологических анализаторов, а также их клиническое значение.

Ключевые слова: ретикулоциты, ретикулоцитарные параметры, клиническое значение.

CLINICAL SIGNIFICANCE OF DETERMINING OF THE RETICULOCYTES PARAMETERS

L.I. Sergienko

Abstract. The article presents data on the morphology and physiology of reticulocytes and described methods for determining the parameters of quantity and quality, in particular by means of hematology analyzers. Clinical significance of reticulocytes parameters described.

Keywords: reticulocytes, the reticulocyte parameters, clinical significance.

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education (Kyiv)

Clin. and experim. pathol. - 2015. - Vol.14, №2 (52). -P.188-191.

*Надійшла до редакції 01.04.2015
Рецензент – проф. В.Ф. Мислицький
© Л. І. Сергиенко, 2015*

УДК 616.995.132.8:616.976

В.О. СклярЛьвівський національний медичний
університет імені Данила Галицького

ЧИ ВАРТО РОЗЦІНЮВАТИ ЕНТЕРОБІОЗ ЯК ІНВАЗІЮ, ЩО ПЕРЕДАЄТЬСЯ СТАТЕВИМ ШЛЯХОМ?

Ключові слова: ентеробіоз, жінки,
статевий шлях передачі.

Резюме. Збереження репродуктивного здоров'я жінки та народження здорових дітей - одне з стратегічних питань національної безпеки держави. Враховуючи значне зростання інфекцій, що передаються статевим шляхом, у тому числі ВІЛ та гепатитів, недооціненими залишаються в практиці акушер-гінеколога глистяні інвазії. Паразитування гостриків може призводити до запальних процесів органів сечостатевої системи, викиднів, безпліддя трубного і перитонеального тенецу. У літературі представлено фекально-оральний шлях зараження ентеробіозом. В останні десятиліття, з масовою популяризацією сексу по телебаченню, в рекламі, вільним доступом до інтернету, туристичними поїздками до Таїланду та інших екзотичних країн, зростає інтерес пар до орального і анального сексу.

Вступ

За останні десятиліття відбувається різка популяризація та доступність сексу по телебаченню, рекламі, внаслідок вільного доступу до інтернету, туристичних поїздок, що спричиняє зростання інтересу пар до його різних видів. Враховуючи значну частоту росту інфекцій, що передаються статевим шляхом, у тому числі ВІЛ і гепатитів, недооціненими у практиці лікарів різних спеціальностей (акушер-гінекологів, сексопатологів, урологів, андрологів) залишаються глистяні інвазії. Слід відзначити, що ентеробіоз, аскаридоз і токсокароз є найбільш поширеними паразитарними інвазіями серед населення планети [1, 2].

Яйця паразитів, як і самі паразити, при попаданні в органи сечостатевої системи жінки виступають чужорідними тілами, і таким чином викликають ендогенну інтоксикацію організму [1, 4], алергічні прояви, гіповітаміноз, пригнічують імунну відповідь. Зниження неспецифічної резистентності організму сприяє зростанню захворюваності вірусними і бактеріальними інфекціями нижніх відділів сечостатевої системи, є факторами розвитку та агресії умовно патогенної флори, особливо *Esherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Candida albicans*. При цьому відбувається пригнічення росту базових колонізаційнорезистентних мікроорганізмів піхви - *Lactobacillus jensenii*, *L. reuteri* та *L. Vaginalis* [3].

Основним шляхом передачі ентеробіозу вважається фекально - оральний шлях. Однак при цьому недооціненим є передача яєць гостриків під час статевих актів, що є одним з факторів рецидиву інфікування та розвитку чисельних патологій.

© В.О. Скляр, 2015

Мета дослідження

Вивчити статевий шлях передачі гостриків та визначення зміни мікробіоценозу піхви за умов паразитарного ураження.

Матеріал і методи

Проведене анкетування та обстеження пацієнток (n=70) віком від 16 до 45 років із виявленим паразитарним ураженням *Enterobius vermicularis* враховуючи різноманітність статевого життя. У статевих партнерів визначали яйця глистів у калі та проводили зішкріб на гострики.

Пацієнти були розподілені на дві групи, враховуючи спільне проживання зі статевим партнером. У першу групу були включені 46 пацієнток, які були одружені або спільно проживали з статевим партнером. До другої групи увійшли 24 молоді жінки, які спільно не проживали зі статевим партнером. Це було зумовлено виключенням побутового шляху передачі інвазій, і порівняння отриманих результатів між групами. Усі пацієнтки пройшли гінекологічне обстеження, зі стандартним бактеріоскопічним і цитологічним дослідженням мазків, кольпоскопічний огляд, ультразвукову діагностику органів малого тазу. Враховуючи часті рецидивні кольпіти і вульвовагініти при ентеробіозі у виділеннях з піхви пацієнток було проведено бактеріологічне дослідження з оцінкою чутливості мікрофлори до медичних препаратів та визначення наявності *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis and genitalium*, *Chlamydia trachomatis* (у лабораторії "Sinevo").

Анкети включали запитання щодо спільного проживання зі статевим партнером, попередні обстеження на гельмінти, профілактичне застосування антигельмінтних препаратів, вико-

ристання різних видів статевого життя, наявність частих дискомфортних проявів запальних захворювань зовнішніх статевих органів.

Отримані результати оброблені статистично з визначенням Р (%) - відсоткової частки параметра, що визначається із загальної вибірки.

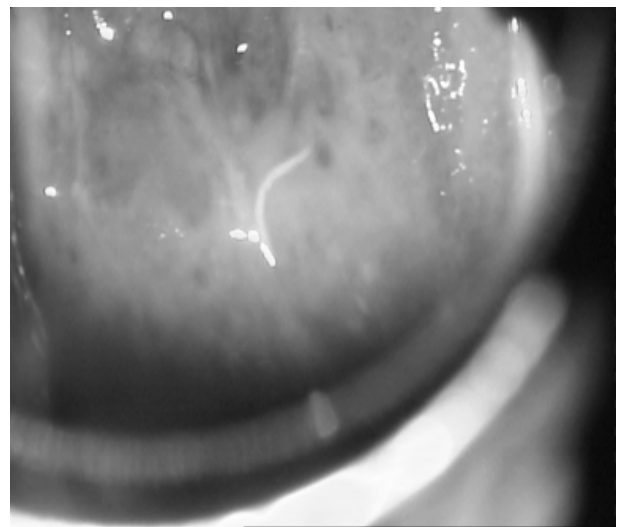
Обговорення результатів дослідження

Аналіз анкетування пацієнок двох груп щодо попередніх обстежень калу на гельмінти і профілактичного застосування антигельмінтних препаратів значно відрізнявся. 35% жінок I групи, які мали дітей, проводили нерегулярне використання протиглисних медичних засобів, що було значно більше порівняно з пацієнтками II групи - 20%. Обстеження калу на яйця глист проходили тільки 3 пацієнтки II групи, за рекомендаціями дерматолога (12,5%). У пацієнок обох груп рецидивуючі запальні захворювання органів жіночої статеві системи спостерігалися практично однаково 36 і 42%, відповідно, I і II груп. Частота виявлення ентеробіозу в статевих партнерів обох груп становила 58-69% і тільки у 20% з них проявлялася клінічними проявами.

При гінекологічному обстеженні гостриків виявляли у різних відділах перианальної зони, у піхви на поверхні слизової оболонки матки (рис.).



А



Б

Рис. *Enterobius vermicularis* в перианальній зоні (А) та на поверхні слизової шийки матки (Б) під час гінекологічного огляду

зменшенням (до повної відсутності) штамів *Lactobacillus* spp. та збільшенням кількості виділених умовно-патогенних і патогенних мікроорганізмів до 107 - 1011 КУО/мл при зростанні кількості мікроорганізмів у мікробних асоціаціях (від 2 до 4 умовно-патогенних та патогенних збудники) у 25% жінок. Наявність *Esherichia coli*, *Klebsiella* і *Enterococcus faecalis* була значно вищою за присутності глистної інвазії, що доказує патогенний

Результати анкетування виявили наступні особливості активності статевого життя пацієнок. Незважаючи на спільність проживання і кратність статевого життя оральний секс був звичним у 72-84% пар із виявленими паразитарними інвазіями. Анальний секс застосовували 21 - 35% пар відповідно I і II груп. Різновидність статевого життя була більшою у пацієнок II групи.

При аналізі результатів бактеріологічного дослідження у жінок I групи частота виявлення *Ureaplasma urealyticum* відзначена у 26% жінок, *Mycoplasma hominies* - у 8,7% та *Chlamydia trachomatis* - у 2% з 46 обстежених. У пацієнок II групи *Ureaplasma urealyticum* виявлена у 33% пацієнок. Дані інфекції виявляли на тлі вираженого і помірного дисбіозу піхви у 50 (71%) обстежених жінок з наявністю *Mycoplasma hominies* та *Ureaplasma urealyticum* у титрі 104 і більше КУО / мл. Пацієнтки скаржилися на характерні значні гомогенні виділення молочного кольору з різким неприємним запахом із піхви, дискомфорт у ділянці зовнішніх статевих органів.

Оцінюючи стан мікробіоценозу піхви пацієнок із паразитарним ураженням варто відмітити, що у 44% пацієнок було діагностовано декомпенсований дисбіоз піхви, що проявлявся різким

вплив паразитарного ураження на мікробіоценоз піхви (табл.).

Отже, у жінок з паразитарним ураженням часто спостерігається порушення мікробіозу піхви. У першу чергу це стосується наявності частоти висіву умовно-патогенної флори і грибів роду *Candida* та зменшувалася кількість лактобактерій. Наявність уреоплазми супроводжувалася зниженням кількості лактобактерій. Відомо, що відсут-

Таблиця

Стан мікробіозу піхви в жінок із паразитарним ураженням

Виявлені інфекції	Обстеженні жінки з паразитарним ураженням (n =70)
Уреоплазмоз	20 (28,6 %)
Мікоплазмоз	5 (7 %)*
Хламідіоз	4 (5,7 %)
При бакпосіві:	
<i>Escherichia coli</i> 10 ³ -10 ⁵	17,14%
<i>Candida albicans</i> 10 ³ -10 ⁵	14,28%
<i>Gardnerella vaginalis</i> 10 ⁴ -10 ⁵	20%
<i>Enterococcus faecalis</i> 10 ⁴ -10 ⁶	18,57%
<i>Klebsiella pneumoniae, oxytoca</i>	12,85 %
<i>Staphylococcus</i> , різних груп	20%

ність або різке зниження H₂O₂-продукуючих лактобацил у піхві викликає ризик розвитку бактеріального вагінозу [3].

Вивчення фекально-оральної передачі глистів статевим шляхом є недостатньо вивченим питанням.

Згідно останніх досліджень наявність гостриків в організмі може викликати серйозні ускладнення. Описано виявлення гостриків у порожнині матки при нерегулярному менструального циклі і гіперменорейі, кровотечах в менопаузі і в дитячому віці. Особливу увагу привертають числені випадки перитубарних пухлин, тубооваріальні абсцеси, хронічні сальпінгіти, піосальпінкс з підтвердженням наявності яєць гостриків у постопераційних препаратах [5-9, 11,12].

Оцінюючи наявність гостриків у сечостатевої системі, небезпеку трубної інвазії та перитоніту, одним з факторів агресії паразита, є його кількість. Клубки гостриків можуть викликати синдром хронічної тазової болі в правій і лівій здухвинних ділянках [5,11,12], апендициту, кишкову непрохідність, дисемінувати по всьому організму [10]. Особливістю гістологічних препаратів тубооваріальних абсцесів, викликаних гостриками, була наявність некротичних епітеліоїдних гранулом, які імітували пухлини подібні до раку [6,8], пограничні серозні новоутвори з мікропапілярними розростаннями [6] та характерні для ендометріозу клінічні симптоми [9].

Enterobius vermicularis як інвазія маткових

труб, викликає гострий або хронічний запальний процес, трубну непрохідність, і непліддя як трубне, так і перитонеальне [11, 12]. Тубоперитонеальні абсцеси і перитоніт, викликані гостриками описані й у вагітних жінок [5]. Хронічна інтоксикація організму жінки на тлі наявності паразитів супроводжується психоемоційними розладами, гіпотонією, акне, альгоменореєю, проявами передменструального синдрому, завмерлими вагітностями та самовільними викиднями, кровотечами в післяпологовому періоді. Хронічне персистування паразитів в організмі може провокувати розвиток аутоімунного тиреоїдиту, оофориту, ендометриту, сальпінгіту, що у свою чергу є чинниками, які викликають непліддя.

Отже, гострики можуть поступати в організм статевим шляхом і їх наявність може викликати числені патології, у тому числі і непліддя.

Висновки

1.Частота виявлення паразитарного ураження у статевих партнерів становить 58-69%, залежно від суміжності проживання

2.Частота анального сексу в пар, які не мають спільного проживання становить 35%, що значно менша (21%) порівняно з парами, які ведуть спільне господарство.

3.Оральний секс є звичним у 72-84% обстежених пар.

4.Ентеробіоз, враховуючи різноманітність форм статевого життя, може передаватися статевим шляхом, з фекально-оральним і вагінально-

оральним механізмом зараження.

5.Наявність паразитарної інвазії у жінок репродуктивного віку викликає розвиток дисбіозу піхви.

Перспекти подальших досліджень

Будуть продовжені пошуки в наміченому науковому аспекті.

Література. 1.Бодня Е.И. Забытые зоонозы / Е. И. Бодня // Сучасні інфекції. - 2010. - № 4. - С.4-15. 2.Возианова Ж.И. Болезни путешественников / Ж.И. Возианова // Ж. практич. лікаря. -2011. -№ 1.-С.36-40. 3.Гудивок І.І. Бактеріальний вагіноз і вагітність: монографія / І.І. Гудивок, А.Г. Коломійцева, В.Ф. Струк. - К. : [б. в.], 2006. - 122 с. 4.Abdolrasouli A. Enterobius vermicularis infection of female genital tract./ A. Abdolrasouli, A. Roushan, J. Hart // Sex Transm Infect. - 2013. - Vol. 89(1). - P.37. 5.Enterobius vermicularis infection with tuboovarian abscess and peritonitis occurring during pregnancy / B. Craggs, E. De Waele, K. De Vogelaere [et al.] // Surg Infect (Larchmt). - 2009. - Vol.10, № 6. - P. 545-547. 6.Enterobiasis of the ovary in a patient with cervical carcinoma in situ. / K. McCabe, P.A. Nahn, A.A. Sahin, M.F. Mitchell // Infect Dis Obstet Gynecol. - 1995. - Vol. 2, №5. - P. 231-234. 7.Ng Y.W. Enterobius vermicularis infestation of the endometrium - a cause of menstrual irregularity and review of literature./ Y.W. Ng, S.B. Ng, J.J. Low // Ann Acad Med Singapore. - 2011. - Vol. 40, №11. - P. 514-515. 8.Enterobius vermicularis infection of the ovary / G. Powell, P. Sarmah, B. Sethi, R. Ganesan //BMJ Case Rep. 2013 Oct 31;2013. pii: bcr2013201146. doi: 10.1136/bcr-2013-201146. 9.Peritoneal enterobiasis causing endometriosis-like symptoms / J. Reipen, C. Becker, M. William [et al.] // Clin Exp Obstet Gynecol. - 2012. - Vol. 39(3) . - P. 379-381. 10.Serpytis M. Fatal case of ectopic enterobiasis: Enterobius vermicularis in the kidneys / M. Serpytis, D. Seinini // Scand J Urol Nephrol. - 2012. - Vol. 46, №1. - P. 70-72. 11.Bilateral tubo-ovarian abscess caused by Enterobius vermicularis. Presentation of a case. [Article in Spanish] / A. Vazquez Piloto, J.C. Cruz Robaina, F. Nunez Fernandez, J.M. Sanchez Diaz // Rev Cubana Med Trop. - 1994. - Vol. 46, № 1. - P. 65-67. 12.Enterobius vermicularis infection of the fallopian tube in an infertile female / C. Young, I. Tataryn, K.T. Kowalewska-Grochowska, B. Balachandra // Pathol Res Pract. - 2010. - Vol. 15, №6. - P. 405-407.

СТОИТ РАСЦЕНИВАТЬ ЭНТЕРОБИОЗ КАК ИНФЕКЦИЮ, ПЕРЕДАЮЩУЮСЯ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ?

В.А. СклярOVA

Резюме. Сохранение репродуктивного здоровья женщины и рождения здоровых детей является одним из стратегических вопросов национальной безопасности государства. Учитывая значительный рост инфекций, передающихся половым путем, в том числе ВИЧ и гепатитов, недооцененными остаются в практике акушер-гинеколога и уролога глистные инвазии. Паразитирование остриц может приводить к воспалительным процессам органов мочеполовой системы, выкидышам, бесплодию трубного и перитонеального генеза. В литературе представлено фекально-оральный путь заражения энтеробиозом. В последние десятилетия, в связи с массовой популяризацией секса по телевидению, в рекламе, свободным доступом к интернету, туристическими поездками в Таиланд и других странах, растет интерес пар к оральному и анальному сексу.

Целью работы был опрос пациенток (n = 70) с выявленным паразитарным поражением острицами на разновидность половой жизни путем анкетирования, и обследование кала на яйца глистов и соскоб из перианальной

складки в половых партнеров. Пациенты были распределены на две группы, учитывая совместное проживание с половым партнером. Это было сделано для исключения бытового пути передачи инвазии, и сравнения полученных результатов. В I группу вошли 46 женщин, проживающих вместе со своими мужьями. II группу составили 24 женщины, не разделяющие вместе с половым партнером бытовые условия.

Результаты исследований. Энтеробиоз наблюдался в 58-69% половых партнеров, несмотря на общность проживания, и только у 20% проявлялся клиническими проявлениями. В 72-84 % пар с выявленными паразитарными инвазиями был привычным оральный секс соответственно I и II групп, 21-35% пар применяли анальный секс.

Выводы. Яйца остриц при оральном, вагинальном и анальном сексе могут передаваться фекально-оральным путем. Это важно для оценки паразитарных инвазий со стороны инфекций, передающихся половым путем, тем самым способствуя эффективному лечению.

Ключевые слова: энтеробиоз, женщины, половой путь передачи.

SHOULD WE ESTIMATE ENTEROBIOSIS AS SEXUALLY TRANSMITTED INVASION?

V.O. Sklyarova

Abstract. Women's reproductive health and birth of healthy children is one of the strategic issues of national security. Taking into account the significant increase sexually transmitted infections, including HIV and hepatitis helminthic invasion, remain underestimated in practice of obstetrician-gynecologist. Parasitism of pinworms can lead to inflammation of the urogenital system, miscarriages, tubal and peritoneal infertility. In the literature enterobiasis has the fecal - oral route of infection. However, in recent decades, in connection with mass promotion of sex on television, in advertising, free internet access, traveling to Thailand interest of couples to oral and anal sex increases. The aim of study was to survey patients (n = 70) diagnosed with parasitic lesions pinworms on sexual diversity through questionnaires, and examination of feces for worm eggs and scraping for pinworms in sexual partners. Patients were divided into two groups, taking into account cohabitation with sexual partner. This was done to avoid household transmission of invasions, and compare the results. 46 women, who lived with their husbands were included into group I. Group II consisted of women (n=24) who lived separately from their sexual partners.

Results of investigations. Enterobiasis was observed in 58-69% of sexual partners, regardless of community of residence, and only 20% patients manifested clinical manifestations. In 72-84% of couples with detected parasitogenic invasions for whom. Was habitual in and II group correspondingly oral sex, 21-35% of couples used anal sex. Conclusions. Eggs of pinworms during oral, vaginal and anal sex can be transmitted by fecal-oral route. It is important to evaluate the parasitic invasions from outside infections, sexually transmitted diseases, thus contributing to effective treatment.

Key words: enterobiosiswomen, sex transmission.

Danylo Halytskyi National Medical University of Lviv

Clin. and experim. pathol. - 2015. - Vol.14, №2 (52).-P.192-195.

Надійшла до редакції 25.05.2015

Рецензент – проф. О.І. Захарчук

© В.О. СклярOVA, 2015

УДК 616.12-008.331.1+616-056.527]:612.13:6160008.939.15]:576.8.095.52:575

А.А. Соколенко

Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці

ВПЛИВ ГЕМОДИНАМІКИ НА ОБМІН ЛІПІДІВ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ В ПОЄДНАННІ З ОЖИРІННЯМ ЗАЛЕЖНО ВІД ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, ожиріння, гени ACE (I/D), (PPAR- γ 2, Pro12Ala), ліпідний профіль.

Резюме. Метою дослідження є аналіз кореляційних зв'язків артеріального тиску (АТ) із ліпідним обміном та окремими антропометричними показниками у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію (ЕАГ) у поєднанні з абдомінальним ожирінням (АО), залежно від поліморфізму генів ядерного рецептора γ 2 активатора проліферації пероксисом (PPAR- γ 2, Pro12Ala) та ангіотензин-перетворювального ферменту (ACE, I/D). Дослідженням охоплено 110 пацієнтів із ЕАГ, підвищеною масою тіла, чи АО: із ЕАГ I стадії (ст.) - 22,7% осіб (25), ЕАГ II ст. - 45,45% (50), ЕАГ III ст. - 31,8% (35). Встановили пряму залежність офісного систолічного і діастолічного АТ (САТ і ДАТ) від індексу маси тіла (ІМТ) та обводу талії (ОТ) у хворих на ЕАГ II і III ст. ($r=0,36-0,56$, $p\leq 0,052-0,024$). На середньодобовий САТ₂₄ і ДАТ₂₄ вірогідно прямо впливає розмір ОТ у власників D-алеля гена ACE ($r=0,37-0,81$, $p\leq 0,021-0,001$); у носіїв II-генотипу САТ₂₄ залежить від концентрації тригліцеридів (ТГ) ($r=0,70$, $p=0,024$), а ДАТ₂₄ - від плазмових рівнів лептину, загального холестеролу (ЗХС) та індексу лептинорезистентності ($r=0,71-0,81$, $p\leq 0,02-0,004$), зворотно корелюючи із адипонектином ($r=-0,76$, $p=0,011$); у осіб із DD-генотипом на ДАТ₂₄ прямо впливають рівень холестеролу ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) ($r=0,51$, $p=0,025$) та ІМТ ($r=0,53$, $p=0,02$), а у носіїв ID-генотипу - вміст ТГ ($r=0,38$, $p=0,047$). САТ₂₄ корелює із ОТ незалежно від алельного стану гена PPAR- γ 2 ($r=0,48$, $p=0,017$ і $r=0,052$, $p=0,004$), у власників Ala-алеля - із ІМТ ($r=0,43$, $p=0,038$), індексом атерогенності ($r=0,46$, $p=0,022$) та зворотно із рівнем холестеролу ліпопротеїдів високої щільності ($r=-0,42$, $p=0,04$).

Вступ

Проблема артеріальної гіпертензії (АГ) у поєднанні з ожирінням знаходиться в центрі уваги сучасної медицини у зв'язку з підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень, ранньою інвалідизацією і передчасною смертністю цих хворих порівняно із загальною популяцією [9]. В даному контексті високий артеріальний тиск (АТ) залишається провідним фактором ризику. Тому, дослідження асоціацій АТ із різними наслідками несмертельних і смертельних серцево-судинних захворювань сприятиме уточненню стратегії для первинної профілактики, лікування та розробки дизайну майбутніх клінічних випробувань [11]. Зокрема, у дослідженні Intersalt Cross-Sectional Survey виявлено, що індекс маси тіла (ІМТ) корелює з АТ незалежно від вживання з їжею натрію і калію [12]. У дослідженні Swedish Obesity Study АГ виявили у 44-51% осіб із АО [14]. Передбачається, що контроль маси тіла може елімінувати 48% АГ із популяції білих осіб і 28% АГ із

популяції осіб негроїдної раси.

Результати низки популяційних досліджень свідчать про те, що між ризиком розвитку метаболічного синдрому (МС) та поширеністю ожиріння існує чіткий кореляційний зв'язок, і при зростанні ІМТ до 35 кг/м² ризик підвищується в 42 рази в чоловіків та в 92 рази - у жінок [13].

Епідеміологічні дослідження встановили чітку і високу кореляцію між ожирінням і АГ, засвідчили лінійний взаємозв'язок між ІМТ і САТ, діастолічним артеріальним тиском (ДАТ) і пульсовим тиском [10]. На регресивній моделі, скоректованій на вікові зміни АТ, виявлено, що при збільшенні ІМТ на 1,7 кг/м² у чоловіків і 1,25 кг/м² у жінок, а також за зростання окружності талії на 4,5 см у чоловіків і 2,5 см у жінок САТ підвищується на 1 мм рт.ст. [15].

З огляду на вище вказане, важливим, на нашу думку, є пошук можливих генетичних детермінант впливу параметрів периферійної гемодинаміки на зміни показників обміну ліпідів у хворих

на ЕАГ із надмірною масою, чи АО.

Мета дослідження

Проаналізувати кореляційні зв'язки АТ із підним обміном та окремими антропометричними показниками у хворих на ЕАГ у поєднанні з АО залежно від поліморфізму генів ядерного рецептора $\gamma 2$ активатора проліферації пероксисом (PPAR- $\gamma 2$, Pro12Ala) та ангіотензин-перетворювального ферменту (ACE, I/D).

Матеріал і методи

Етап скринінгу пройшло 110 пацієнтів із ЕАГ, підвищеною масою тіла, чи АО, які підписали інформовану згоду пацієнта на участь у дослідженні із наступним забором венозної крові на генетичний аналіз. Вік пацієнтів становив від 25 до 79 років (в середньому $53,3 \pm 6,05$ року). Серед обстежених було 56,4% (62) жінок, 43,6% (48) чоловіків. Хворих на ЕАГ I стадії (ст.) - 22,7% осіб (25), на ЕАГ II ст. - 45,45% (50), на ЕАГ III ст. - 31,8% (35). Серед них із нормальною масою тіла - 8,18% випадків (9), надмірною масою - 38,2% (42), із АО загалом - 53,6% (59): АО I ступеня - 27,3% осіб (30), АО II ступеня - 17,3% (19), АО III - 9,09% осіб (10). Контрольну групу склали 50 практично здорових осіб, які не були в родинних стосунках із хворими, без вірогідних відмінностей за статевим розподілом і віком.

Постановка діагнозу, розподіл пацієнтів по групах за ураженням органів-мішеней, ризиків та ступенями АО, а також лікування здійснювали відповідно до рекомендацій Українського та Європейського товариств кардіології і гіпертензії (ESC/ESH, 2013), Міжнародної діабетичної асоціації (IDF), а також діючих протоколів за наказами МОЗ України [4, 5, 6].

Усі хворі пройшли комплекс обстежень: вимірювання САТ та ДАТ, частоти серцевих скорочень (ЧСС), обводу талії (ОТ), індексу маси тіла (ІМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$), за яким визначали ступені АО, ЕКГ у 12 відведеннях, УЗО нирок, загальноклінічні та біохімічні аналізи, консультації офтальмолога, невролога.

Офісний САТ і ДАТ вимірювали всім пацієнтам, відповідно до діючих вимог вітчизняних та Європейських рекомендацій [4, 5, 6]. Добове моніторування АТ (ДМАТ) проводили за допомогою портативного приладу "ABPE-02" ("SOLVAIG", Україна-Франція) за стандартним протоколом (40-55 вимірів на добу), виконано 50 хворим та 10 практично здоровим особам. Аналіз показників проводили за допомогою програмного забезпечення апарату.

Кількісний вміст лептину і адипонектину у

плазмі вивчали методом імуноферментного аналізу із використанням набору реактивів "Leptin (Sandvich)-ELISA" (DRG, Німеччина) і "Adiponectin - ELISA" (Mediagnost, Німеччина). Дослідження ліпідів плазми крові включало визначення загального холестеролу (ЗХС), тригліцеридів (ТГ) із застосуванням реактивів "Cholesterol PAP SL Mono" і "Triglycerides SL Mono" ("Біофарма", Франція-Україна) та ХС ліпопротеїнів високої, низької і дуже низької щільності (ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ) із використанням реактивів фірми "BioSystem" S.A. (Іспанія), дослідження проводили на спектрофотометрі ("ФП", Фінляндія), з довжиною хвилі 500 ± 20 нм. Лептинорезистентність (ЛР) визначали за відношенням лептину / ТГ $> 2,7$ [8]; індекс атерогенності (ІА) вираховували за формулою А.М. Клімова: $\text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ} / \text{ХС ЛПВЩ}$.

Алелі поліморфних ділянок вивчали один раз до лікування шляхом виділення геномної ДНК із венозної крові обстежених із наступною ампліфікацією поліморфної ділянки за допомогою якісної полімеразної ланцюгової реакції на ампліфікаторі "Amplify-4L" (Росія). Дискримінацію алелей гена PPAR- $\gamma 2$ (Pro12Ala) проводили за допомогою ендонуклеази рестрикції Cse I (HgaI) ("Fermentas®", Литва). Фрагменти ампліфікованої ДНК розділяли методом горизонтального гель-електрофорезу й забарвлювали бромистим етидієм. Фрагменти візуалізували за допомогою УФ-випромінювача.

Статистичну обробку проводили за допомогою прикладних програм MS® Excel® 2003™, Primer of Biostatistics® 6.05 та Statistica® 7.0 (StatSoft Inc., США). Достовірність даних для незалежних вибірок вираховували із застосуванням двовибіркового t-критерію Student (при розподілі близькому до нормального), чи U-критерію Wilcoxon-Mann-Whitney (при нерівномірному розподілі). Зв'язок показників встановлювали за допомогою коефіцієнту біваріантної параметричної кореляції (r) за Пірсоном. Різницю вважали достовірною при $p < 0,05$.

Обговорення результатів дослідження

Кореляційний зв'язок показників офісного АТ та ІМТ, обводу талії (ОТ) та обводу стегон (ОС) засвідчив пряму залежність САТ і ДАТ від ІМТ та ОТ у хворих на ЕАГ II і III ст. ($r=0,36-0,56$, $p \leq 0,052-0,024$). У пацієнтів із ЕАГ I ст. офісний САТ корелював із ОС ($r=0,43$, $p=0,032$).

У власників D-алеля гена ACE середньодобового систолічного та діастолічного артеріального тиску (САТ₂₄ і ДАТ₂₄) прямо залежали від ОТ ($r=0,37-0,81$, $p \leq 0,021-0,001$) (табл. 1). У носіїв I-

Таблиця 1

Кореляційні зв'язки (r) показників середньодобових систолічного та діастолічного артеріального тиску із ліпідним обміном та окремими антропометричними даними у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію залежно від генотипів гена ACE (I/D)

Показники	II		I/D		DD	
	САТ ₂₄	ДАТ ₂₄	САТ ₂₄	ДАТ ₂₄	САТ ₂₄	ДАТ ₂₄
ІМТ	r=0,61 p=0,06	r=0,55 p>0,05	r=0,34 p>0,05	r=0,37 p=0,052	r=0,44 p>0,05	r=0,53 p=0,02
Обвід талії	r=0,58 p>0,05	r=0,17 p>0,05	r=0,43 p=0,021	r=0,37 p=0,049	r=0,76 p<0,001	r=0,81 p<0,001
Лептин	r=0,32 p>0,05	r=0,71 p=0,02	r=0,33 p>0,05	r=0,14 p>0,05	r=0,41 p>0,05	r=0,44 p=0,057
Адипонектин	r=0,05 p>0,05	r=-0,76 p=0,011	r=0,05 p>0,05	r=-0,07 p>0,05	r=-0,01 p>0,05	r=-0,05 p>0,05
ЛР	r=0,46 p>0,05	r=0,81 p=0,004	r=0,11 p>0,05	r=-0,09 p>0,05	r=0,28 p>0,05	r=0,33 p>0,05
ЗХС	r=0,29 p>0,05	r=0,72 p=0,02	r=0,04 p>0,05	r=0,16 p>0,05	r=0,18 p>0,05	r=0,11 p>0,05
ТГ	r=0,70 p=0,024	r=0,34 p>0,05	r=0,37 p=0,051	r=0,38 p=0,047	r=0,22 p>0,05	r=0,06 p>0,05
ХС ЛПВЩ	r=-0,44 p>0,05	r=0,12 p>0,05	r=0,02 p>0,05	r=0,27 p>0,05	r=-0,25 p>0,05	r=-0,31 p>0,05
ХС ЛПНЩ	r=0,23 p>0,05	r=0,52 p>0,05	r=0,04 p>0,05	r=0,09 p>0,05	r=0,08 p>0,05	r=0,11 p>0,05
ХС ЛПДНЩ	r=0,56 p>0,05	r=0,02 p>0,05	r=0,02 p>0,05	r=0,06 p>0,05	r=0,33 p>0,05	r=0,51 p=0,025
ІА	r=0,23 p>0,05	r=0,05 p>0,05	r=0,04 p>0,05	r=-0,01 p>0,05	r=0,39 p>0,05	r=0,45 p=0,053

Примітки: 1. САТ₂₄, ДАТ₂₄ – середньодобовий систолічний, діастолічний артеріальний тиск; ІМТ – індекс маси тіла; ЛР – лептинорезистентність; ЗХС – загальний холестерол; ХС ЛПВЩ / ЛПНЩ / ЛПДНЩ – холестерол ліпопротеїнів високої / низької / дуже низької щільності; ІА – індекс атерогенності. 2. p – вірогідність різниць показників

алеля (сильніше II-генотипу) на САТ₂₄ впливав вміст ТГ (r=0,70, p=0,024 і r=0,37, p=0,051), також ТГ визначав рівень ДАТ₂₄ у осіб із ID-генотипом (r=0,38, p=0,047). ДАТ₂₄ у хворих із II-генотипом гена ACE асоціював прямо із плазмовим рівнем лептину, ЗХС і індексом лептинорезистентності (ЛР) (r=0,71-0,81, p<0,02-0,004), зворотно з адипонектином (r=-0,76, p=0,011), у носіїв DD-генотипу - із ХС ЛПДНЩ (r=0,51, p=0,025) та ІМТ (r=0,53, p=0,02)

САТ₂₄ корелював із ОТ незалежно від алельного стану гена PPAR-γ2 (r=0,48, p=0,017 і r=0,052, p=0,004), у власників Ala-алеля - із ІМТ (r=0,43, p=0,038), ІА (r=0,46, p=0,022) та зворотно із ХС ЛПВЩ (r=-0,42, p=0,04). ДАТ₂₄ вірогідно залежав від ОТ у носіїв Pro12-генотипу (табл. 2).

За наявності АО САТ₂₄ прямо корелював із

ІМТ, лептином, ЗХС (r=0,42-0,46, p<0,045-0,032), погранично з показником ЛР (r=0,39, p=0,051). За нормальної та підвищеної маси тіла ДАТ₂₄ зворотно залежав від вмісту адипонектину (r=-0,65, p<0,001), а за АО - погранично із ІМТ (r=0,37, p=0,052).

Висновки

У хворих на ЕАГ II і III стадій та АО офісний САТ і ДАТ прямо залежить від ІМТ та ОТ (r=0,36-0,56). На середньодобовий САТ₂₄ і ДАТ₂₄ вірогідно прямо впливає розмір ОТ у власників D-алеля гена ACE (r=0,37-0,81); у носіїв II-генотипу САТ₂₄ залежить від концентрації ТГ (r=0,70), а ДАТ₂₄ - від плазмових рівнів лептину, ЗХС та індексу ЛР (r=0,71-0,81), зворотно корелюючи із адипонектином (r=-0,76); у осіб із DD-генотипом

Таблиця 2

Кореляційні зв'язки (r) показників середньодобових систолічного та діастолічного артеріального тиску із ліпідним обміном та окремими антропометричними даними у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію залежно від генотипів гена PPAR- γ 2 (Pro12Ala)

Показники	12Ala, ProAla		Pro12	
	SAT ₂₄	ДАТ ₂₄	SAT ₂₄	ДАТ ₂₄
ІМТ	$r=0,43$ $p=0,038$	$r=0,40$ $p=0,054$	$r=0,26$ $p>0,05$	$r=0,37$ $p=0,052$
Обвід талії	$r=0,48$ $p=0,017$	$r=0,39$ $p=0,058$	$r=0,52$ $p=0,004$	$r=0,62$ $p<0,001$
Лептин	$r=0,12$ $p>0,05$	$r=0,25$ $p>0,05$	$r=0,25$ $p>0,05$	$r=0,21$ $p>0,05$
Адипонектин	$r=-0,14$ $p>0,05$	$r=-0,06$ $p>0,05$	$r=-0,26$ $p>0,05$	$r=-0,03$ $p>0,05$
ЛР	$r=0,06$ $p>0,05$	$r=0,01$ $p>0,05$	$r=0,18$ $p>0,05$	$r=0,14$ $p>0,05$
ЗХС	$r=0,15$ $p>0,05$	$r=0,13$ $p>0,05$	$r=0,02$ $p>0,05$	$r=0,19$ $p>0,05$
ТГ	$r=0,11$ $p>0,05$	$r=0,37$ $p>0,05$	$r=0,16$ $p>0,05$	$r=0,07$ $p>0,05$
ХС ЛПВЩ	$r=-0,42$ $p=0,04$	$r=-0,30$ $p>0,05$	$r=-0,10$ $p>0,05$	$r=0,03$ $p>0,05$
ХС ЛПНЩ	$r=0,31$ $p>0,05$	$r=0,22$ $p>0,05$	$r=0,06$ $p>0,05$	$r=-0,01$ $p>0,05$
ХС ЛПДНЩ	$r=0,13$ $p>0,05$	$r=0,09$ $p>0,05$	$r=0,30$ $p>0,05$	$r=-0,14$ $p>0,05$
ІА	$r=0,46$ $p=0,022$	$r=0,36$ $p>0,05$	$r=0,19$ $p>0,05$	$r=-0,08$ $p>0,05$

Примітки: 1. SAT₂₄, ДАТ₂₄ – середньодобовий систолічний, діастолічний артеріальний тиск; ІМТ – індекс маси тіла; ЛР – лептинорезистентність; ЗХС – загальний холестерол; ХС ЛПВЩ / ЛПНЩ / ЛПДНЩ – холестерол ліпопротеїнів високої / низької / дуже низької щільності; ІА – індекс атерогенності. 2. p – вірогідність різниць показників

на ДАТ₂₄ прямо впливають рівень ХС ЛПДНЩ ($r=0,51$) та ІМТ ($r=0,53$), а у носіїв ID-генотипу - вміст ТГ ($r=0,38$). SAT₂₄ корелює із ОТ незалежно від алельного стану гена PPAR- γ 2 ($r=0,48$ і $r=0,052$), у власників Ala-алеля - із ІМТ ($r=0,43$), ІА ($r=0,46$) та зворотно із ХС ЛПВЩ ($r=-0,42$). ДАТ₂₄ вірогідно залежить від ОТ у носіїв Pro12-генотипу ($r=0,62$).

Перспективи подальших досліджень

Планується провести аналіз показників гемодинаміки та ліпідного обміну у динаміці лікування хворих на ЕАГ та АО, залежно від поліморфізму аналізованих генів.

Література. 1. Біловол О.М. Ожиріння в практиці кардіолога та ендокринолога / О.М. Біловол, О.М. Ковальова, С.С. Попова, О.Б. Тверегінов - Тернопіль: ТДМУ

"Укрмедкнига", 2009. - 620 с. 2. Дисліпідемія: діагностика, профілактика та лікування. Методичні рекомендації Асоціації кардіологів України 2011 р. / Робоча група з проблем метаболічного синдрому, діабету та серцево-судинних захворювань Асоціації кардіологів України: О.І. Мітченко, М.І. Лутай, Є.П. Свіщенко [та ін.] // *Новости медицины и фармации.* - 2011. - №19 (391). - С.11-15. 3. Коваленко В.Н. Метаболічний синдром: механізми розвитку, значення як фактора серцево-судинного ризику, принципи діагностики та лікування / В.Н. Коваленко, Т.В. Талаєва, А.С. Козлюк // *Укр. кардіол. ж.* - 2013. - №5. - С. 80-87. 4. Настанова та клінічний протокол надання медичної допомоги "Артеріальна гіпертензія". Наказ МОЗ України від 24.05.2012 №384 "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії" / Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів. Київ: МОЗ. 2012. 108 [1] с. 5. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: A Report of the American College of Cardiology American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society / M.D. Jensen, D.H. Ryan, C.M. Apovian [et al.] // *Circulation.* - 2013. - Online Version <http://circ.ahajournals.org/content/early/2013/11/11/01.cir.0000437739>.

71477.ee.citation 6.2013 ESC/ESH Guideline 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) / Giuseppe Mancia, Robert Fagard, Krzysztof Narkiewicz [et al.] // *J. Hypertension*. - 2013. - Vol. 31. - P. 1281-1357. 7. PPAR Pro12Ala and ACE ID polymorphisms are associated with BMI and fat distribution, but not metabolic syndrome / Angela Passaro, Edoardo Dalla Nora, Caterina Marcello [et al.] // *Cardiovascular Diabetology*. - 2011. - Vol. 10. - P. 112-120. - Режим доступу до журн.: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1475-2840-10-112.pdf> 8. The Pro12Ala Polymorphism of PPAR- γ Gene Is Associated with Sepsis Disease Severity and Outcome in Chinese Han Population / Guoda Ma, Haiyang Wang, Guixi Mo [et al.] // *PPAR Research*. - 2014. - Vol. 2014. - Режим доступу: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/701971>. 9. Obesity and hypertension: two epidemics or one? / Davy K.P., Hall J.E. // *Hypertension*. 2004;43:1312.; 286:R803. 10. Association between body mass index and blood pressure across three populations in Africa and Asia / F. Tesfaye, N.G. Nawi, H. Van Minh [et al.] // *J. Human Hypertension*. - 2007. - Vol. 21. - P. 28-37. 11. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1·25 million people / Eleni Rapsomaniki, Adam Timmis, Julie George [et al.] // *The Lancet*. - 2014. - Vol. 383, Issue 9932. - P. 1899-1911. 12. Correlation between body mass index and cardiovascular parameters in obese and non-obese in different age groups / Kanavi Roopa Shekharappa, S. Smilee Johny, P.T. Mallikarjuna [et al.] // *Int. J. Biol. Med. Res.* - 2011. - Vol. 2(2). - P. 551-555. 13. Reduced glucocorticoid production rate, decreased 5 α -reductase activity, and adipose tissue insulin sensitization after weight loss / J.W. Tomlinson, J. Finney, B.A. Hughes [et al.] // *Diabetes*. - 2008. - Vol. 57. - P. 1536-1543. 14. Sjöström C.D. Relationships between changes in body composition and changes in cardiovascular risk factors: the SOS International Study. Swedish Obese Subjects / C.D. Sjöström, L. Lissner // *Obes. Res.* - 1997. - № 5. - P. 519-530. 15. Wilsgaard T. Impact of body weight on blood pressure with a focus on sex differences: the Tromsø Study / T. Wilsgaard, H. Schimer, E. Arnesen // *Arch. Intern. Med.* - 2000. - Vol. 160 (18). - P. 2847-2853.

ВЛИЯНИЕ ГЕМОДИНАМИКИ НА ОБМЕН ЛИПИДОВ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ОЖИРЕНИЕМ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ

А.А. Соколенко

Резюме. Целью данного исследования является анализ корреляционных связей артериального давления (АД) с липидным обменом и отдельными антропометрическими показателями у больных с эссенциальной АГ (ЭАГ) в сочетании с абдоминальным ожирением (АО), в зависимости от полиморфизма генов ядерного рецептора γ 2 активатора пролиферации пероксисом (PPAR- γ 2, Pro12Ala) и ангиотензин-превращающего фермента (ACE, I/D). Исследование охватило 110 пациентов с ЭАГ, повышенной массой тела, или АО. Среди обследованных было 56,4% (62) женщин, 43,6% (48) мужчин. Больных ЭАГ I стадии (ст.) - 22,7% лиц (25), на ЭАГ II ст. - 45,45% (50), на ЭАГ III ст. - 31,8% (35). Установили прямую зависимость офисного систолического и диастолического АД (САД и ДАД) от индекса массы тела (ИМТ) и окружности талии (ОТ) у больных ЭАГ II и III стадии ($r = 0,36-0,56$, $p \leq 0,052-0,024$). На среднесуточный САТ₂₄ и ДАТ₂₄ достоверно прямо влияет размер ОТ у владельцев D-аллеля гена ACE ($r = 0,37-0,81$,

$p \leq 0,021-0,001$); у носителей II-генотипа САТ₂₄ зависит от концентрации триглицеридов (ТГ) ($r = 0,70$, $p = 0,024$), а ДАТ₂₄ - от плазменных уровней лептина, общего холестерина (ОХС) и индекса лептинорезистентности (ЛПР) ($r = 0,71-0,81$, $p \leq 0,02-0,004$), обратно коррелируя с адипонектина ($r = -0,76$, $p = 0,011$); у лиц с DD-генотипом на ДАТ₂₄ прямо влияющих на уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) ($r = 0,51$, $p = 0,025$) и ИМТ ($r = 0,53$, $p = 0,02$), а у носителей ID-генотипу - содержание ТГ ($r = 0,38$, $p = 0,047$). САТ₂₄ коррелирует с ОТ независимо от аллельного состояния гена PPAR-2 ($r = 0,48$, $p = 0,017$ и $r = 0,052$, $p = 0,004$), у владельцев Ala-аллеля - с ИМТ ($r = 0,43$, $p = 0,038$), индексом атерогенности (ИА) ($r = 0,46$, $p = 0,022$) и обратно с уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) ($r = -0,42$, $p = 0,04$).

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ожирение, гены ACE (I/D), (PPAR-2, Pro12Ala), липидный профиль

INFLUENCE OF HEMODYNAMIC ON LIPIDS METABOLISM IN PATIENTS WITH HYPERTENSION AND OBESITY DEPENDING ON GENES POLYMORPHISM

А.А. Соколенко

Abstract. The aim of the study is to analyze the correlation of blood pressure (BP) and lipid metabolism and some anthropometric parameters in patients with essential arterial hypertension (EAH) combined with abdominal obesity (AO) depending on the genes polymorphism of nuclear Peroxisome proliferator-activated receptor gamma 2 (PPAR- γ 2, Pro12Ala) and angiotensin-converting enzyme (ACE, I/D). The study covered 110 patients with EAH, overweight, or AO: EAH I stage - 22.7% (25) persons, EAH II - 45.45% (50), EAH III - 31.8% (35) subjects. The direct correlation of office systolic and diastolic blood pressure (SBP and DBP) with body mass index (BMI) and waist circumference (WC) in EAH II and III stages patients ($r=0,36-0,56$, $r \leq 0,052-0,024$) were established.

Average SBP₂₄ and DBP₂₄ is affected directly and reliably by WC size in D-allele carriers of ACE gene ($r=0,37-0,81$, $r \leq 0,021-0,001$); in II-genotype carriers SBP₂₄ depends on the concentration of triglycerides (TG) ($r=0,70$, $p=0,024$), and DBP₂₄ - on leptin plasma levels, total cholesterol (TC) and leptinresistance index ($r=0,71-0,81$, $r \leq 0,02-0,004$), inversely correlated with adiponectin ($r=-0,76$, $p=0,011$); in DD-genotype individuals DBP₂₄ directly depends on the low density level cholesterol (LDL-C) ($r=0,51$, $p=0,025$) and BMI ($r=0,53$, $p=0,02$), in ID- genotype carriers - on TG content ($r=0,38$, $p=0,047$). SBP₂₄ correlated with WC regardless of the allelic state of PPAR- γ 2 gene ($r=0,48$, $p=0,017$ and $r=0,052$, $p=0,004$), the Ala-allele carriers - with BMI ($r=0,43$, $p=0,038$), atherogenic index ($r=0,46$, $p=0,022$) and inversely with high density level cholesterol ($r=-0,42$, $p=0,04$).

Keywords: hypertension, obesity, genes ACE (I/D), (PPAR- γ 2, Pro12Ala), lipid profile.

Higher State Educational Establishment of Ukraine

"Bukovinian State Medical University", Chernivtsi

Clin. and experim. pathol. - 2015. - Vol.14, №2 (52). - P.196-200.

Надійшла до редакції 01.04.2015

Рецензент – проф. Т.О. Ілащук

© А.А. Соколенко, 2015

УДК 616.342-002-076-053.2+577.175.1

С.В. Сокольник

Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці

ПЕРЕКИСНЕ ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ТА СИСТЕМА АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕЛІКОБАКТЕР-АСОЦІЙОВАНИЙ ГАСТРОДУОДЕНІТ**Ключові слова:** діти, хронічний гастродуоденіт, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантний захист, *Helicobacter pylori*.**Резюме.** У статті наведені данні вивчення стану прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу в дітей, хворих на хронічний гастродуоденіт. Встановлено, що в цих дітей відбувається інтенсивна продукція речовин перекисного окиснення ліпідів та окиснювальної модифікації білків на фоні погіршення функціонування системи антиоксидантного захисту, причому ці зміни виразніші у хворих з гелікобактерною інфекцією.**Вступ**

Хронічний гастродуоденіт (ХГД) - одне з найпоширеніших захворювань шлунково-кишкового тракту в дітей при якому відбуваються різні патологічні процеси, що призводять до пошкодження слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки, механізми розвитку яких залишаються мало вивченими [2]. Одним з таких є баланс в роботі прооксидантно-антиоксидантної системи. На сьогодні вважають, що утворення вільних кисневих та ліпідних радикалів є одним із універсальних патогенетичних механізмів у виникненні та прогресуванні захворювань гастродуоденальної ділянки [4]. Так, утворюючись в невеликій кількості активні форми кисню володіють захисними властивостями, сприяючи знешкодженню патогенних мікроорганізмів, однак підвищене їх утворення стимулює перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ), що призводить до деструкції клітинних мембран, дефіциту антиоксидантів, розвитку структурних змін [5].

Одним із основних етіологічних чинників розвитку ХГД є *Helicobacter pylori* (НР), цитотоксичний білок CagA якого індукує синтез нейтрофілів та макрофагів, що у великій кількості генерують активні форми кисню [1].

Тому, вивчення взаємозв'язку між станом процесів пероксидації ліпідів та функціонування системи антиоксидантного захисту (АОЗ) у дітей, хворих на ХГД та НР дозволить виявити нові патогенетичні механізми захворювання та покращити його діагностику та лікування.

Мета роботи

Вивчити стан перекисного окиснення ліпідів та системи антиоксидантного захисту в крові дітей, хворих на хронічний гастродуоденіт, асоційований з *Helicobacter pylori*.

Матеріал та методи

Обстежено 75 дітей, хворих на ХГД, віком від 6 до 18 років, що перебували на стаціонарному лікуванні в гастроентерологічних відділеннях ОДКЛ та МДКЛ м. Чернівці (після підписання інформованої згоди пацієнта) та 40 здорових дітей відповідного віку. Середній вік обстежених дітей (12,2±2,3) років. Хворі на ХГД діти були розподілені на дві групи: I група (32 дитини) - пацієнти з НР(-) ХГД, II група (43 дитини) - пацієнти з НР(+) ХГД. Групи репрезентативні за віком, статтю та місцем проживання ($p > 0,05$). Верифікація діагнозу проводилася відповідно до протоколів лікування дітей за спеціальністю "Дитяча гастроентерологія" (наказ МОЗ України №59 від 29.01.2013 року). Для вивчення стану суміжних органів системи травлення, хворим проводилось ультразвукове дослідження черевної порожнини. Оцінку стану ПОЛ та АОЗ проводили за визначенням вмісту малонового альдегіду (МА), інтенсивності окиснювальної модифікації білків (ОМБ) за рівнем альдегід- і кетондинітрофенілгідрозонів нейтрального характеру (АКДНФГ НХ) та альдегід- і кетондинітрофенілгідрозонів основного характеру (АКДНФГ ОХ), вмісту відновленого глутатіону (ВГ), каталази (КТ) та церулоплазміну (ЦП) за спектрофотометричним і фотоелектроколориметричним методами. Статистична обробка отриманих даних проводилася за допомогою пакета комп'ютерних програм "Statistica 6.0".

Обговорення результатів дослідження

Проведені дослідження виявили зміни показників ПОЛ та АОЗ у крові дітей, хворих на ХГД (табл.1). Встановлено, що в дітей, хворих на ХГД, відбувається інтенсифікація процесів ПОЛ та ОМБ, що проявляється підвищенням вмісту МА (у 1,8 раз, $p < 0,05$), АКДНФГ НХ (у 1,4 раз,

Таблиця 1

Стан перекисного окиснення ліпідів та системи антиоксидантного захисту в крові хворих на хронічний гастродуоденіт та здорових дітей (M±m)

Показник	Хворі на ХГД (n=75)	Здорові (n=40)
Малоновий альдегід, мкмоль/л	21,3±2,8*	11,8±0,6
АКДНФГ НХ, 370 нм о.о.г/мл	2,5±0,1*	1,8±0,1
АКДНФГ ОХ, 430 нм о.о.г/мл	2,1±0,2*	1,2±0,1
Відновлений глутатіон, мкмоль/мл	0,9±0,2	1,3±0,2
Каталаза, мкмоль/хв/л	15,4±1,7*	26,2±1,2
Церулоплазмін, мг/л	331,4±72,1*	118,6±22,5

Примітка: * - різниця вірогідна щодо показників у здорових дітей (p<0,05)

p<0,05) та АКДНФГ ОХ (у 1,7 раза, p<0,05) у крові, порівняно зі здоровими.

У крові хворих на ХГД дітей діагностовано й порушення з боку системи АОЗ. Так, рівень активності КТ у них був нижчим за такий у здорових дітей в 1,7 раза (p<0,05), ВГ - у 1,4 раза (p>0,05), тоді як рівень ЦП був підвищений у 2,8 раза (p<0,01). Такі зміни в системі АОЗ свідчать за присутність в хворих дітей окиснювального стресу.

Кореляційний аналіз виявив вірогідні зв'язки між рівнем КТ і значеннями МА (r=0,29, p<0,05), АКДНФГ НХ (r=0,38, p<0,05), АКДНФГ ОХ (r=0,37, p<0,01) та ЦП і МА (r=0,42, p<0,05),

АКДНФГ НХ (r=0,51, p<0,01), АКДНФГ ОХ (r=0,47, p<0,05) в сироватці крові хворих на ХГД дітей.

Враховуючи встановлені особливості функціонування системи ПОЛ-АОЗ в хворих на ХГД дітей, проведено порівняльний аналіз показників, залежно від наявності гелікобактерної інфекції (табл. 2). У хворих із гелікобактерною інфекцією відмічається вірогідно вища концентрація МА (у 1,8 раза, p<0,05), АКДНФГ ОХ (у 1,7 раза, p<0,05), ЦП (у 1,8 раза, p<0,05) на фоні зниженого у двічі вмісту ВГ (p<0,05) та у 1,7 раза активності КТ (p<0,05), порівняно з дітьми, хворими на НР(-) ХГД.

Таблиця 2

Стан перекисного окиснення ліпідів та системи антиоксидантного захисту в крові дітей, хворих на хронічний гастродуоденіт, залежно від наявності гелікобактерної інфекції (M±m)

Показник	I група (n=32)	II група (n=43)
Малоновий альдегід, мкмоль/л	15,2±2,4	27,4±3,2*
АКДНФГ НХ, 370 нм о.о.г/мл	2,1±0,1	2,9±0,1
АКДНФГ ОХ, 430 нм о.о.г/мл	1,6±0,1	2,8±0,1*
Відновлений глутатіон, мкмоль/мл	1,2±0,1	0,6±0,1*
Каталаза, мкмоль/хв/л	19,2±1,8	11,6±1,6*
Церулоплазмін, мг/л	234,5±53,1	428,3±91,1*

Примітка: * - різниця вірогідна щодо показників у дітей першої групи (p<0,05)

Встановлено позитивні кореляційні зв'язки між наявністю НР у хворих на ХГД та рівнем МА (r=0,51, p<0,05), АКДНФГ ОХ (r=0,46, p<0,05), ЦП (r=0,49, p<0,05), ВГ (r=0,52, p<0,05).

Виявлені зміни свідчать про переважання порушень процесів ПОЛ у дітей, інфікованих НР, що збігається з даними літератури щодо участі НР у активації цих процесів за рахунок з одного боку - реакції нейтрофілів на цитотоксини, що виділяються НР, з іншого - що бактерія НР сама є джерелом активних форм кисню [3].

Отже, отримані нами результати показали, що інфікування НР посилює процеси ПОЛ у крові та значно послаблює систему АОЗ.

Висновок

Хронічний гастродуоденіт за наявності гелікобактерної інфекції характеризується більш вираженою інтенсифікацією перекисного окиснення ліпідів на фоні зниження активності системи антиоксидантного захисту.

Перспектива подальших досліджень

Доцільно в подальшому оцінити значення порушень прооксидантного-антиоксидантного гомеостазу в прогнозуванні перебігу хронічного гастродуоденіту.

Література. 1. Сучасний погляд на механізми виникнення окисного стресу у патогенезі *Helicobacter pylori*-

асоційованих хвороб гастродуоденальної зони / О.П. Слісєва, Х.О. Семен, А.П. Черкас [та ін.] // Суч. гастроентерол. - 2008. - №1(39). - С. 38-43. 2. Файзуллина Р.А. Факторы патогенности и вирулентности *Helicobacter pylori* и их роль в развитии хеликобактер-ассоциированной гастродуоденальной патологии / Р.А. Файзуллина Е.В. Абдуллина // Практ. медицина. - 2011. - №1. - С. 74-76. 3. Adi A.E. *Helicobacter pylori* infection in a mouse model. Development, optimization and inhibitory effects of antioxidants / A.E. Adi, A.O. Malu // Lund University, 2010. - 189 p. 4. Anand B.S. Association of *Helicobacter pylori* with gastroduodenal diseases / B.S. Anand, D.Y. Graham // Endoscopy. - 2010. - Vol. 31, №2. - P. 215-225. 5. Gu?raud F. Chemistry and biochemistry of lipid peroxidation products /F. Gu?raud, M. Atalay, N. Bresgen //Free Radical Research. - 2010. - Vol.44, № 10. - P.1098-1124.

ПЕРИКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И СИСТЕМА АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕЛИКОБАКТЕР-АССОЦИИРОВАННЫМ ГАСТРОДУОДЕНТИТОМ

С.В. Сокольник

Резюме. В статье представлены результаты изучения состояния прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза у детей с хроническим гастродуоденитом. Установлено, что у этих детей происходит интенсивная продукция веществ перекисного окисления липидов и окислительной модификации белков на фоне ухудшения функционирования системы антиоксидантной защиты, причем эти изменения более выражены у больных с хеликобактерной инфекцией.

Ключевые слова: дети, хронический гастродуоденит, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, *Helicobacter pylori*.

LIPID PEROXIDATION AND THE SYSTEM OF ANTIOXIDANT DEFENSE IN CHILDREN WITH CHRONIC HELICOBACTER-ASSOCIATED GASTRODUODENITIS

S.V. Sokolnyk

Abstract. The article presents data of examining the state of prooxidant-antioxidant homeostasis in children with chronic gastroduodenitis. It has been in these children found that intensive production of substances of lipid peroxidation and oxidative modification of proteins occurs against a background of deterioration in the functioning antioxidant defense system, and these changes are more evident in patients with *Helicobacter pylori*.

Keywords: children, chronic gastroduodenitis, lipid peroxidation, antioxidant protection, *Helicobacter pylori*.

Higher State Educational Establishment of Ukraine

"Bukovinian State Medical University", Chernivtsi

Clin. and experim. pathol. - 2015. - Vol.14, №2 (52). - P.201-203.

Надійшла до редакції 29.05.2015

Рецензент – проф. О.І. Федів

© С. В. Сокольник, 2015

УДК 612.127.4:616.33-002.44-005.1-07-053.2

С.О. Сокольник

Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці

**КЛІНІЧНО-ПАРАКЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ
ВИРАЗКОВИХ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНИХ
КРОВОТЕЧ У ДІТЕЙ****Ключові слова:** діти, виразкові гастродуоденальні кровотечі, клінічно-параклінічні особливості.**Резюме.** У статті досліджені клінічно-параклінічні особливості виразкових шлунково-кишкових кровотеч у дітей віком 7-18 років. Встановлено, що у структурі ускладнень виразкової хвороби у дітей на першому місці знаходиться гастродуоденальна кровотеча, серед клінічних симптомів домінували кровава блювота, мелена, раптова слабкість, біль, підвищена тривожність, інтровертованість, найчастіше у дітей виявлялася гастродуоденальна кровотеча ІА за класифікацією Forrest.**Вступ**

У даний час відзначається стійке зростання захворюваності на виразкову хворобу шлунка і дванадцятипалої кишки (ВХ) [1]. Поширеність ВХ в дитячій популяції значно коливається в різних країнах світу. Більшість фахівців сходиться на думці, що ВХ з локалізацією виразки в дванадцятипалій кишці виявляється у 81-87% дітей, з локалізацією в шлунку - у 11-13% дітей, а поєднана локалізація у 4-6% дітей [3, 4].

Незважаючи на загальновізану ефективність сучасних противиразкових засобів, число хворих із виразковими гастродуоденальними кровотечами (ВГДК) в розвинених країнах із року в рік збільшується [2]. За даними великих досліджень і міжнародних баз даних, щорічно кровотечі виникають у 50 - 170 осіб на 100000 населення, причому частка ВГДК у дорослих у структурі всіх кровотеч із верхніх відділів шлунково-кишкового тракту за останні роки збільшилася з 20 до 50% [5].

За даними літератури, частка кровотеч із верхніх відділів шлунково-кишкового тракту у дітей становить 20-25 %, із нижніх відділів - 65-75 %, не вдається виявити причину шлунково-кишкових кровотеч у 2-5 % випадків [4]. Завданням першорядної важливості є своєчасна діагностика, ідентифікація джерела кровотечі, а також проведення комплексу заходів щодо його зупинки і досягнення стабілізації стану хворого.

Мета дослідження

Охарактеризувати клінічно-параклінічні особливості виразкових гастродуоденальних кровотеч у дітей.

Матеріал та методи

Дослідження проводилося на базі дитячих хірургічного та гастроентерологічного відділень Чернівецької міської дитячої клінічної лікарні. Проведено ретельне клінічно-лабораторне та

інструментальне обстеження 150 дітей віком 7-18 років, хворих на ВХ, із них 20 осіб із ускладненою ВГДК. У всіх батьків дітей отримана інформована згода на проведення дослідження та обробку персональних даних. Верифікація діагнозу проводилася відповідно до протоколу МОЗ України зі спеціальності "Дитяча гастроентерологія". Ступінь вираженості суб'єктивних ознак оцінювали за візуально-аналоговою шкалою за 4-бальною системою: 0 - немає ознаки, симптому; 1 - слабо виражена ознака, симптом; 2 - помірно виражений; 3 - значно виражений. Ступінь тяжкості кровотечі та його стійкість оцінювали за класифікацією J.A. Forrest et al. (1974). Проводили оцінку секретії за відомими функціональними інтервалами: 0,9-1,2 - гіперацидність виражена; 1,3-1,5 - гіперацидність помірна; 1,6-2,2 - нормаацидність; 2,3-3,5 - гіпоацидність помірна; 3,6-6,9 - гіпоацидність виражена; 7 та більше - анацидність. Обробка отриманих даних проводилася за допомогою пакету комп'ютерних програм "Statistica 6.0".

Обговорення результатів дослідження

У дітей шкільного віку ВХ траплялася в 7 разів частіше, ніж у дошкільнят (2,7 на 1000 і 0,4 на 1000 відповідно), у міських дітей у 2 рази частіше, ніж у сільських. При цьому за останнє десятиліття частота ВХ у міських школярів зросла у 2,5 рази. Встановлено, що у 86% дітей виразка локалізувалася в дванадцятипалій кишці.

Спадкова обтяженість по ВХ відзначена у 28% хворих, причому при локалізації виразки в дванадцятипалій кишці у 30% осіб, при локалізації виразки у шлунку - у 23% осіб. За останнє десятиліття ускладнення виразкової хвороби збільшилися у 2,3 рази. У хлопчиків ускладнення відзначалися частіше, ніж у дівчаток (при ізольованій виразці в дванадцятипалій кишці - у 2,3 рази, при поєднанні виразки шлунка та дванадцятипалої кишки - у 8 разів).

Питома вага ускладнених форм ВХ спостерігалася в дітей всіх вікових підгруп із однаковою частотою. У структурі ускладнень переважали кровотечі (80%), рідше спостерігалися стенози (12%) та перфорації (8%). Пенетрації виразки за останні 10 років не зареєстровано.

Найчастіше діти поступали до клініки у зв'язку з вперше виявленою ВГДК. Одноразова кровотеча спостерігалася в 13 дітей, хворих на ВХ із локалізацією виразки в дванадцятипалій кишці, багаторазова і рецидивна (від 2-5 і більше разів) - у 7 хворих.

Серед клінічних симптомів траплялися нас-

тупні: кривава блювота (hematemeses) у 18 хворих; домішки незміненої крові в блювотних масах у 3 хворих; чорні дьогтеподібні випорожнення (melena) у 12 хворих; раптова слабкість у 20 осіб; непритомність - у 4 осіб. Втрата свідомості траплялася рідше у хворих із повторною ВГДК, що мабуть зумовлено психологічною налаштованістю дітей, які вже перенесли одного разу стрес через кровотечу. Зниження артеріального тиску зареєстровано у 6 осібна. Бальна оцінка клінічних симптомів представлена на рисунку 1.

У кожного 4-го хворого відзначався симптом Бергмана, коли на висоті кровотечі або відразу

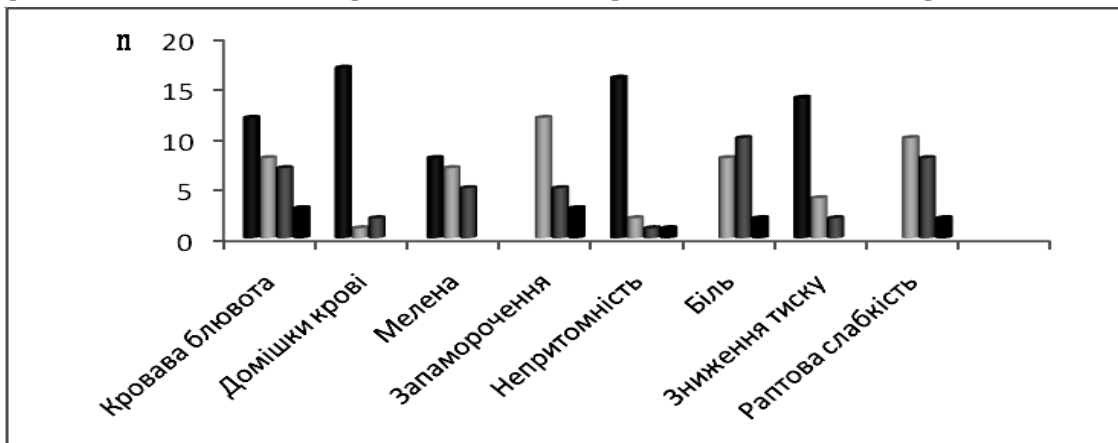


Рис. 1 Бальна оцінка клінічних симптомів у дітей із виразковою гастродуоденальною кровотечею після неї живіт ставав доступний пальпації. Механізм цієї ознаки не ясний. Передбачається різке олужнення шлункового вмісту кров'ю. Допускається роль регуляторних пептидів, зокрема ендогенних опіатів (енкефалінів) [1].

Можна виділити два основних типи еволюції больового синдрому. У першому випадку, у більшості дітей (80%), відзначалося поступове наростання больової симптоматики. У другому -

двоетапна еволюція (20%): на першому етапі з'явився несильний непостійний нелокалізований біль, який потім різко посилювався, що послугувало приводом для звернення до лікаря. В останньому випадку час від наростання болю до першого звернення до лікаря не перевищував 1 року.

Розподіл дітей із ВГДК за J.A. Forrest. представлений на рис. 2.

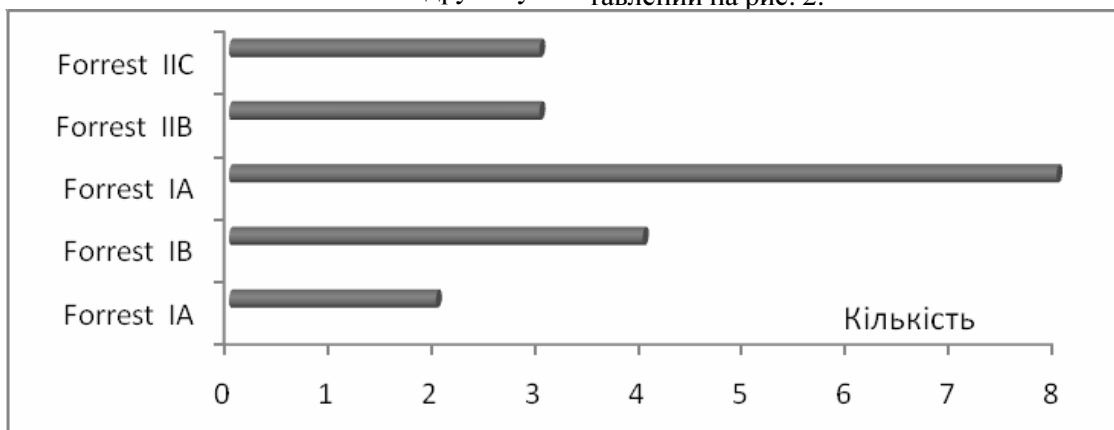


Рис. 2 Активність виразкової гастродуоденальної кровотечі за J.A. Forrest

Характерними були нейро-вегетативні та психоемоційні зміни. Характерологічні особливості дітей із ВГДК в абсолютній більшості випадків виражалися в підвищеній тривожності (30%), збудженості (25%), сенситивності (20%), відлюдності (10%), вразливості (45%), образливості

(30%), нерішучості (25%), невпевненості в собі (50%). Більше половини обстежених дітей відчували різке розчарування після пережитих невдач, а третина мала знижену самооцінку та характеризувалася невмінням вербалізувати власні проблеми. Характерною особливістю хворих дітей була залежність від оточуючих (25

%), потреба в захисті та соціальній підтримці (40 %), схильність до песимістичного настрою (50 %) та песимістичної оцінки навколишнього світу (30 %).

Аналіз емоційного стану хворих на ВГДК дітей показав достовірне переважання інтровертованих особистостей над екстравертованими (рис. 3). Збільшення частоти інтровертованих осіб серед

дітей із локалізацією виразки в ДПК відбувається за рахунок дівчаток, серед дітей із локалізацією виразки в шлунку - майже однаковою мірою за рахунок осіб обох статей.

Ендоскопічні ознаки кровотечі при терміновій гастроскопії виявлені тільки у 30 % хворих. У порожнині шлунка згустки виявлені у 10 %, рідка кров, "тампонада шлунка" у 20 %, активна крово-

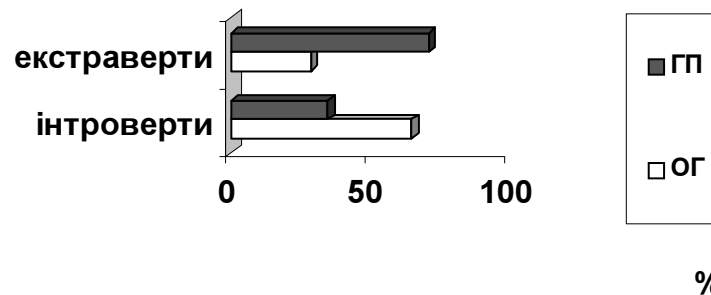


Рис. 3 Емоційний стан дітей, хворих на виразкову шлунково-кишкову кровотечу (ГП - група порівняння, ОГ - основна група)

теча у 5 %. Дно джерела кровотечі було чистим або покрите фібрином у 75 % хворих, гематином - у 5%, було видно судину - у 10 %, тромб - у 25 %.

Таким чином, перебіг ВГДК у дітей характеризується клінічно-параклінічною гетерогенністю.

Висновок

У структурі ускладнень виразкової хвороби у дітей на першому місці знаходиться гастродуоденальна кровотеча. Серед клінічних симптомів домінували кровава блювота, мелена, раптова слабкість, біль, підвищена тривожність, інтровертованість. Найчастіше у дітей виявлялася гастродуоденальна кровотеча ПА за класифікацією Forrest.

Перспективи подальших досліджень

Необхідним є подальше вивчення клінічно-параклінічних особливостей перебігу виразкових гастродуоденальних кровотеч у дітей із метою виділення ранніх та патогномонічних ознак даної патології.

Література. 1. Белоусов Ю.В. Педиатрическая гастроэнтерология. Новейший справочник / Ю.В. Белоусов. М.: Изд-во Эксмо, 2006: 331-355. 2. Горбатюк О.М. Диагностика шлунково-кишковых кровотеч у дітей / О.М. Горбатюк // Современная педиатрия. - 2006. - № 3. - С. 70-72. 3. Кильдиарова Р.Р. Особенности клинических проявлений язвенной болезни у детей на современном этапе / Р.Р. Кильдиарова, М.Г. Захарова // Материалы XIV конгресса детских гастроэнтерологов России. "Актуальные проблемы в абдоминальной патологии у детей". Под ред. В.А. Таболина. М.: ИД Медпрактика - М., 2007. - 334с. 4. Цветкова Л.Н. Современное течение язвенной болезни у детей / Л.Н. Цветкова, О. А. Горячева, Л.В. Нечаева, А.Н. Гуреев //

Педиатрия. -2008.-№ 8.-С. 31 - 33. 5. <http://www.varles.narod.ru/leczii/124.htm>. Кровотечения у детей с язвенной болезнью.

КЛИНИКО-ПАРАКЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЯЗВЕННЫХ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ У ДЕТЕЙ

Резюме. В статье исследованы клинико-параклинические особенности язвенных желудочно-кишечных кровотечений у детей 7-18 лет. Установлено, что в структуре осложненной язвенной болезни у детей на первом месте находились гастродуоденальные кровотечения, среди клинических симптомов доминировали кровавая рвота, мелена, внезапная слабость, боль, повышенная тревожность, интровертированность, чаще всего у детей выявлялись гастродуоденальные кровотечения ПА по классификации Forrest.

Ключевые слова: дети, язвенные гастродуоденальные кровотечения, клинико-параклинические особенности.

CLINICAL-PARACLINICAL FEATURES OF ULCERATIVE GASTRODUODENAL BLEEDING IN CHILDREN

S.O. Sokolnyk

Abstract. The article examined clinical-paraclinical features of ulcerative gastrointestinal bleeding in children aged 7-18 years are considered in the article. It has been established that in the structure of complications of peptic ulcer disease in children gastroduodenal bleeding is in the first place, bloody vomiting, melena, sudden weakness, pain, increased anxiety, introvertovanist dominated among clinical symptoms gastroduodenal bleeding IIA as to classification of Forrest were mostly detected in children.

Key words: children, gastroduodenal ulcer bleeding, clinical-paraclinical peculiarities.

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

Clin. and experim. pathol. - 2015. - Vol.14, №2 (52). -P.204-206.

Надійшла до редакції 29.05.2015

Рецензент – проф. Т.В. Сорокман

© С.О. Сокольник, 2015

УДК 612.826.4:612.017.2

*O.V.Tymofi,**R.Ye.Bulyk*

Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi

DYNAMICS OF GENE C-FOS ACTIVITY IN PARAVENTRICULAR NUCLEI OF THE HYPOTHALAMUS OF RATS AT LIGHT STRESS

Keywords: gene c-fos, immune specific c-Fos protein, paraventricular nucleus of hypothalamus, constant lighting, light deprivation.**Abstract.** Stress influence (light deprivation and stimulation) on gene c-fos state of early functional activity in subnuclei of paraventricular nucleus (PVN) of hypothalamus of rats in various periods of twenty-four hours (day and night) has been elucidated. Product expression of this gene - c-Fos protein - in animals which were hold under normal conditions of light and darkness alternations showed rather distinct circadian character. Simultaneously, change of duration of the light-darkness cycle results in evident desynchronization.**Introduction**

Elucidation of the place and role of neuroendocrine structures in the mechanisms of circadian rhythms is one of the topical questions of modern chronophysiology [1, 7, 10]. Paraventricular nuclei (PVN) of the hypothalamus are the vegetative centre of functional coordination and consist of a number of neuronal populations -subnuclei which differ by structural - functional peculiarities and character of the nervous connections with different parts of the nervous and neuroendocrine systems [4, 6].

Duration changes of the main pacemaker-photo-period, as stress factor, desynchronize rhythms of somatic and visceral functions, as well as coordination and modulation of adaptive mechanisms of the organism to the influence of various factors [1, 13]. Investigation of the indicated subpopulations of PVN neurons of the hypothalamus synthesizing stress-releasing hormones, which initiate stressor reactions of the organism is of great importance while studying stress reactions and action of stress-limiting factors (especially, melatonin) [5,12].

Corticotropin-releasing factor (CRT) is one of the basic factors showing a pronounced effect in regulation of ACTH. CRT-immune reactive trace was detected, for the greater part, in medial small-cellular subnuclei (sc PVN) [6]. Elucidation of light stress influence on the state of the mentioned PVN subnuclei is the subject of interest. For all this, it is important to study changes of morphofunctional activity and the level of c-fos gene expression previous response in the structures and also to analyse possible adaptive increase of neurosecretory cells to the damaging action of the stress factor as well.

Photoperiodicity, among a wide complex of medium parameters, is the most reliable and stable synchronizing factor for homiothermic animals, including a person [1-3]. Derangements of the light regimen (long lighting, constant darkness) cause immediate changes of c-fos gene expression in PVN [8,

11]. Reinforcement of its expression intensifies synthesis of the corresponding immune specified c-Fos protein [9, 14]. Peptide, mentioned above, takes part in the mechanisms of synchronization of the given activity by external cyclic influences, in particular, circadian, connected with alternation of light and darkness [8, 10].

At the same time, information concerning influences of steady lighting or darkness on the activity of the indicated subpopulations of PVN neurons of hypothalamus, involved in the formation of circadian rhythms mechanisms, remains relatively limited.

Purpose of the research

To elucidate c-fos gene activity of previous response in medial small-cellular subnuclei of paraventricular nucleus (scPVN) of hypothalamus as to the changed duration of the light-darkness cycle.

Material and methods

Experiments were carried out on 36 sexually mature males of non-breed white rats weighing 150-180g. Animals were hold in vivarium standard conditions at a steady temperature and air humidity and free access to water and food. Experimental rats were divided into three groups, and each of them, in its turn, consisted of two subgroups (six animals each).

Animals of the first group (intact) were held during 7 days under conditions of usual light regimen (light-darkness every 12 hours, LD, lighting from 8.00 till 20.00 by means of fluorescent lamps, the level of lighting in cages with animals was 500 lux.). Rats of the second group were kept under conditions of steady lighting of the same intensity (LL, induction of epiphysis hypofunction). The animals of the third group were under conditions of a constant darkness (light deprivation, DD, induction of epiphyseal hyperfunction) during the same period.

Next day following the completion of the 7 days

period at 14.00 p.m. and 02.00 a.m. the animals were taken out from the experiment, fulfilling simultaneous decapitation under pentobarbital narcosis (400mg/kg, intraperitoneally). The brain of the animals was immediately taken out and put into 10% formaldehyde solution on phosphate buffer (0,1M, pH 7.2) for 20 hours at a room temperature. Samples were embedded in paraffin following the standard procedure of dehydration and impregnation with chloroform and paraffin. All stages of the experiment were carried out keeping the basic requirements of the European convention concerning humane care of animals [Strasbourg, 1986].

Indirect immune fluorescent method was used to identify c-Fos in histological sections. Sections of 14 mcm thickness were firstly deparaffined in xylene then rehydration was carried out in ethanol solutions of six descending concentrations (100-40%) and afterwards they were thrice irrigated every ten minutes in phosphate buffer (0.1M, pH 7.2).

Rabbits' antibodies (immunoglobulin - IGG) as initial antibodies, were used to c-Fos ("Sigma-Aldrich", USA). At first, sections were incubated during 45 minutes at 37°C in 0.3% solution Triton X-100 ("Sigma-Aldrich", USA) on 0.1 M phosphate buffer (pH 7.2) adding 1% of goat's serum. Then, primary to c-fos (1:1000) antibodies were brought on successive serial sections and incubated during 24 hours in a damp chamber under conditions of decreased temperature (4°C). When excess of primary antibodies has been rinsed in 0.1 m phosphate buffer sections were incubated at 37°C during 60 minutes with secondary antibodies in the solution 1:200.

Goat's gamma globulin, being the antibody to rabbit globulins, conjugated with fluorescein-isothiocyanate (FITC; "Sigma-Aldrich", USA) was used as secondary antibodies. After incubation sections were rinsed by phosphate buffer (0.1 M) and placed in a mixture of glycerol and phosphate buffer (9:1) for further investigation by means of luminescent microscopy.

Control of specificity binding of antibodies was conducted in the same way excluding the stage of incubation with initial to c-Fos antibodies.

Identification of c-Fos in the hypothalamic neurons and determination of the content of this protein were realized using computer system of digital analysis of VIDAS-386 image ("Kontron Elektronik", Germany) in ultraviolet spectrum. Filter of high emission with ranges of excitement and emission 370-390 and 420-450 nm correspondingly and specialized lens with wide aperture were used to obtain fluorescent image. Images with the help of eight-bit CCD-camera COHU-4922 ("COHU Inc", USA) were introduced into computer system of the analysis of

VIDAS-386 images. In spite of all this the effect of preparation "burning", connected with gradual deterioration of FITC molecules under the influence of prolong ultraviolet irradiation, was made to be impossible. Introduced immune fluorescent image was quantized according to densitometric scale with 256 gradations of grey color. Image analysis was conducted in automatic mode with the help of software package application VIDAS-2.5 ("Kontron Elektronik", Germany). Parts of preparations in which fluorescence intensity probably exceeded background values (peculiar to the so-called non-specific fluorescence) were identified as to the program. The areas of such parts and the whole area of nuclei sections of PVN neurons which contained immune positive material (S_i and S_{Σ} correspondingly, mcm^2) were measured. Indices, characterizing c-Fos concentration and contents of this protein in nuclei of immune positive cells, $K_i = |1g(D_i/D_0)|$ and $C_i = K_i S_i$ (conventional units -c.u.) accordingly were calculated taking into consideration fluorescence intensity in immune positive areas and fluorescence intensity of the background (D_i and D_0). Since these indices are relative, and not the absolute values, we shall call them later on as indices of c-Fos concentration and content in immune positive cells.

Topographic belonging of immune positive neurons to separate structures of hypothalamus was mapped in accordance with stereotaxic atlas of rat brain.

The experimental data obtained were processed using package of applied and statistical programs VIDAS-2.5 ("Kontron Elektronik", Germany) and EXCEL-2003 ("Microsoft Corp.", USA). The value of arithmetical mean, average quadratic deviation and error of the average was calculated to select all indices. Selections of immune positive cells PVN consisted of 1200-130 units in which S_i and S_{Σ} were measured and values of K_i and C_i were calculated in various groups of experimental animals.

Besides, we have calculated localization density of c-Fos-immune positive neurons within the limits of the investigated sections of this nucleus under study.

For that, the quantity of such cells was previously determined in several (four - seven for every animal), chosen by chance, fields of vision and calculated the average quantity of similar neurons per 1 mm^2 of the section area. Reliability of differences of the values in the group of animals under study and control ones was determined according to (t) criterion Стьюдента. Values for which $P < 0.05$ were considered to be reliable.

Discussion of the results

The results of the carried out experiments are

evidence that product expression of the activity of gene "previous response" c-fos - protein c-Fos - in neurons of sc PVN of rats, hold under conditions of normal photo periodicals (12.00C:12.00T), experiences rather distinct circadian fluctuations. At night the concentration index of this protein in the nuclei of the indicated neurons is almost one third less than corresponding value of the given parameter at night, and the difference between the average night and day values of the index c-Fos contents constituted 29,2% (table). However, standardized mean value of the area, occupied by immune positive material on nuclei cuts of neurons, is more at night. Such differences were evidently leveled in case of calculation of integral density index of immune positive product in the plane of tissue sections scPVN, but as a whole, the mentioned circadian variations of c-Fos expression under conditions of standard are completely evident.

Under conditions of light stress (Group LL) concentration index of c-Fos protein in nuclei of scPVN neurons at day and night is less than corresponding values under normal conditions of lighting (table). Besides, this index decreased at night in comparison with the patterns taken for the

investigation in day time. Under such experimental conditions index of c-Fos contents experienced similar circadian fluctuations (table). It is necessary to note a tendency to general intensity reduction of the given protein expression under conditions of constant lighting. The value of the above mentioned index, taken as average for group LL as a whole (without taking into account a period of twenty-four hours), which is 20% less than corresponding value in standard, is evidence of it.

However, protein production of c-Fos "previous response" under conditions of light deprivation (group DD) experiences the most evident modifications. In this group during night period, indices characterizing the mentioned process, less differed from the control than in the day time. Particularly, index of c-Fos concentration and contents in nuclei of sc PVN neurons exceeded almost twice the corresponding values in group LD during this time period (table). It is clear, that it resulted in corresponding, almost two-times excess, of the total contents of c-Fos protein in the structure under study in comparison with the standard (table).

Melatonin level - hormone of the pineal gland

Table

Characteristics of c-Fos-immune positive neurons in medial small-cellular subnucleus of paraventricular nucleus of hypothalamus in rats under conditions of different light regimen (x±Sx)

Series of experimental animals	Area of the material immune reactive to c-Fos, mcm ²	Concentration of protein index of c-Fos in neurons, O _φ	Index of c-Fos protein contents in neuron, O _φ	Total content of c-Fos protein in the structure, O _φ /mm ²
Intact, LD 14.00 a.m.	25,98 ± 1,489	0,363 ± 0,0059	9,46 ± 0,529	2145 ± 127
Intact, LD 02.00 p.m.	27,12 ± 1,402	0,233 ± 0,0031 p ₁ <0,001	6,70 ± 0,394 p ₁ <0,01	1582 ± 89 p ₁ <0,01
Constant lighting, LL 14.00 a.m.	30,40 ± 1,364 p=0,050	0,264 ± 0,0078 p<0,001	8,28 ± 0,531	2341 ± 167
Constant lighting, LL 02.00 p.m.	24,72 ± 1,405 p ₁ <0,05	0,184 ± 0,0023 p<0,001 p ₁ <0,001	4,76 ± 0,303 p<0,01 p ₁ <0,001	1238 ± 58 p<0,01 p ₁ <0,001
Constant darkness, DD 14.00 a.m.	29,83 ± 1,681	0,535 ± 0,0122 p<0,001	17,25 ± 1,236 p<0,001	4537 ± 325 p<0,001
Constant darkness, DD 02.00 p.m.	27,26 ± 0,797	0,209 ± 0,0017 p<0,001 p ₁ <0,001	6,07 ± 0,214 p ₁ <0,001	1681 ± 64 p ₁ <0,001

Notes: p - reliable changes in regard to parameters of the animals which were under conditions of standard photoperiod of the same hour's interval; p₁ – concerning parameters of animals of the previous hour's interval within the limits of series.

being the principal humoral mediator of arrangement of circadian rhythms, should be logically considered as the most significant factor determining the observed shifts of intensity of c-fos gene expression in scPVN neurons under conditions of standard and experimentally changed photo periodicity. In case of normal alternation of the periods of lighting and darkness c-Fos concentration and contents increase in the day-time, when melatonin level is minimal in the blood. That's why it might possible to think that enhancement of melatonin secretion and an increase of its level prevent intensification of gene c-fos expression and enhancement of synthesis of the corresponding c-Fos protein. However, under conditions of experimental induction of the pineal gland hypofunction (holding animals at a constant lighting, light stress) the effect, expected on the basis of such considerations, evident increase of concentration and quantity of immune positive product in scPVN neurons, is not observed. General reduction of intensity of the given protein expression is the principle phenomenon under such conditions. But induction of the pineal gland hyperfunction in case of light deprivation leads to the evident increase of c-Fos concentration and contents in the day-time period, when in health, melatonin level in the blood is minimal. Under conditions, mentioned above, holding the animals in a constant darkness (which, as steady lighting, also is stressogenic factor) the level of this hormone in the day-time must be significantly more than corresponding value under conditions of standard photoperiodicity. It is not excluded that just strong divergences between the evident and "expected" (normal) melatonin levels in the animals of group DD in the day-time is one of the essential causes of strong c-fos gene expression in this period of twenty-four hours.

Conclusions

1. In medial small-cellular subnuclei of paraventricular nucleus of the rat hypothalamus the dynamics of expression of the product activity of gene "previous response" c-fos-protein c-Fos has a distinct circadian rhythmicity.

2. Protein production of c-Fos "previous response" under conditions of light deprivation experiences the most evident modifications.

Perspective of further investigations

Melatonin level presents itself an important factor, which influences on intensity of c-fos expression, but these values are not connected with simple dependence. Interrelations of the above mentioned indices are evidently rather complicated, and mechanisms of such interrelations require further investigations.

References. 1. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения: В 2 т. старения / В. Н. Анисимов 2-е изд. перераб. и доп. - СПб.: Наука, 2008. - Т. 1. - 314 с. 2. Характеристика медіального дрібноклітинного суб'ядра паравентрикулярного ядра гіпоталамуса при світловому стресі / В.П.Пішак, А.В.Абрамов // Патологія. - 2008. - Т. 5, № 3. - С. 155. 3. Губина-Вакулик Г.И. Морфологический ответ пинеальной железы старых животных на курсовое введение мелатонина / Г.И. Губина-Вакулик, А.Р.Геворкян, Л.А. Бондаренко / Успехи геронтологии.- 2009. - № 4. - С.626-630. 4. Гениатулина М. С. Ультраструктура субпопуляций нейронов паравентрикулярных ядер гипоталамуса при стрессе и стресс-лимитирующем действии импульсного электрического тока / М.С.Гениатулина, Ю.Н.Королев // Морфология. - 1996. - Т. 110, № 4. - С. 37-41. 5. Зміни експресії гена c-fos в ядрах мигдалеподібного тіла та частоти серцевих скорочень при реалізації іждобувних стереотипних рухів у щурів / Довгань О.В., Власенко О.В., Бузика Т.В. [та ін.] // Фізіол. журн. - 2012. - Т. 58, № 5. - С. 46-57. 6. Коррекция иммунно-эндокринных нарушений при экспериментальном сахарном диабете введением гипоталамических нейропептидов / Ю.М. Колесник, А. В. Абрамов, В. А. Жулинский [и др.] // Клін. та експерим. патол.- 2006. - Т. 3, № 2. - С. 120-123. 7. Arendt J. Shift work: coping with the biological clock / J. Arendt // Occup. Med (Lond). - 2010. - Vol. 60, N 1. - P. 10-20. 8. Neurons of the paraventricular hypothalamic nucleus under normal and modified illumination conditions: immunohistochemical and morphometric parallels / R. E. Bulyk, D. A. Vasilenko, V. P. Pishak, O. V. Timofey // Neurophysiology. - 2012. - Vol. 44, No. 1. - P. 26-32. 9. c-fos expression after hippocampal deep brain stimulation in normal rats / da Silva J.C., Scorza F.A., Nejm M.B.[et al.] // Neuromodulation. - 2014. - Vol.17, N 3. - P.213-217. 10. Ekmekcioglu C. Melatonin receptors in humans: biological role and clinical relevance / C. Ekmekcioglu // Biomed. Pharmacother. - 2006. - Vol.60, N3. - P.97-108. 11. Igelstrom K. M. Enhanced c-Fos expression in superior colliculus, paraventricular thalamus and septum during learning of cue-reward association // Igelstrom K.M., Herbison A.E., Hyland B.I. // Neuroscience. - 2010. - Vol. 168, N 3. - P.706-714. 12. Miklos Z. Stress-induced dendritic internalization and nuclear translocation of the neurokinin-3 (NK3) receptor in vasopressinergic profiles of the rat paraventricular nucleus of the hypothalamus / Z. Miklos, F. Flynn, A. Lessard // Brain Res. - 2014. - Vol. 1590. - P. 31-44. 13. Role of melatonin in metabolic regulation / Korkmaz A., Topal T., Tan D.X., Reiter R.J. // Rev. Endocr. Metab. Disord. - 2009. - Vol. 10, N4. - P. 261-270. 14. Social and environmental contexts modulate sleep deprivation-induced c-Fos activation in rats / Deurveilher S., Ryan N., Burns J., Semba K. // Behav. Brain Res. - 2013 - Vol. 256. - P. 238-249.

ДИНАМІКА АКТИВНОСТІ ГЕНА C-FOS У ПАРАВЕНТРИКУЛЯРНИХ ЯДРАХ ГІПОТАЛАМУСА ЩУРІВ ЗА СВІТЛОВОГО СТРЕСУ

О. В. Тимофій, Р. Є. Булик

Резюме. З'ясовано вплив стресу (світлової деривації та стимуляції) на стан гена ранньої функціональної активності c-fos у суб'ядрах паравентрикулярного ядра (ПВЯ) гіпоталамуса щурів у різні проміжки доби (вдень і вночі). Експресія продукту цього гена - білка c-Fos - у тварин, котрі утримувалися в нормальних умовах чергування освітлення та темряви, демонструвала досить чіткий циркадіанний характер. Водночас зміна тривалості циклу світло-темрява призводить до вираженого десинхронізу.

Ключові слова: ген c-fos, імуноспецифічний білок c-Fos, паравентрикулярне ядро гіпоталамуса, постійне освітлення, світлова депривація.

ДИНАМИКА АКТИВНОСТИ ГЕНА C-FOS В ПАРАВЕНТРИКУЛЯРНЫХ ЯДРАХ ГИПОТАЛАМУСА КРЫС ПРИ СВЕТОВОМ СТРЕССЕ

О. В. Тимофей, Р. Е. Булик

Резюме. Исследовано влияние стресса (световой депри-

вазии и стимуляции) на состояние гена ранней функциональной активности c-fos в нейронах субъдрах паравентрикулярного ядра (ПВЯ) гипоталамуса крыс в различные промежутки суток (днем и ночью). Экспрессия продукта этого гена - белка c-Fos - у животных, которых содержали в нормальных условиях чередования освещения и темноты демонстрировала довольно четкий циркадианный характер. В то же время, изменение длительности цикла свет-темнота приводит к выраженному десинхронозу.

Ключевые слова: ген c-fos, иммуноспецифический белок c-Fos, паравентрикулярное ядро гипоталамуса, постоянное освещение, световая депривация.

**Высшее государственное учебное заведение Украины
"Буковинский государственный медицинский
университет", г. Черновцы**

Clin. and experim. pathol. - 2015. - Vol.14, №2 (52). - P.207-211.

Надійшла до редакції 15.05.2015

Рецензент – проф. С.С. Ткачук

© O.V.Tymofii, R.Ye.Bulyk, 2015

УДК 616.831. - 018 - 053

О.В. Ткачук,

С.С. Ткачук,

В.Ф. Мислицький,

О.М. Леньков

Вищий державний навчальний заклад
України "Буковинський державний
медичний університет", м. Чернівці

ПОКАЗНИКИ ПРОТЕО- ТА ФІБРИНОЛІТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ В КОРІ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЩУРІВ ПРИ ПОЄДНАНІЙ ДІЇ СТРЕПТОЗОТОЦИН- ІНДУКОВАНОГО ДІАБЕТУ ТА ДВОБІЧНОЇ КАРОТИДНОЇ ІШЕМІЇ-РЕПЕРФУЗІЇ

Ключові слова: цукровий діабет,
ішемія-реперфузія мозку, протеоліз,
фібриноліз, кора.

Резюме. Досліджено вплив каротидної ішемії-реперфузії на показники протео- та фібринолітичної активності в корі лобової та потиличної часток головного мозку щурів зі стрептозотоцин-індукованим цукровим діабетом. Встановлено, що в обох досліджених частках кори цукровий діабет суттєво модифікує вплив ішемії-реперфузії головного мозку на протео- та фібринолітичну активність.

Вступ

Особливості перебігу інсульту визначаються доінсультним (фоновим) станом мозкового метаболізму, його енергетичними потребами та статусом і реактивністю нейроімуноендокринної системи організму. Серед фонових захворювань, на тлі яких розвивається ішемія головного мозку, цукровий діабет (ЦД) є одним із найбільш поширених [1, 2]. ЦД підвищує ризик розвитку ішемічних уражень головного мозку в декілька разів. Особливого значення набувають такі ускладнення ЦД, як гіпоглікемічні, кетоацидотичні та гіпоглікемічні коми [3, 4], що призводять до розвитку неповної глобальної ішемії головного мозку з подальшою реперфузією, яка додатково ускладнює порушення енергетики нейронів та глії.

У комплексі місцевих реакцій, які виникають при ішемії-реперфузії, важливу роль відіграють зміни в системах тканинного протеолізу і фібринолізу, котрі є маркерами відповіді тканини на стрес [5, 6]. Взаємодія цих двох систем багато в чому визначає патогенез ішемічно-реперфузійних змін, ступінь пошкодження клітин, а також адаптацію і виживання ураженої тканини головного мозку [6, 7]. Показано, що активація деяких протеолітичних ферментів може брати участь в ініціації каскаду екситотоксичності [8, 9], порушувати проникність гематоенцефалічного бар'єру, особливо під час реперфузії [10]. З іншого боку, відомими є порушення активності даних систем у хворих на ЦД [11, 12]. Таким чином, зміни активності протео- та фібринолітичної систем притаманні як для ішемічно-реперфузійних пошкоджень головного мозку, так і для ЦД, однак ми не зустріли в опрацьованих літературних джерелах даних стосовно стану тканинної протео- та фібринолітичної активності в корі різних часток голо-

ного мозку при поєднаній дії ЦД та ішемічно-реперфузійного пошкодження мозку, що зумовлює актуальність такого наукового пошуку.

Мета дослідження

Вивчити ефекти двобічної каротидної ішемії-реперфузії на показники тканинної протео- та фібринолітичної активності в корі лобової та потиличної часток щурів зі стрептозотоциновим цукровим діабетом.

Матеріал і методи досліджень

Дослідження проведено на самцях щурів, яким у віці два місяці однократно внутрішньочеревно вводили стрептозотоцин (Sigma, США, 60 мг на 1 кг маси тіла) [13]. Рівень глікемії визначали глюкозооксидазним методом. Тривалість ЦД становила три місяці. По закінченні даного терміну в частини щурів під каліпсоловим наркозом (75 мг/кг маси тіла) моделювали неповну глобальну ішемію мозку шляхом двобічного кліпсування загальних сонних артерій протягом 20 хв [14]. Реперфузійний період становив 60 хв. Евтаназію тварин здійснювали декапітацією під наркозом. Усі втручання та забій тварин проводилися паралельно в дослідних та контрольних групах.

Показники тканинної протеолітичної активності (лізис низько-, високомолекулярних білків та колагену) і фібринолітичної активності (сумарна - СФА, неферментативна - НФА та ферментативна ФФА)) визначали в гомогенатах кори лобової та потиличної часток реактивами Simko Ltd, Україна [14]. Структури забирали, звіряючись з атласом стереотаксичних координат [15].

Отримані результати опрацьовано математично за допомогою пакета прикладних програм "Statistica" ("Statsoft", США). Згідно теста Шапіро-

Уілка групи порівняння мали нормальний розподіл. Статистичну значимість відмінностей оцінювали за t-критерієм Стьюдента, достовірними вважали зміни при $P \leq 0,05$.

Усі дослідження та евтаназію тварин проводили з дотриманням міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1985), ухвали Першого національного конгресу з біоетики (Київ, 2000).

Обговорення результатів дослідження

У корі лобової та потиличної часток тварин без діабету після ішемії-реперфузії головного мозку зріс лізис високомолекулярних білків та колагену в 1,2 і 1,1 раза та в 1,4 і 1,2 раза відповідно (табл.1).

У щурів із ЦД у корі потиличної частки достовірно знизився (в 1,2 раза) лізис низькомолекулярних білків та зріс (в 1,3 раза) лізис колагену, а в корі лобової частки знизився в 1,2 раза лізис низькомолекулярних білків.

У тварин із ЦД, яким моделювали ішемію-реперфузію, порівняно з показниками за діабету в обох частках кори знизився лізис колагену в 1,6 раза.

Отже, цукровий діабет суттєво модифікував реакцію вказаних відділів кори на ішемію-реперфузію: на відміну від контрольних щурів, не страждав лізис високомолекулярних білків та протилежних змін - зниження- зазнав лізис колагену. Ймовірно, найбільш вразливими до ішемічно-реперфузійних впливів при діабеті в головному мозку є білки сполучної тканини.

Зміни показників тканинного фібринолізу за вказаних експериментальних умов показані в табл. 2.

За умов моделювання ішемії-реперфузії у щурів без діабету, порівняно з контролем, у корі лобової та потиличної часток зросли всі показники: СФА - в 1,44 та 1,50 раза, НФА - в 1,32 та 1,48 раза, ФФА - в 1,51 та 1,53 раза.

У щурів із тримісячним ЦД, порівняно з контролем, у корі лобової частки зросли: СФА - в 1,3 раза, ФФА - в 1,4 раза; у корі потиличної частки: СФА, НФА та ФФА в 1,46, 1,38, 1,53 раза відповідно. В обох частках кори тварин із тримісячним ЦД, яким виконано ішемію-реперфузію, порівняно з показниками за діабету достовірних змін вивчених показників не виявлено.

Таблиця 1

Показники тканинного протеолізу в лобовій та потиличній частках кори при поєднаній дії цукрового діабету та ішемії-реперфузії головного мозку ($M \pm m$, $n=11$)

Група спостереження	Лізис низькомолекулярних білків (мкг азоальбуміну /г тканини за год)	Лізис високомолекулярних білків (мкг азоказеїну/г тканини за год)	Лізис колагену (мкг азоколу/г тканини за год)
кора лобової частки			
Контроль	115,22±3,1	81,7±2,5	5,10±0,13
Ішемія	113,3±2,3	98,9±2,8 $p_1 < 0,001$	5,70±0,15 $p_1 < 0,01$
Діабет	93,0±7,4 $p_1 < 0,05$	86,5±4,4	6,10±0,53
Діабет та ішемія-реперфузія	93,6±2,9	85,7±3,7	3,89±0,55 $p_2 < 0,01$
кора потиличної частки			
Контроль	110,3±2,2	75,6±2,2	4,41±0,13
Ішемія-реперфузія	113,7±4,9	102,8±2,9 $p_1 < 0,0001$	5,27±0,18 $p_1 < 0,001$
Діабет	88,9±5,61 $p_1 < 0,002$	84,7±5,54	5,84±0,49 $p_1 < 0,01$
Діабет та ішемія-реперфузія	94,7±5,2	86,9±4,5	4,20±0,31 $p_2 < 0,01$

Примітка: тут та в наступній таблиці – вірогідність змін порівняно з показниками: p_1 - у контрольних тварин; p_2 - у тварин із цукровим діабетом

Таблиця 2

Вплив ішемії-реперфузії на показники тканинного фібринолізу в корі лобової та потиличної часток самців-щурів за умов цукрового діабету ($M \pm m$, $n=11$)

	Група спостереження	Сумарна фібринолітична активність (мкг азофібрину/г тканини за год)	Неферментативна фібринолітична активність (мкг азофібрину/г тканини за год)	Ферментативна фібринолітична активність (мкг азофібрину/г тканини за год)
Кора лобової частки	Контроль	36,8±1,0	19,4±0,5	17,4±0,8
	Ішемія-реперфузія	51,5±1,4 $p_1 < 0,001$	25,1±1,0 $p_1 < 0,001$	26,4±1,0 $p_1 < 0,001$
	Діабет	47,7±3,7 $p_1 < 0,05$	22,8±1,8	24,9±1,9 $p_1 < 0,01$
	Діабет та ішемія-реперфузія	48,5±1,7	25,3±1,2	23,2±0,6
Кора потиличної	Контроль	34,7±0,8	17,4±0,4	17,3±0,5
	Ішемія-реперфузія	52,1±0,7 $p_1 < 0,01$	25,7±0,7 $p_1 < 0,02$	26,4±0,6 $p_1 < 0,01$
	Діабет	50,7±0,9 $p_1 < 0,002$	24,1±0,8 $p_1 < 0,007$	26,5±1,4 $p_1 < 0,001$

Висновки

1. В обох досліджених частках кори цукровий діабет знижує лізис низькомолекулярних білків, у потиличній частці кори - підвищує лізис колагену.

2. У щурів із цукровим діабетом ішемія-реперфузія головного мозку знижує лізис азоколу в обох частках кори на противагу зростанню даного показника після подібного втручання в контрольних щурів.

3. Тримісячний цукровий діабет спричиняє зростання сумарної, неферментативної та ферментативної фібринолітичної активності в корі потиличної частки та сумарної і ферментативної - в корі лобової. Цукровий діабет усуває притаманне тваринам без даного страждання зростання всіх видів фібринолітичної активності після каротидної ішемії-реперфузії.

Перспективи подальших досліджень

Результати дослідження свідчать про доцільність вивчення ефектів ускладнення цукрового діабету ішемічно-реперфузійним пошкодженням головного мозку на показники прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу, порушення якого може лежати в основі виявлених змін.

Література. 1. Ji R. Ischemic stroke and transient ischemic attack in young adults: risk factors, diagnostic yield, neuroimaging, and thrombolysis / R.Ji, L.H.Schwamm, M.A.Pervez, A.B.Singhal // JAMA Neurol. - 2013. - Vol.70, №1. - P.51-57. 2. Lifestyle risk factors for ischemic stroke and transient ischemic attack in young adults in the Stroke in Young Fabry Patients study / V.von Sarnowski, J.Putaala, U.Grittner [et al.] // Stroke. - 2013. - Vol.44, №1. - P.119-125. 3. Simmons B.V. Transient ischemic attack: Part II. Risk factor modification and treatment / B.B.Simmons, A.B.Gadegbeku, B.Cirignano // Am. Fam. Physician. - 2012. - Vol.86, №6. - P.527-32. 4. Wilkinson L. Neurology / L.Wilkinson, G.Lennox // Malden - Oxford - Carlton: Blackwell Publishing, 2005. - 278 p. 5. Шимків О.Д. Деякі біохімічні кореляти впливу емоксипіну на відстрочені наслідки неповної глобальної ішемії мозку / О.Д.Шимків // Клін. та експерим. патол. - 2003. - Т.2, №2. - С.35-40. 6. Brain regional and cellular localization of gelatinase activity in rats that have undergone transient middle cerebral artery occlusion / D.Amantea, M.T.Corasanti, N.B.Mercuri [et al.] // Neuroscience. - 2008. - Vol.152, №1-3. - P.8-17. 7. Kimura Y. Calpain-dependent proteolysis of NF2 protein: involvement in schwannomas and meningiomas / Y.Kimura, H.Saya, M.Nakao // Neuropathol. - 2000. - Vol.20, №3. - P. 153-160. 8. Lecker S.H. Protein Degradation by the Ubiquitin-Proteasome Pathway in Normal and Disease States / S.H.Lecker, A.L.Goldberg, W.E.Mitch // J.Am.Soc.Nephrol. - 2006. - №17. - P.1807-1819. 9. Tanaka K. The proteasome: overview of structure and functions / K.Tahaka // Proc.Jpn.Acad.Ser.B.Phys.Biol.Sci. - 2009. - Vol.85, №1. - P.12-36. 10. Immunohistochemistry of matrix metalloproteinases in reperfusion injury to rat brain: Activation of MMP-9 linked to stromelysin-1 and microglia in cell cultures / G.A.Rosenberg, L.A.Cunningham, E.Y. Estrada et al. // Elsev. Netherlands. - 2001. - № 1-2. - P. 104-112. 11. Hyperglycemia Stimulates Coagulation, Whereas Hyperinsulinemia Impairs Fibrinolysis in Healthy Humans / M.E. Stegenga, N.S. Crabben, M. Levi [et al.] // Diabetes. - 2006. - Vol.55, №6. - P. 1807-1812. 12. The association of plasma fibrinogen concentration with diabetic microvascular complications in young adults with early-onset of type 2 diabetes / D.S. Le, R. Miles, P.J. Savage [et al.] // Diabetes Res. Clin. Pract. - 2008. - Vol.82, №3. - P. 317-323. 13. Леньков О.М. Вплив двобічної каротидної ішемії-реперфузії на вміст продуктів окиснювальної модифікації білків у корі головного мозку і гіпокампі при експериментальному цукровому діабеті в самців-щурів / О.М.Леньков, С.С.Ткачук // Клінічна та експериментальна патологія. - 2009. - Т.VIII, № 3(29). - С.37-39. Скибо Г.Н. Использование различных экспериментальных моделей для изучения клеточных механизмов ишемического поражения мозга / Г.Н. Скибо // Патология. - 2004. - Т.1, №1. - С. 22-30. 14. Сучасні методи експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буквинської державної медичної академії / В.М.Магальяс, А.О.Міхеев, Ю.С.Роговий [та ін.] - Чернівці, 2001. - 42 с. 15. Sherwood N.M. A stereotaxis atlas of the developing rat brain /

N.M.Sherwood, P.S.Timiras - Berkely -Los Angeles - London:
University of California Press, 1970. - 208 p.

**ПОКАЗАТЕЛИ ПРОТЕОЛИТИЧЕСКОЙ И
ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРИ
СОЧЕТАННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ
СТРЕПТОЗОТОЦИН-ИНДУЦИРОВАННОГО
САХАРНОГО ДИАБЕТА И ДВУСТОРОННЕЙ
КАРОТИДНОЙ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ**

А.В.Ткачук, С.С.Ткачук, В.Ф.Мыслицкий, А.М.Леньков

Резюме. Исследовано влияние каротидной ишемии-реперфузии на показатели протео- и фибринолитической активности в коре лобной и затылочной долей головного мозга крыс со стрептозоточин-индуцированным сахарным диабетом. Показано, что в обоих исследованных долях коры сахарный диабет существенно модифицирует влияние ишемии-реперфузии головного мозга на протео- и фибринолитическую активность.

Ключевые слова: сахарный диабет, каротидная ишемия-реперфузия, протеолиз, фибринолиз, кора.

**PROTEOLITIC AND FIBRINOLITIC ACTIVITY
INDICES IN RATS BRAIN CORTEX UNDER
COMBINED INFLUENCE OF STREPTOZOTOCIN-
INDUCED DIABETES AND BILATERAL CAROTID
ISCHEMIA-REPERFUSION**

O.V. Tkachuk, S. S. Tkachuk, V.F.Myslickij, A.M.Lenkov

Abstract. The influence of the carotid ischemia-reperfusion on the indices of proteolytic and fibrinolytic activity in occipital and frontal cortex of rats brain with streptozotocin-induced diabetes has been studied. It has been shown that diabetes mellitus significantly modify the influence of the brain ischemia-reperfusion upon fibrino- and proteolytic activity in both parts of cortex under research.

Key words: diabetes mellitus, carotid ischemia-reperfusion, proteolysis, fibrinolysis, cortex.

**Higher State Educational Establishment of Ukraine
"Bukovinian State Medical University", Chernivtsi**

Clin. and experim. pathol.- 2015.- Vol.14, №2 (52).-P.212-215.

Надійшла до редакції 01.04.2015

Рецензент – проф. І.І. Заморський

© О.В.Ткачук, С.С.Ткачук, В.Ф.Мыслицкий, О.М.Леньков,

2015

УДК 616.831-005.4:616.379-008.64]:577.1-019

С.С. Ткачук,

О.В. Ткачук,

О.М. Леньков,

В.Ф. Мислицький

Вищий державний навчальний заклад
України "Буковинський державний
медичний університет", м. Чернівці

Ключові слова: каротидна ішемія-
реперфузія, цукровий діабет,
гіпокамп, пероксидне окиснення
ліпідів, окиснювальна модифікація

ВПЛИВ ДВОБІЧНОЇ КАРОТИДНОЇ ІШЕМІЇ-РЕПЕРФУЗІЇ НА ПОКАЗНИКИ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ ТА СТАН АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ В ПОЛЯХ ГІПОКАМПА ПРИ ЕКСПЕРИМЕН- ТАЛЬНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ В САМЦІВ-ЩУРІВ

Резюме. Досліджено вплив двобічної каротидної ішемії-реперфузії на вміст продуктів ліпопероксидації, окиснювальної модифікації білків, активність антиоксидантних ферментів у полях гіпокампа при стрептозотоцин-індукованому цукровому діабеті в самців-щурів. Встановлено, що в гіпокампі самців-щурів із цукровим діабетом каротидна ішемія-реперфузія спричинює виснаження процесів ліпопероксидації та активності антиоксидантних ферментів і знижує інтенсивність окиснювальної модифікації білків.

Вступ

Посилення вільнорадикальних реакцій, зокрема зростання інтенсивності ліпопероксидації (ПОЛ) та окиснювальної модифікації білків (ОМБ), є важливою ланкою патогенезу як ішемічно-реперфузійних ушкоджень мозку, так і цукрового діабету (ЦД) [1, 2]. Особливо небезпечними ці процеси стають, якщо вони відбуваються на тлі порушення антиоксидантного захисту [3, 4]. Оскільки в патогенезі ЦД та ішемії-реперфузії закладено спільні механізми пошкодження тканини, тому виправданим є дослідження поєданого впливу цих станів на вміст продуктів ПОЛ, ОМБ та активність антиоксидантних ферментів, оскільки у хворих на ЦД гострі розлади церебрального кровообігу зустрічаються в декілька разів частіше, ніж без цього фонового захворювання, а смертність при інсультах на тлі діабету в декілька разів вища [5-7].

Мета дослідження

Дослідити ранні ефекти неповної глобальної ішемії-реперфузії головного мозку в окремих полях гіпокампа щурів самців-щурів із експериментальним цукровим діабетом за інтенсивністю процесів ліпопероксидації, окиснювальної модифікації білків та активністю ферментів антиоксидантного захисту.

Матеріал і методи

У дослідженні використані 44 самці білих нелійних щурів чотирьох груп: контрольні тварини, щури, яким виконано двобічну каротидну ішемію-реперфузію (ДКІР), щури з ЦД і щури з ЦД, яким виконано ДКІР.

Для моделювання ЦД одноразово внутрішньочеревно вводили стрептозотоцин (Sigma, Aldrich) у дозі 60 мг/кг самцям щурів віком 2 місяці [8]. Тривалість діабету - три місяці. Для виконання ДКІР під внутрішньочеревним наркозом (каліпсол, 75 мг/кг) переднім середнім шийним доступом виділяли обидві загальні сонні артерії, на які накладали кліпси. Через 20 хвилин кліпси знімали для реперфузії упродовж 1 години [9]. Забій тварин здійснювали декапітацією під каліпсоловим наркозом. Головний мозок одразу фіксували в рідкому азоті. Далі, користуючись атласом стереотаксичних координат [10], забирали для поля СА1, СА2 і СА3 гіпокампа. У гомогенатах указаних структур визначали вміст дієнових кон'югатів (ДК), малонового альдегіду (МА), альдегідо- та кетоніохідних ОМБ нейтрального і основного характеру, активність супероксиддисмутази (СЛД), глутатіонпероксидази (ГПО), каталази (КТ) [11]. Нормальність розподілу отриманих даних перевіряли за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Вірогідність різниці між середньоарифметичними вибірок оцінювали за t-критерієм Стьюдента. Критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез приймали рівним 0,05. Усі дослідження проводилися з дотриманням Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, яких використовують в експериментах та інших наукових цілях, від 18.03.1986 р.

Обговорення результатів дослідження

У полі СА1 тварин, яким виконана ДКІР, порівняно з контролем рівень МА зріс в 1,1 раза, активність СОД зменшилась у 2,3 раза (табл. 1). У полях СА2 та СА3 відбулося достовірне збіль-

Таблиця 1

Вплив ішемії-реперфузії на вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів та активність антиоксидантних ферментів у полях гіпокампа самців-щурів за умов цукрового діабету ($M \pm m$, $n=11$)

	Група спостереження	ДК (нмоль/мг білка)	МА (нмоль/мг білка)	СОД (од/хв мг білка)	КТ (мкмоль/мг білка)	ГПО (нмольG-SH хв мг білка)
Поле СА1	Контроль	2,79±0,08	0,610±0,011	41,2±1,2	2,69±0,64	0,659±0,170
	Ішемія-реперфузія	2,72±0,11	0,666±0,020*	17,9±0,6*	2,91±0,07	0,887±0,100
	Діабет	1,40±0,10*	0,436±0,027*	5,44±0,35*	3,45±0,35	0,426±0,042
	Діабет та ішемія-реперфузія	1,85±0,20^	0,447±0,053^	7,52±1,14^	1,91±0,19^"	0,393±0,051^
Поле СА2	Контроль	2,53±0,09	0,576±0,012	37,3±1,1	2,31±0,05	0,633±0,159
	Ішемія-реперфузія	2,53±0,10	0,641±0,020*	17,5±0,4*	3,14±0,16*	0,904±0,088
	Діабет	1,35±0,10*	0,411±0,028*	6,43±0,36*	3,04±0,27*	0,404±0,036
	Діабет та ішемія-реперфузія	1,93±0,28	0,417±0,060^	5,84±0,81^	1,52±0,18^"	0,366±0,048^
Поле СА3	Контроль	2,76±0,07	0,615±0,015	38,4±0,6	2,85±0,08	0,648±0,165
	Ішемія-реперфузія	2,94±0,08	0,693±0,014*	17,9±0,7*	3,60±0,09*	0,867±0,083
	Діабет	1,24±0,08*	0,403±0,014*	6,63±0,54*	3,13±0,31	0,385±0,016
	Діабет та ішемія-реперфузія	1,90±0,12^"	0,459±0,030^	5,37±0,44^	2,00±0,25^"	0,317±0,023^"

Примітки: вірогідність різниці порівняно з: * – контролем, ^ – ішемією-реперфузією, " – діабетом

шення вмісту МА та активності КТ, зменшення активності СОД в 1,1, 2,1 та 1,4 раза та в 1,1, 2,2 та 1,3 раза відповідно. Загалом, реакція значених структур на ішемію-реперфузію з переважанням змін у системі антиоксидантних ферментів є подібною до описаної іншими авторами [9, 12].

У тварин із ЦД порівняно з контролем у полі СА1 зменшився вміст ДК, МА та активність СОД у 2 рази, 1,4 та 7,6 рази відповідно. Подібних змін зазнали ці показники в полі СА2 - зниження в 1,9, 1,4 та 5,8 рази відповідно, але в цій ділянці також зросла в 1,3 раза активність КТ. Зміни показників у полі СА3 подібні до таких у полі СА1: рівень ДК знизився у 2,2 раза, МА - в 1,5 раза, СОД - у 5,8 раза. Таким чином, за умов ЦД порівняно з контролем відбувається деяке зниження показників ДК і МА, виражене пригнічення активності СОД, а також незначне зростання активності КТ (за винятком поля СА1), що свідчить про зниження рівня функціонування прооксидантно-антиоксидантної системи. У тварин із ЦД, яким виконано ДКІР, порівняно з показниками за ЦД виявлено наступні зміни: у полях гіпокампа

СА1 та СА2 достовірно змінився лише показник КТ - він знизився в 1,8 раза та 2 рази відповідно; в полі СА3 вміст ДК збільшився в 1,5 раза, активність КТ зменшилася в 1,6 раза, ГПО - в 1,2 раза. Отже, при такому порівнянні стає помітним зниження активності КТ в усіх структурах та ГПО - в полі СА3. У сукупності ці дані свідчать про перебування прооксидантно-антиоксидантної системи на нижчому функціональному рівні. Це дістає подальше підтвердження у тому, що при порівнянні змін у групах тварин, яким виконані ДКІР на тлі ЦД та ДКІР без ЦД, показники ліпопероксидації та антиоксидантного захисту першої в усіх досліджуваних структурах є вірогідно нижчими. Таким чином, на відміну від впливу ДКІР без ЦД, за умов ДКІР на тлі ЦД показники ліпопероксидації практично не змінюються, але знижується активність КТ і ГПО, що свідчить про виснаження всіх компонентів ПОЛ та антиоксидантних ферментів.

Результати вивчення наслідків ДКІР у контрольних щурів та тварин із ЦД на показники ОМБ представлені в табл. 2.

Як видно, достовірних змін вмісту продуктів

Таблиця 2

Вплив ішемії-реперфузії на вміст продуктів окиснювальної модифікації білків у полях гіпокампа самців-щурів за умов цукрового діабету ($M \pm m$, $n=11$)

Поле гіпокампа	Група спостереження	Уміст альдегідо- та кетоніохідних ОМБ нейтрального характеру (о.о.г./г білка, 370 нм)	Уміст альдегідо- та кетоніохідних ОМБ основного характеру (о.о.г./г білка, 430 нм)
Поле СА1	Контроль	9,30±0,28	4,45±0,10
	Ішемія-реперфузія	10,27±0,40	4,67±0,10
	Діабет	7,70±0,71*	3,34±0,34*
	Діабет та ішемія-реперфузія	8,10±0,31^	3,74±0,17^
Поле СА2	Контроль	9,02±0,24	4,39±0,12
	Ішемія-реперфузія	9,70±0,23	4,45±0,12
	Діабет	7,69±0,68	3,32±0,35*
	Діабет та ішемія-реперфузія	8,16±0,33^	3,89±0,16^
Поле СА3	Контроль	9,16±0,28	4,34±0,11
	Ішемія-реперфузія	9,33±0,32	4,04±0,14
	Діабет	7,54±0,68*	3,30±0,32*
	Діабет та ішемія-реперфузія	8,60±0,33	4,15±0,16

Примітки: вірогідність різниці порівняно з: * – контролем, ^ - ішемією-реперфузією

ОМБ в полях гіпокампа після ДКІР не відбулося. У тварин із тримісячним ЦД порівняно з контролем у полі СА1 гіпокампа знизився рівень продуктів ОМБ нейтрального характеру в 1,2 раза, а продуктів основного характеру - в полях СА1, СА2 та СА3 - в 1,3 раза.

У групі тварин із тримісячним ЦД, яким виконано ДКІР, порівняно з показниками за діабету, достовірних змін показників ОМБ не виявлено.

Висновки

1. За умов тримісячного цукрового діабету в різних полях гіпокампа відбувається деяке зниження вмісту продуктів ліпопероксидації, помірне зростання активності каталази та виражене пригнічення активності супероксиддисмутизи, а також зниження вмісту продуктів окиснювальної модифікації білків нейтрального характеру в полях гіпокампа СА1 та СА2 й основного характеру - в полях СА1, СА2 та СА3.

2. Двобічна каротидна ішемія з одногодинною реперфузією на тлі тримісячного цукрового діабету пригнічує активність усіх антиоксидантних ферментів без змін у системі перекисного окиснення ліпідів, що свідчить про виснаження цих процесів і перехід прооксидантно-антиоксидантної системи на нижчий функціональний рівень.

Перспективи подальших досліджень

Результати свідчать про перспективність вивчення патохімічних механізмів ішемічно-реперфузійних пошкоджень структур мозку на тлі цук-

рового діабету в динаміці спостереження.

Література. 1. Гусев Е.И. Ишемия головного мозга/ Е.И.Гусев, В.И.Скворцова. - М.: Медицина, 2001. - 328 с. 2. The role of oxidative stress and antioxidants in diabetic complications / F.A.Matough, S.B.Budin, Z.A.Hamid [et al.] / Sultan Qaboos Univ. Med. J.- 2012. - Vol. 12, №1. - P.5-18. 3. The antioxidant paradox in diabetes mellitus / M.Sheikh-Ali, J.M.Chehade, A.D.Mooradian // Am. J. Ther. - 2011. - Vol.18, №3. - P.266-278. 4. Diabetes and antioxidants: myth or reality? / M.A.Haidara, H.Z.Yassin, Z.Zakula [et al.] // Curr. Vasc. Pharmacol. - 2010. - Vol.8, №5. - P. 661-72. 5. Eriksson M. The disparity in long-term survival after a first stroke in patients with and without diabetes persists: the Northern Sweden MONICA study / M.Eriksson, B.Carlberg, M.Eliasson // Cerebrovasc. Dis. - 2012. - Vol.34, №2. - P.153-160. 6. Inagaki K. Internal medicine and neurological diseases: progress in diagnosis and treatment. Topics: II neurological diseases related to diabetes mellitus; 2. Cerebral infarction, coma, hypoglycemia / K.Inagaki, M.Nagao, S.Oikawa // Nihon Naika Gakkai Zasshi. - 2012. - Vol.101, №8.- P. 2180-2187. 7. Ischemic stroke and transient ischemic attack in young adults: risk factors, diagnostic yield, neuroimaging, and thrombolysis / R.Ji, L.H.Schwamm, M.A.Pervez, A.B.Singhal // JAMA Neurol. - 2013. - Vol.70, №1. - P.51-57. 8. Ткачук О. В. Ранні зміни обмеженої тканинної протеолітичної активності в структурах мозку щурів при поєднаній дії стрептозотоцин-індукованого діабету та неповної глобальної ішемії головного мозку / О.В.Ткачук // Клін. та експерим. патол. - 2009. - Т. VIII, № 2 (28). - С. 72-75. 9. Скибо Г.Г. Залежність ступеню пошкодження нейронів гіпокампу від тривалості ішемії мозку та постішемічного періоду/ Г.Г.Скибо, Т.М.Коваленко, І.О.Осадченко, О.В.Гірник// Запорозький мед.журн.- 2002.- Т.13,№ 3.- С.21-22. 10. Sherwood N.M. A stereotaxis atlas of the developing rat brain/ N.M.Sherwood, P.S.Timiras // Berkely - Los Angeles - London: University of California Press, 1970. - 208 p. 11. Сучасні методи експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії / [В.М. Магалаєс, А.О. Міхєєв, Ю.С. Роговий та ін.]- Чернівці, 2001. - 42 с. 12. Шимків О.Д. Структурні та вікові особливості вільнорадикального окиснення й антиоксидантного захисту в щурів з відстроченими наслідками неповної глобальної ішемії мозку / О.Д.Шимків, С.С.Ткачук // Наук. вісник Ужгородського університету. Серія медицина.- 2003.- Вип. 21.- С. 48-52.