

на активно проліферуючі клітини - фібробласти, які входять до целюлярного матриксу ХНМ. За даними дослідження було встановлено, що ранібізумаб пригнічує проліферативну активність клітин лінії L₉₂₉ та збільшує їх гетерогенність. Препарат також ініціює посилення апоптозу фібробластоподібних клітин досліджуваної культури. Отримані дані *in vitro* можуть пояснювати особливості дії ранібізумабу на проліферативні клітини целюлярного матриксу ХНМ, наслідком чого може бути зменшення мембрани у розмірах після інтравітреальних ін'єкцій у пацієнтів з патологічною міопією.

Ключові слова: патологічна міопія, хоріоїдальна неоваскулярна мембрана, фібробласти, культура клітин лінії L₉₂₉, проліферативна активність, мітотична активність, полікаріоцити, апоптоз.

Резюме

Литвинчук Л.М., Сергиєнко А.Н., Лавренчук Г.И. Клеточные эффекты ранибизумаба на культуру фибробластоподобных клеток *in vitro*.

Хореоидальная неоваскулярная мембрана (ХНМ) при патологической миопии приводит к снижению центрального зрения и инвалидизации пациентов работоспособного возраста. Интравитреальные инъекции блокаторов фактора роста эндотелия сосудов являются самым эффективным методом лечения такого осложнения. Было проведено исследование клеточных эффектов ранибизумаба на культуру фибробластоподобных клеток линии L₉₂₉ *in vitro*, с целью выяснения влияния препарата на активно пролиферирующие клетки - фибробласты, которые входят в состав целюлярного матрикса ХНМ. По данным исследования было установлено, что ранибизумаб угнетает пролиферативную активность клеток линии L₉₂₉ и увеличивает их гетерогенность. Препарат также инициирует усиление апоптоза фибробластоподобных клеток исследованной культуры. Полученные данные *in vitro* могут прояснить особенности действия ранибизумаба на пролиферативные клетки целюлярного матрикса ХНМ, следствием чего может быть уменьшение мембрани в размерах после интравитреальных инъекций у пациентов с патологической миопией.

Ключевые слова: патологическая миопия, хореоидальная неоваскулярная мембрана, фибробласты, культура клеток линии L₉₂₉, пролиферативная активность, митотическая активность, поликардиоциты, апоптоз.

Summary

Lytvynchuk L., Sergienko A., Lavrenchuk G. Cellular effects of ranibizumab on fibroblast-like cellular strain *in vitro*.

Choroidal neovascularisation (CNV) causes central visual loss and disability of workable patients. Intravitreal injections of anti-VEGF is the most effective method to treat such complications. Investigation of ranibizumab cellular effects on fibroblast-like cell strain L₉₂₉ *in vitro* was held to reveal influence of the drug on actively proliferated cells - fibroblasts, that compose CNV cellular matrix. Following the results it was established inhibits proliferative activity of cell strain L₉₂₉ and increases its heterogeneity. Drug also initiates apoptosis activity of fibroblast-like cells. Experimental data *in vitro* can explain specifics of ranibizumab action on proliferative cells of CNV cellular matrix. Such an action can cause membrane diminishing after intravitreal injection in patients with pathological myopia.

Key words: pathologic myopia, choroidal neovascularisation, fibroblasts, cell strain L₉₂₉, proliferative activity, mitotic activity, polycariocytes, apoptosis.

Рецензент: д.біол.н., проф. С.М.Смірнов.

КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПРИ ОТРУЄННІ ГРИБОМ БІЛОЮ ПОГАНКОЮ (AMANITA PHALLOIDES) В ЛУГАНСЬКІЙ ОБЛАСТІ

Б.П.Романюк, Г.А.Дубова, О.М.Фастова, Ю.М.Дубова, А.І.Рубан, В.А.Макарук

*ДЗ "Луганський державний медичний університет"
Луганська обласна клінічна лікарня*

Вступ

Випадки гострих отруєнь грибами, зареєстровані в багатьох країнах світу, характеризуються високою летальністю, що у 100-200 раз перевищує смертність при захворюваннях бактеріальної етіології. Кожного року з настанням грибного сезону в Україні, як правило, створюється епідеміологічна ситуація щодо отруєнь грибами. Особливо потерпають мешканці областей (Дніпропетровської, Дніпропетровської, Луганської, Одеської), де населення не має відповідних традиційних навичок у збиранні грибів та певної мікологічної культури. Кількість любителів "тихого" полювання невпинно збільшується за рахунок пенсіонерів, людей без постійного місця роботи тощо. Отруєння грибами наносить державі значну економічну шкоду. Так, курс лікування одного пацієнта, котрий постраждав від гриба - білої поганки, коштує біля 10 тисяч доларів США.

Переважає більшість населення не сприймає застереження про недоцільність вживання грибів взагалі, говорячи, що збір грибів - стародавня пристрасть слов'янських племен. З прийняттям Київською Руссю християнства, гриби під час "постів" заміняли скоромію їжу. І не дивно, гриби - продукти харчування, за поживними якостями близькі до овочів.

W.Linzel (1991) [1] в результаті порівняльного дослідження поживних цінностей білків у представників різних видів їстівних грибів виявив, що в білих грибах, печерицях і інших найбільший вміст білка (табл.1) і найвища засвоюваність його людським організмом.

Таблиця 1.

**ВМІСТ БІЛКА У СВІЖИХ ПЛОДОВИХ ТІЛАХ,
% ЗАГАЛЬНОЇ МАСИ (ЗА ЛІНІЦЕМ)**

Гриби	Вміст білків	Білки, що засвоюються
Печериці	5,94	4,82
Порховки	5,34	4,00
Істівні з роду клітошибе	2,99	2,64
Болетові, крім білого	1,74	1,38
Істівні види рядовок	1,60	1,08

Встаювало також, що поживних речовин значно більше міститься у шапці, ніж у ніжці, а міцелій молодих плодів тіл багатий на фосфор. Незважаючи на значний вміст засвоюваних білків, власних деяким видам, їх не можна використовувати як єдине джерело білків для людини, бо їх доводилося б споживати до 2 кг на добу. У зв'язку з тим, приводимо порівняльну таблицю поживних цінностей грибів, м'яса і овочів (табл.2) [2, 3, 4, 5].

В істівних грибах виявлені також вітаміни А, В, D, С, РР, значна кількість мінеральних речовин (калій, фосфор, кальцій, натрій), а також мікроелементи (мідь, цинк, йод, марганець). За даними [6, 7] цинк міститься у значній кількості в істівних та отруйних грибах, мідь у більшості грибів досягає такої ж кількості. Гриби ростуть у найрізноманітніших умовах, проте переважає більшість їх пов'язана, як мікоризні. В Україні біля 10 млн. гектарів становлять ліси, із них: соснових - 34,7%, дубових - 26,3% і ялинових - 9,9%. Територія Степу, до якої відноситься і Луганська область, займає 40% всієї України. У степу росте значно менше грибів, ніж на Поліссі та лісостепу, проте у щільних степах досить поширені печериці, а в лісових насадженнях і смугах - хрящі молочники, сиріжки, масляки, рядовики та інші. Література висвітлює отруєння так званими умовно-істівними грибами, але це лише поодинокі повідомлення [4, 5]. У відповідності Програмі створення інформаційної системи з питань надзвичайних ситуацій, за кодом класифікатора надзвичайних ситуацій, отруєння людей в результаті споживання грибів і при наявності смертельних випадків більше 10 (код НС, 30201).

Таблиця 2.

**ВМІСТ ПОЖИВНИХ РЕЧОВИН У ГРИБАХ ПОРІВНЯНО З
ІНШИМИ ПРОДУКТАМИ, % СИРОЇ МАСИ (ЗА ПЛАТОМ)**

Гриби та інші продукти	Білки та речовини, що містять азот	Жири	Цукор та інші вуглеводи	Речовини, що не містять азоту	Фібрил	Земля (калі)
Білий гриб	5,39	0,40	2,72	2,60	1,01	0,95
Печериця польова	4,88	0,20	1,11	2,46	6,83	0,82
Гриб-зонтик великий	4,65	0,57	-	8,55	1,11	1,12
Зморшок істівний	3,28	0,43	0,79	3,70	0,84	1,01
Рижик	3,08	0,76	2,18	0,91	3,63	0,67
Опеньок осінній справжній	2,27	0,73	-	9,14	0,81	1,05
Лисичка	2,64	0,43	0,99	2,82	0,96	0,74
Маслюк	1,50	0,30	2,00	-	-	0,50
Яловичина	21,00	5,50	0,50	-	0	1,00
Телятина	19,00	7,50	0,10	-	0	1,00
Свинина	14,50	37,30	0	-	0	0,70
Печінка	20,00	3,50	3,50	-	0	1,50
Тріска	17,00	9,30	0	-	0	1,20
Капуста цвітна	2,40	0,30	4,50	-	1,80	0,80
Капуста білоголова	1,50	0,10	4,20	-	1,20	0,90
Шпинат	2,20	0,30	1,70	-	0,50	1,90
Цукові буряки	1,20	0,30	9,00	-	1,70	1,00
Кастюла	2,00	0,10	20,90	-	1,00	1,10

Ймовірно, що отруєння в Луганській області було по всім анамнестичним даним, грибом блідою поганкою (*Amanita phalloides*) з родини Амонітові (мухоморові - *Amanitaceae*), що являється найбільш отруйним грибом серед представників цієї родини, шапка 5-10 см, зеленувата або сіра, гола з гладеньким плоским краєм, які подібні до печериць та сиріжок (рис.1,2,3). Старі гриби з неприємним солодкуватим запахом. Смертельно-отруйне плодове тіло і спори.

Хімічний склад і механізм токсичної дії.

Містить біциклічні токсичні поліпептиди, в основі яких є індольне кільце. Вивчені токсичні речовини розділяються на 2 групи: аманітини - більш отруйні, але повільнішої дії та фал-

лоїдини - менш отруйні, але діють швидко. Проміжне положення займають аміни. В групу аманітинів входять: α -амінетин (DL_{50} мкг/20г), β -аманітин (DL_{50} 5-8 мкг/20г), γ -аманітин (DL_{50} 10-20 мкг/20 г). До групи фаллоїдинів відносять: фаллоїн (DL_{50} 20-30 мкг/20 г), фаллоїдин (DL_{50} 40 мкг/20 г), фаллацідин і фаллолізин. Токсичність аманіну - 0,5 мкг/кг. Слід відмітити, що в 100 г свіжого гриба білої поганки міститься (в мг): 8- α -аманітину, 5- β -аманітину, 0,5- γ -аманітин та 10 фаллоїдину. Необхідно мати на увазі, що для людини смертельна доза, наприклад фаллоїдину - 20-30 мг.

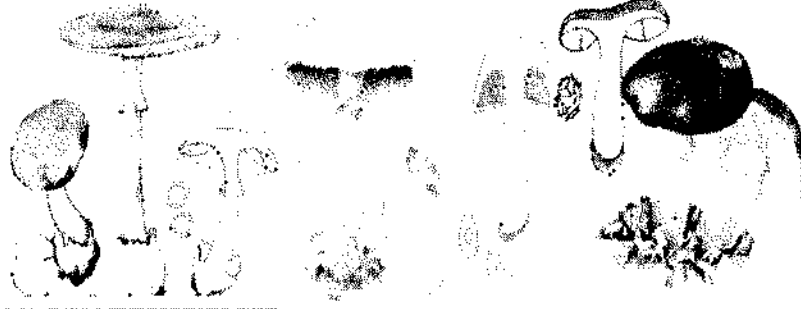


Рис.1. Біла поганка

Рис.2. Печериця

Рис.3. Сироїжка

У цього гриба також виявили циклічний поліпептид аїтаманід, здатний знижувати токсичну дію фаллоїдину, та в меншій мірі α -амінетину, але його мінімальна кількість не змінює інтегрального токсичного ефекту. Фаллоїдин і аманітини діють здебільшого на печінку, уражуючи ендоплазматичний ретикулум та ядро гепатоцитів. Фаллолізин викликає лізіс гепатоцитів. Фаллоїдин (10-14 - 10⁻⁶ моль/л) блокує K⁺ - канали збуджувачих мембрани, зменшуючи вихідний калієвий потік в м'язових волокнах. Під дією токсинів білої поганки пригнічується синтез АТФ, руйнуються лізосоми, мікосоми та рибосоми клітин. Як результат порушується біосинтез білка, фосфоліпідів, глікогену, розвивається некроз та жирове переродження печінки (табл.3).[7].

Як бачимо з цієї таблиці було чотири піки по отруєннях - це: 2001 рік (170 постраждалих), 2002 рік (68 постраждалих), 2005 рік (42 постраждалих) та 2007 рік (33 постраждалих). На першому місці серед постраждалих були пенсіонери (45%),

на другому - робітники та службовці (30%), на третьому учні, студенти, діти різних вікових категорій (25%). Більшість, що отруїлися були жінки (50%), діти (30%), чоловіки (20%). Така ситуація, очевидно, пов'язана з тим, що жінки в більшій мірі приймають участь в збиранні та приготуванні страв із грибів, а також попередньому знятті проб приготуваної їжі.

Таблиця 3

Динаміка отруєння грибами (2001-2010) за даними токсикологічного відділення Луганської обласної клінічної лікарні

Рік	Всього постраждалих (осіб)	Всього померло (осіб)	% померлих від % постраждалих
2001	170	21	12,35
2002	68	14	20,58
2003	24	3	12,5
2004	11	1	9,09
2005	42	3	7,14
2006	14	1	7,14
2007	33	2	6,06
2008	10	0	-
2009	10	1	10,0
2010	10	3	30,0
	392	49	12,5

При всіх смертельних випадках при грибних отруєннях проводився візуальний огляд трупа та морфопатологічне дослідження, результати якого відмічалися в спеціальному журналі. Для гістологічного дослідження відбирався матеріал за відповідною схемою та приготувався мікропрепарат (мікропрепарати зберігались). Частина матеріалу фіксувалася в 10% нейтральному формаліні, а зрізи з парафінових блоків фарбувалися гематоксилін-еозинном за Ван-Гізон, по Ніслю, ставилася ШК-реакція на глікоген, а інша частина матеріалу фарбувалася суданом-III та суданом-IV. Патологоанатомічними дослідженнями виявляли неоднакові ступені дистрофічних змін, крововиливи у внутрішніх органах (серце, головний мозок, мозкові оболонки, підшлункова залоза, в наднирниках витонченість кори з осередками запалення мозкового шару, у легенях - початкові стадії пневмонії). Відмічено, що найбільше виражене ураження було у печінці, яке характеризується зникненням

радіально розмішених балок, дистрофією гепатоцитів в центрі. На гістопрепаратах з печінки простежували чергування ділянок відносно незмінної паренхіми печінки, з розташуванням, переважно на периферії часток, з ділянками некробіозу та некрозу неоднакової величини в області центральних вен (рис.4).

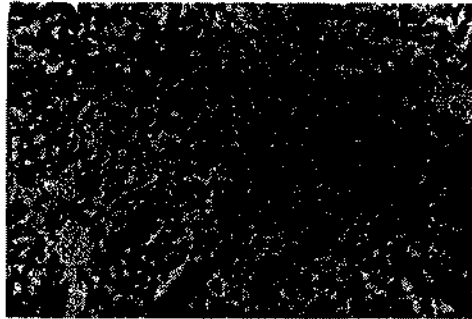


Рис.4. Мостовий некроз портального тракту. Фарбування гематоксилином та еозином Х 200.

У всіх випадках на секції виявляли виражені дистрофічні зміни в нирках, ступінь яких залежала від інтенсивності уражень печінки.

На деяких гістопрепаратах взятих із трупного матеріалу нирок, ураження було настільки, що лише в окремих ділянках вдавалося побачити поодинокі каналці.

У слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту було відмічено парез вен слизової оболонки, відсутність клітинного запального інфільтрату, що свідчить про надзвичайно сильне ушкоджуюче чинника. На мікропрепаратах головного мозку відмічали гостре набухання нейронів, що характеризувалося хроматолізом та квірицитолізом (рис.5).



Рис.5. Зміни пірамідних нейронів кори півкуль мозку з каріоцитолізом. Фарбування по Нісслю Х 690.

Висновки

В нашій роботі вивчалася динаміка отруєння грибами за 10-річний період. Гострі отруєння грибами, в тому числі білою поганкою, як бачимо із статистики, можуть привести і приводять до летальності.

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

При отруєннях, як відмічалось, розвивається два типи змін: пов'язані з безпосереднім впливом токсинів грибів на шлунково-кишковий тракт і печінку;

- пов'язані з екзотоксичним шляхом.

Одним із вживаних патогенетичних механізмів пошкодження клітин є порушення мікроциркуляції.

У перебігу отруєння можна виділити дві клінічні фази:

- токсичну, пов'язану із специфічною дією грибної отрути;

- вплив метаболітів грибної отрути на організм.

Таким чином, гострий печінково-нирковий недостатність - єдине з найбільш важких ускладнень при отруєнні грибами.

Недостатність її приводить до накопичення в організмі токсичних метаболітів, які додатково до екзогенної отрути ще більше погіршують стан хворого. Ендогенні токсичні речовини не знаходяться у статичному стані та постійно переміщуються у різних середовищах організму, транспортуючись з великою швидкістю по кровоносній та лімфатичній системі. Втрата свідомості та розлади рефлекторної діяльності пов'язані з тяжкою імітоксикацією центральної нервової системи внаслідок падіння антитоксичної функції печінки та накопичення продуктів обміну білкового та інших видів, а також токсичних сполук.

Література

1. Linzel W. *Über den Nährwert des Eiweisses der Speisepilze* / W.Linzel // *Biocem.* - 1991. - Vol. 308. - S.413-419.
2. *Биология. Большой энциклопедический словарь* / Гл.ред. М.С.Гиляров. - [3-е изд.]. - М., 1998. - 160 с.
3. Генсерук С.А. *Лісові ресурси України, їх охорона та використання* / С.А.Генсерук, В.С.Бондар. - [3-е вид.]. - Київ: Наукова думка, 1983. - 528 с.
4. *Жизнь растений. Т.2. Грибы.* - М., 1986. - 130 с.
5. Зерова М.Я. *Грибы (істинні, умовно істинні, неістинні, отруйні)* / М.Я.Зерова, Ю.Я.Елін, С.М.Козіков. - [4-те вид., доп. і перероб.]. - Київ: Урожай, 1994. - 204 с.
6. Костомаров Л.Г. *Острые отравления* / Костомаров Л.Г. - Киев, 1998. - С.34-55.
7. Орлов Н.И. *Съедобные и ядовитые грибы* / Орлов Н.И. - Киев, 1992. - С.29-45.

Біологічні аспекти сучасної біології та медичної генетики

Резюме

Романюк Б.П., Дубова Г.А., Фастова О.М., Дубова Ю.М., Рубан А.І., Макарук В.А. *Клініко-морфологічна характеристика при отруєнні грибом Блідою поганкою (Amanita phalloides) в Луганській області.*

Найбільша кількість постраждалих за 10 років (2001-2010) було в 2001 році - 170 чоловік, 2002 - 68, 2005 - 42 та в 2007 році - 33 особи. Смертність за це період була найбільшою в 2004 році (27.272) та 2002 році (16.182). У розвитку токсичних пошкоджень виділяли два патогенетичних механізми: виключення печінки із гомеостазу, специфічний, пов'язаний з порушенням її знешкоджувальної функції. Ендогенні токсичні речовини транспортуються в кровоносну та лімфатичну систему, що приводить до швидкого розвитку енцефалопатії.

Ключові слова: отруєння, біла поганка, дистрофічні зміни.

Резюме

Романюк Б.П., Дубова Г.А., Фастова О.Н., Дубова Ю.М., Рубан А.І., Макарук В.А. *Клинико-морфологическая характеристика при отравлении грибом Бледной поганкой (Amanita phalloides) в Луганской области.*

Наибольшее количество пострадавших за 10 лет (2001-2010) было в 2001 году - 170 человек, 2002 - 68, 2005 - 42 и в 2007 году - 33 человека. Смертность за этот период была наибольшей в 2004 году (27.272) и 2002 году (16.182). В развитии токсических повреждений выделяли два патогенетических механизма: исключение печени из гомеостаза, специфический, связанный с нарушением ее обезвреживающей функции. Эндogenous токсические вещества транспортируются в кровеносную и лимфатическую систему, что приводит к быстрому развитию энцефалопатии.

Ключевые слова: отравление, белая поганка, дистрофические изменения.

Summary

Romaniuk B.P., Dubovaya G.A., Fastova O.N., Dubovaya J.M., Ruban A.I., Makaruk V.A. *Clinical and morphological characteristics in poisoning by death cup mushroom (Amanita phalloides) in the Luhansk region.*

The greatest number of victims during 10 years (2001-2010) was in 2001 - 170, 2002 - 68, 2005 - 42 and 2007 - 33 people. During this period was the highest mortality in 2004 (27.272) and 2002 (16.182). Two pathogenetic mechanisms were set in the development of toxic damage: isolation of liver from homeostasis, specific, associated with the violation of its neutralizing function. Endogenous toxins are transported to the bloodstream and lymphatic system, which leads to the rapid development of encephalopathy.

Key words: poisoning, death cup mushroom, dystrophic changes.

Рецензент: д.біол.н., проф. С.М. Федченко

УДК 616.9(075.32):573.18

СУЧАСНІ ДАНІ ПРО БІОЛОГІЮ ЗБУДНИКА МАЛЯРІЇ

Б.П. Романюк

ДЗ "Луганський державний медичний університет"

Малярія - протозойна трансмісивна хвороба, характеризується паразитами пропасниці, гепатоспленомегалією, анемією, потовиділенням, іноді важкими ураженнями центральної нервової системи і хронічним рецидивним перебігом.

Перші описання характерні для захворювання зустрічаються у працях Піппократа. В Україні її називали "пропасниця", "тряска", "лихоманка" тощо. Сучасна назва хвороби запропонована Laneisi а 1717 році і походить від італійського mal'aria - дурне повітря. В 1880 році Laveran відкрив збудника хвороби, в 1897 році R.Ross довів роль комарів із роду Anopheles (A. Maculipennis та A.sergenti) як переносників плазмодії - збудників малярії.



Рис.1. Самка малярійного комара рода Anopheles.

Збудників малярії - відносять до роду Plasmodium, родини Plasmodidae, ряду Haemosporididae, класу Sporozoea, типу Apicomplexa та підцарства Protozoa. Відомо понад 100 видів малярійних плазмодії, але у людини паразитують тільки чотири види, які відрізняються біологічними особливостями:

- Plasmodium malaris - збудник чотириденної малярії (malaria quartana). Описав в 1880 р. Laveran;
- Plasmodium falciparum - збудник тропічної малярії (tropical malarial tertian). Описав в 1889 р. Welch;
- Plasmodium vivax - збудник триденної малярії (malaria tertian s.Benign tertian). Описав в 1890 р. Lale;
- Plasmodium ovale - збудник малярії типу триденної (ovale malarial). Описав в 1892 р. Stephens.