

УДК 577.152.3

©Р. В. Фафула<sup>1</sup>, Н. Е. Личковська<sup>1</sup>, У. П. Єфремова<sup>1</sup>, З. Д. Воробець<sup>1</sup>, М. І. Калинський<sup>2</sup>  
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького<sup>1</sup>  
Кентський державний університет<sup>2</sup>, США

## ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ $\text{Na}^+$ , $\text{K}^+$ -АТФАЗНОЇ АКТИВНОСТІ ЛІМФОЦИТІВ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ДОНОРІВ ТА ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ ТА АНКІЛОЗИВНИЙ СПОНДИЛОАРТРИТ

ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФАЗНОЇ АКТИВНОСТІ ЛІМФОЦИТІВ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ДОНОРІВ ТА ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ ТА АНКІЛОЗИВНИЙ СПОНДИЛОАРТРИТ – виявлено достовірне зниження оубаїнчутливої  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФази в лімфоцитах периферичної крові хворих на ревматоїдний артрит та анкілозивний спондилоартрит в 1,7 раза порівняно з практично здоровими донорами. Показано динаміку зміни  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазної активності лімфоцитів периферичної крові після проведеного лікування хворих у стаціонарі – спостерігають зростання активності ензиму і наближення його значень до контрольних. Проаналізовано зміни активності  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФази залежно від віку хворих. Встановлено, що зниження активності оубаїнчутливої  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФази лімфоцитів периферичної крові хворих на ревматоїдний артрит та анкілозивний спондилоартрит найбільше проявляється у пацієнтів віком до 35 років.

ВОЗРАСТЫЕ ОСОБЕННОСТИ  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФАЗНОЙ АКТИВНОСТИ ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ДОНОРОВ И БОЛЬНЫХ РЕВМАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ И АНКИЛОЗИВНЫМ СПОНДИЛОАРТРИТОМ – Обнаружено достоверное снижение оубаинчувствительной  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазной активности в лимфоцитах периферической крови больных ревматическим артритом и анкилозивным спондилоартритом в 1,7 раза по сравнению с практически здоровыми донорами. Показана динамика изменения  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазной активности лимфоцитов периферической крови больных после проведенного лечения в стационаре. Наблюдается рост активности энзима и приближения ее значений к контрольным. Проанализированы изменения активности  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазы в зависимости от возраста больных. Установлено, что снижение оубаинчувствительной  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазной активности лимфоцитов периферической крови больных ревматоидным артритом и анкилозирующим спондилоартритом наиболее проявляются у пациентов в возрасте до 35 лет.

ENZYMATIC ACTIVITY OF OUBAIN-SENSITIVE  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPase IN PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES IN DONORS AND PATIENTS WITH A RHEUMATOID ARTHRITIS AND SPONDYLOARTHRITIS - It was shown the significant decrease of ouabain-sensitive  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPase enzyme activity in patients with rheumatoid arthritis and spondyloarthritis in 1.7 times in comparison to the practically healthy donors. The dynamics of  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPase activity is observed after patient's treatment. Enzyme activity increases and approaches to its control values. The analysis of changes of  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPase enzyme activity on the patients' age has been carried out. The most expressed alterations are observed in patients under age 35.

**Ключові слова:**  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФаза, ревматоїдний артрит, анкілозивний спондилоартрит, лімфоцити.

**Ключевые слова:**  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФаза, ревматический артрит, анкилозивный спондилоартрит, лимфоциты.

**Key words:**  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPase, rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, lymphocytes.

**ВСТУП** Сьогодні проблема ревматичних захворювань (РЗ) та системних хвороб сполучної тканини надзвичайно актуальна. В Україні РЗ займають друге місце серед причин первинної інвалідності після хвороб

органів серцево-судинної системи, а тимчасова непрацездатність, викликана РЗ, поступається лише респіраторним хворобам, травмам і отруєнням. За тяжкістю діагностики, пошуком біохімічних маркерів, перебігом та вибором адекватного лікування РЗ – одні з найскладніших [7, 8, 24].

У структурі РЗ провідне місце займають ревматоїдні артрити (РА), які являють собою гетерогенну групу захворювань, що об'єднані тенденцією до хронічного прогресуючого перебігу, негативним впливом на якість життя та високою вірогідністю інвалідизації [7, 10, 19, 43]. РА – найпоширеніше запальне аутоімунне захворювання, яке має високі показники поширеності (0,5 – 1 %) і призводить до ранньої втрати працездатності та зменшення тривалості життя [7, 37]. РА є не тільки медичною, але й економічно-соціальною проблемою, що зумовлено не тільки її значною поширеністю, а й ураженням усіх вікових груп населення, схильністю до хронізації та неухильного прогресування патологічного процесу, що призводить до зниження дієздатності, фізичної, психічної та соціальної дезадаптації і, як результат, – до ранньої та швидкої інвалідизації [8, 19, 24].

Анкілозивний спондилоартрит (АСА) або (ідіопатичний анкілозивний спондилоартрит, хвороба Бехтерева) – хронічне системне запальне захворювання сполучної тканини, в основі якого лежить системна дезорганізація сполучної тканини на тлі виражених аутоімунних змін в організмі. АСА характеризується хронічним прогресуючим перебігом патологічного процесу з переважним ураженням клубово-кризових суглобів та хребтового стовпа з можливим поширенням патологічного процесу на суглоби кінцівок, що призводить у подальшому до розвитку анкілозів [2, 4, 20, 32]. Поширеність АСА в різних країнах становить 0,1 – 0,8 %, а захворюваність складає 2 – 6 на 100 тис. населення [15, 26].

Незважаючи на багаточисленні дослідження, РА та АСА залишаються захворюваннями з невідомою етіологією. Найбільшу увагу дослідників привертають лімфоцити, які є ключовими клітинами імунної системи, і в кооперації з іншими видами лейкоцитів відіграють важливу роль у забезпеченні компенсаторно-протосувальних реакцій організму [1]. Оскільки внутрішньоклітинний метаболізм лімфоцитів ґрунтується на фізіологічно і біохімічно закріпленій здатності цих клітин швидко реагувати на будь-які зміни гомеостазу в організмі, то модуляція біофізичних процесів і біохімічних реакцій у лімфоцитах настає значно раніше, ніж змінюються морфологічні та біохімічні показники [11]. Взаємозв'язок змін субпопуляційного складу та функціональної активності лімфоцитів дає змогу використовувати статус лімфоцитів в якості

“метаболічного дзеркала” організму [3, 12, 16, 18]. Беручи до уваги все вищесказане, можна припустити, що лімфоцити периферичної крові можуть бути зручною, адекватною та актуальною моделлю для вивчення багатьох процесів, зокрема патоморфологічних біохімічних та біофізичних змін, які мають місце при аутоімунній патології.

З позиції сучасної біомембранології патогенез багатьох захворювань пов'язаний зі структурно-функціональними змінами біомембран, у формуванні яких значна роль належить мембранозв'язувальним інтегральним білкам, зокрема транспортувальним системам. Іонний гомеостаз є важливим показником функціональної активності лімфоцитів периферичної крові. Він забезпечується суперпозицією різних іонотранспортувальних систем клітини, серед яких провідна роль належить  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазі.  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФаза (ЕС 3.6.1.37) – маркерний ензим плазматичної мембрани і селективно інгібується оубабаном, є  $\text{Ca}^{2+}$ -незалежною,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -активованою,  $\text{Mg}^{2+}$ , АТФ-залежною транспортувальною системою, що здійснює активне трансмембранне перенесення іонів  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  і тим самим підтримує їх електрохімічні градієнти, необхідні для нормального функціонування клітини. Багаточисленні дослідження показали, що активність  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФази, що відіграє ключову роль у підтриманні внутрішньоклітинного іонного гомеостазу, осмотичного балансу клітини, трансмембранного потенціалу клітин, регуляції апоптозу, розмноження і диференціювання клітини і змінюється під впливом гормонів, факторів росту і стресу [9]. Тому актуальним є дослідження, спрямовані на виявлення ензиматичної активності транспортувальних систем лімфоцитів у нормі та при розвитку патологічних станів, зокрема при РЗ.

Метою дослідження було визначити зміни ензиматичної (АТФ-гідролазної) активності оубаїнчутливої  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФази в лімфоцитах периферичної крові хворих на РА та АСА.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** За темою роботи проведено обстеження та лікування 22 хворих на РА (82 % жінок, 18 % чоловіків) та 17 хворих на АСА (32 % жінок, 68 % чоловіків) віком від 18 до 61 року (середній вік  $(38 \pm 2)$  років), які перебували на стаціонарному лікуванні у ревматологічному відділенні Львівської обласної клінічної лікарні. Контрольну групу становили практично (клінічно) здорові донори, репрезентативні за віком та статтю ( $n = 15$ ).

Моноядерні лімфоцити периферичної крові людини виділяли з гепаринізованої свіжоотриманої крові хворих і донорів у градієнті концентрації фікол-тріумбразу ( $r = 1,08 \text{ г/см}^3$ ) [34]. Цілісність і життєздатність лімфоцитів, яка в усіх дослідках була не менше 95 %, оцінювали за забарвленням трипановим синім [40].

Для пермеабілізації мембран лімфоцитів периферичної крові та розкриття латентної  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазної активності до суспензії лімфоцитів додавали 0,2 % сапонін. Ця методика ґрунтується на роботах, виконаних на еритроцитах, лімфоцитах і сперматозоїдах [6, 13, 14, 22, 23].

Визначення загальної АТФазної ензиматичної активності лімфоцитів проводили при  $37^\circ \text{C}$  у середовищі інкубації (об'єм – 1 мл) такого складу (мМ): 30  $\text{NaCl}$ , 120  $\text{KCl}$ , 5  $\text{MgCl}_2$ , 1,5 АТФ, 1 ЕГТА, 1  $\text{NaN}_3$  (інгібітор

мітохондріальної АТФази) [36], 20 Нерес-Трис-буфер ( $\text{pH} = 7,4$ ), 0,1 мкМ тапсигаргін (селективний інгібітор  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ -АТФази Е(С)ПР) [36]. Наявність  $\text{Ca}^{2+}$ -хелатора ЕГТА в середовищі інкубації забезпечувало зв'язування в ньому ендогенних іонів  $\text{Ca}^{2+}$ . Ензиматичну реакцію ініціювали внесенням до інкубаційного середовища аліквоти лімфоцитарної суміші (100 мкл); кількість білка у пробі не перевищувала 50 – 100 мкг/мл. Вміст білка у лімфоцитарній суміші визначали методом Лоурі [41]. Тривалість інкубації – 5 хв. Реакцію зупиняли додаванням 1 мл охолодженого стоп-розчину наступного складу: 1,5 М натрій ацетат, 3,7 % формальдегід, 14 % етанол, 5 % ТХО.

У дослідках контролем на неензиматичний гідроліз АТФ було стандартне середовище інкубації, яке не містило досліджуваної пробі. Як контроль на кількість ендогенного неорганічного фосфору в лімфоцитарній суміші використовували суспензію лімфоцитів у фізіологічному розчині. Кількість продукту реакції визначали за методом W. Rathbun, V. Betlach [42] і виражали у мкмоль  $\text{P}_i$ /хв-мг білка. Величину оубаїнчутливої  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазної активності обчислювали за різницею між величиною загальної АТФазної активності й базальної  $\text{Mg}^{2+}$ -активності у присутності оубаїну (1 мМ).

Експериментальні дані обробляли методами варіаційної статистики. Варіаційно-статистичне опрацювання отриманих результатів проводили з використанням критерію Стьюдента за допомогою комп'ютерної програми Microsoft Excel 2003.

#### **РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

У мембрані лімфоцитів ідентифіковано  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазу,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ -АТФазу [6, 22, 39],  $\text{Mg}^{2+}$ -АТФазу (базальну) [29, 39] ензиматичні системи. Результати клінічних досліджень функціональної активності  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФази лімфоцитів периферичної крові є вкрай обмеженими, що пояснюють невеликою кількістю біологічного матеріалу, який можна виділити з крові хворих.

У результаті проведених досліджень встановлено, що оубаїнчутлива  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазна активність сапонін-перфорованих лімфоцитів периферичної крові у практично здорових осіб становить  $(6,32 \pm 0,14)$  мкмоль  $\text{P}_i$ /хв-мг білка. Ці результати узгоджуються з даними, отриманими дослідниками раніше [6, 22], однак абсолютні значення АТФгідролазної активності дещо відрізняються, що зумовлено високою варіабельністю ензиматичної активності  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФази при медико-біологічних дослідженнях, а також незначними модифікаціями лабораторних методів визначення активності ензиму. У хворих на РА оубаїнчутлива  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазна активність сапонін-перфорованих лімфоцитів периферичної крові істотно відрізняється від контрольної групи і складає  $(3,63 \pm 0,29)$  мкмоль  $\text{P}_i$ /хв-мг білка. У другій досліджуваній групі (хворі на АСА) ензиматична активність  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФази сапонін-перфорованих лімфоцитів становить  $(3,80 \pm 0,26)$  мкмоль  $\text{P}_i$ /хв-мг білка (рис. 1).

Вивчення змін  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазної активності при патологічних станах викликає значний інтерес в дослідників у медико-біологічній практиці. Зокрема, показано значні порушення механізмів оубаїнчутливого і оубаїнрезистентного транспортування моновалентних іонів при багатьох психічних порушеннях [17, 25, 30]. Виявлено достовірне зниження активності  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФази еритроцитів у хворих з миготливою арит-

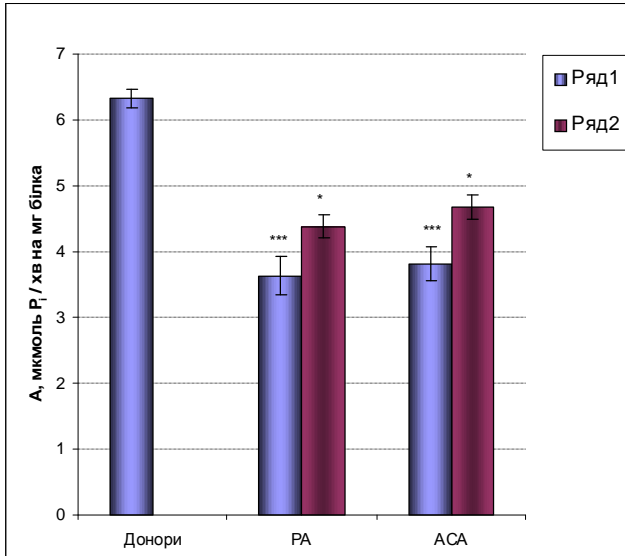


Рис. 1. Оуабайнчутлива Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФаза активність сапонін-перфорованих лімфоцитів периферичної крові донорів та хворих на РА та АСА. Визначення на момент госпіталізації у стаціонар (ряд 1) та після проведеного лікування (ряд 2), мкмоль Р<sub>i</sub>/хв·мг білка.

Примітки: 1. У ряді 1 \*\*\* P<0,001 стосовно величин у лімфоцитах в осіб групи порівняння (практично здорові донори);  
2. У ряді 2 \* P<0,05 стосовно величин у ряді 1 (до лікування);  
3. РА – хворі на ревматоїдний артрит (n = 22);  
4. АСА – хворі на анкілозний спондилоартрит (n = 17).

мією, шлуночковою і надшлуночковою екстрасистолею [31], гіпертонією [21]. Показано, що має місце зниження ензиматичної активності Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФази клітин печінки і головного мозку у хворих за тривалої дії етанолу [5]. Встановлено зростання рівня ензиматичної активності Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФази сперматозоїдів при патоспермії [13].

Виявлено значні зміни функціональної активності Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФази лімфоцитів у пацієнтів з маніакально депресивним психозом [33], підвищення рівня АТФазної активності лімфоцитів встановлено у хворих на онкологічні захворювання [35, 38]. Так, показано зниження активності базальної АТФази мембран лімфоцитів при лімфомі Ходжкіна [29].

Зниження активності оуабайнчутливої Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФази може вказує на те, що має місце порушення іонного гомеостазу імункомпетентних клітин при ревматичній патології. Зміни Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФазної активності лімфоцитів свідчать про зміни функціональної активності імункомпетентних клітин, які можуть бути зумовлені певними впливами на мембрану і відповідно мембранозв'язувальний ензим зі сторони інших патологічних змін і процесів у цих клітинах (перекисне окиснення ліпідів біомембрани), а також може опосередковуватись через інші регуляторні механізми клітини (іони Ca<sup>2+</sup>, NO). Ці результати узгоджують з даними, отриманими дослідниками раніше [27].

Оуабайнчутливу Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФазну активність сапонін-перфорованих лімфоцитів периферичної крові хворих на РЗ визначали повторно після проведення лікування у стаціонарі. Спостерігають зростання ензиматичної активності Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФази лімфоцитів периферичної крові хворих на РЗ (рис. 2). Так, зна-

чення Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФази у хворих на РА після проведеного стаціонарного лікування становить (4,37±0,17) мкмоль Р<sub>i</sub>/хв·мг білка; у хворих на АСА значення Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФазої активності складає (4,67±0,18) мкмоль Р<sub>i</sub>/хв·мг білка. Наближення значень гідролазної активності Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФази лімфоцитів периферичної крові хворих на РЗ до контрольних є результатом впливу нестероїдних протизапальних препаратів на різні патогенетичні ланки захворювання. Таким чином, можна припустити, що зростання ензиматичної активності Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФази і наближення її значень до контрольних свідчить про незначне відновлення у функціонуванні в імункомпетентних клітинах після проведеного лікування хворих у стаціонарі.

Поділ хворих на РЗ за віком здійснено відповідно до рекомендацій ВООЗ. Усіх пацієнтів поділили на 3 групи: молодий вік – до 35 років (n = 18), середній – від 35 до 45 років (n = 7), зрілий – старше 45 років (n = 14). Виявлено, що зниження ензиматичної активності оуабайнчутливої Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФази сапонін-перфорованих лімфоцитів периферичної крові найбільше проявляється у хворих віком до 35 років. В інших досліджуваних групах зниження рівня АТФазної активності має дещо менш виражений характер, що може свідчити про зменшення пулу АТФази, а також зниження імунологічної реактивності організму з віком.

Відомо [44], що ензиматична активність Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФази лімфоцитів з віком знижується. Це зумовлено тим, що з віком відбувається зменшення функціонального резерву (пулу) Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФази, про що свідчить зниження приросту Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФази при стимуляції адреналіном у хворих похилого віку порівняно з молодими. Разом з тим, піку свого розвитку імунна система досягає в період статевого дозрівання, коли

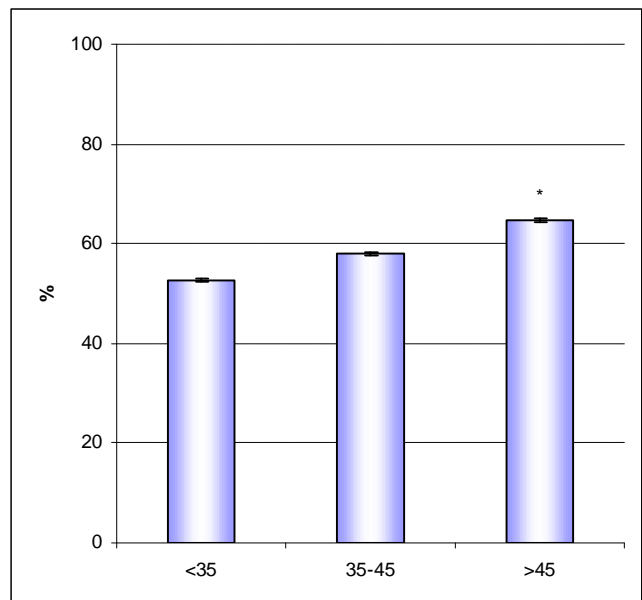


Рис. 2. Відсоток відхилення оуабайнчутливої Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФазної активності сапонін-перфорованих лімфоцитів периферичної крові у хворих на РЗ різних вікових груп (n = 39) на момент госпіталізації у стаціонар, % стосовно практично здорових донорів (n = 15).

Примітки: 1. P<0,05 стосовно середньої величини активності Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФази лімфоцитів хворих на РА і АСА всіх вікових груп;  
2. Зміни між групами не достовірні.

організм людини повністю сформований, а з віком діяльність імунної системи поступово знижується, наперед відбувається зменшення клітинного імунітету. Унаслідок вікової інволюції тимуса страждає вся система Т-лімфоцитів: зменшується кількість зрілих Т-лімфоцитів, зокрема Т-хелперів у крові, що зумовлює послаблення клітинної та гуморальної імунної відповіді (зменшується кількість IgG і IgA). Знижується також фагоцитарна активність. З іншого боку, в похилому віці підвищується рівень гаммаглобуліну, тобто організм виробляє антитіла до власних клітин. Тому з віком збільшується ризик виникнення аутоімунних захворювань. Отже, на наступному етапі досліджень ми спробували визначити величину зміни  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазної гідролазної ензиматичної активності лімфоцитів периферичної крові у хворих на РЗ залежно від віку хворих.

**ВИСНОВКИ** Виявлено достовірне зниження оубаїнчутливої  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазної активності у лімфоцитах периферичної крові хворих на РА та АСА у приблизно 1,7 раза порівняно з практично здоровими донорами. Показано динаміку змін АТФгідролазної активності  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФази лімфоцитів після проведеного лікування у стаціонарі. Спостерігають зростання активності ензиму і наближення його значень до контрольних. Встановлено, що зниження оубаїнчутливої  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазної активності лімфоцитів периферичної крові хворих на РЗ найбільше проявляються у пацієнтів віком до 35 років.

#### СПИСОК ЛТЕРАТУРИ

- Гжегоцький М. Р. Система крові. Фізіологічні та клінічні основи / М. Р. Гжегоцький, О. С. Заячківська // Львів : Світ, 2001. – С. 173.
- Головач І. Ю. Анкілозуючий спондилоартрит (хвороба Бехтерева) / І. Ю. Головач // Лікування та діагностика. – 2003. – № 3. – С. 42–53.
- Гомоляко І. В. Ультраструктурна характеристика нейтрофілних гранулоцитів крові у хворих на хронічний холецистит / І. В. Гомоляко, К. П. Тумасова // Вісник морфології. – 1999. – № 5 (1). – С. 6–8.
- Горяев Ю. А. К вопросу о ранней диагностике анкилозирующего спондилоартрита / Ю. А. Горяев, Н. М. Павлова // Сибирский медицинский журнал. – 2000. – № 2. – С. 49–52.
- Дереча Л. М. Стан біологічних мембран та вміст макро- і мікроелементів в організмі тварин і людини при дії етанолу: автореф. на здобуття наук. ступеня канд. біол. наук: спец. 14.01.32 “Медична біохімія”. Харківський держ. мед. універс. / Л. М. Дереча. – Харків, 2006. – 21 с.
- Кімакович О. В. Дія кватеру та пірензепіну на активність транспортних АТФаз лімфоцитів периферичної крові / О. В. Кімакович, Н. О. Підковка, З. Д. Воробець // Практична медицина. – 2004. – Т. 10, № 2. – С. 86–89.
- Коваленко В. М. Хвороби системи кровообігу: динаміка та аналіз (аналітично-статистичний посібник) / В. М. Коваленко, В. М. Корнацький // Київ: МПП “Лино”, 2008. – С. 111.
- Коваленко В. Н. Сучасний стан ревматологічної служби в Україні / В. Н. Коваленко, Н. М. Шуба, В. М. Корнацький // Український ревматологічний журнал. – 2001. – № 3–4. – С. 5–6.
- Кравцов А. В. Механизмы регуляции векторных ферментов биомембран / А. В. Кравцов, И. Р. Алексеенко: – К.: Наук. думка, 1990. – С. 176.
- Кузьмина Н. Н. Ювенильный ревматоидный артрит: терминологические и классификационные аспекты / Н. Н. Кузьмина, А. В. Шайков // Журнал научно-практич. ревматол. – 2000. – № 1. – С. 35–42.
- Луговський С. П. Зміни активності ферментного спектра лімфоцитів периферичної крові при свинцевій інтоксикації (цитохімічне дослідження) / С. П. Луговський // Лабораторна діагностика. – 2002. – № 2. – С. 29–32.
- Ляпин В. П. Состояние клеточного иммунитета у борцов в зависимости от времени года / В. П. Ляпин, Н. К. Казимирко // Экспериментальная і клінічна медицина. – 2004. – № 4. – С. 80–82.
- Максим'юк Г. В. Активність  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  і  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ -АТФаз та вміст  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$  і  $\text{Ca}^{2+}$  у спермі чоловіків при нормо- і олігоспермії / Г. В. Максим'юк, З. Д. Воробець, В. М. Беседін // Вісник. Київ. нац. ун-ту ім. Т. Шевченка. – Сер. біологія. – 2001. – Вип. 34. – С. 8–10.
- Максим'юк Г. В. Особливості транспорту іонів  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$  у чоловічій спермі високої і низької якості / Г. В. Максим'юк, М. І. Бойко, Д. З. Воробець // Практична медицина. – 2003. – Т. 9, № 4. – С. 86–89.
- Масик О. М. Анкілозивний спондилоартрит (хвороба Бехтерева) / О. М. Масик, М. І. Швед, Н. І. Козій // Тернопіль: ТДМУ, 2007. – 308 с.
- Мельников А. А. Гемостаз, липидный обмен и реологические свойства крови у спортсменов / А. А. Мельников, А. Д. Викулов, С. В. Багракова // Гематология и трансфузиология. – 2002. – № 6. – С. 39–42.
- Мороз О. М. Про доцільність дослідження властивостей еритроцитних іонотранспортуючих систем у психіатрії / О. М. Мороз, І. Й. Влох: Матеріали VIII Конгресу світової федерації українських лікарських товариств. – Львів–Трускавець, 2000. – С. 285.
- Мустафина Ж. Г. Интегральные гематологические показатели в оценке иммунологической реактивности организма у больных с офтальмопатологией / Ж. Г. Мустафина, Ю. С. Краморенко, В. Ю. Кобцева // Клини. лаб. диагностика. – 1999. – № 5. – С. 47–49.
- Насонова В. А. Перспективы развития ревматологии в XXI веке / В. А. Насонова // Тер. арх. – 2008. – № 80 (5). – С. 5–8.
- Павлова Н. М. Факторы, ведущие к инвалидизации больных анкилозирующим спондилоартритом / Н. М. Павлова, Ю. А. Горяев // Сиб. мед. жур. – 2000. – № 3 – С. 60–63.
- Павловська Т. Л. Профілактика прееклампсії та перинатальної патології у вагітних з гіпертонічною хворобою: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук. / Т. Л. Павловська. – Ін-т педіатрії, акушерства та гінекології АМН України. – К., 2006. – 19 с.
- Підковка Н. О. Дослідження деяких властивостей АТФаз у лімфоцитах крові людини / Н. О. Підковка, З. Д. Воробець, А. Б. Зіменковський // Експерим. та клін. фізіологія і біохімія. – 2002. – Т. 7, № 1. – С. 38–41.
- Порівняльне дослідження впливу каліксаренів на  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазну активність в плазматичній мембрані скоротливих та рухливих клітин / Т. О. Векліч, Н. С. Кочешкова, Р. В. Родік [та ін.] // Український біохімічний журнал. – 2007. – Т. 79, № 3. – С. 20–29.
- Ревматичні хвороби в Україні: сучасний стан проблеми і надання медичної допомоги та шляхи покращення / В. М. Коваленко, В. М. Корнацький, Н. М. Шуба [та ін.] // – Київ, 2002. – 42 с.
- Рязанцева Н. В. Структурные нарушения и изменения активности  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазы в мембране эритроцитов у пациентов с невротическими расстройствами / Н. В. Рязанцева, В. В. Новицкий // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. – 2002. – Т. 134, № 7. – С. 85–88.
- Свінціцький А. С. Анкілозивний спондилоартрит: актуальні питання діагностики та лікування / А. С. Свінціцький // Здоров'я України. – 2008. – № 5 (1). – С. 75–79.
- Связь между гистохимическими показателями и ревматоидным фактором у больных ревматоидным артритом / Б. В. Заводовский, О. В. Быкова, А. В. Рвачев [и др.] // Юбилейная конференция, посвященная 15-летию НИИ клиничес-

кой и экспериментальной ревматологии РАМН. Россия. Волгоград, 16-17 мая 2000 г. – С. 75–76.

28. Федорова М. З. Метод комплексного исследования геометрии, площади поверхности, резервных возможностей мембраны и осморегуляции лейкоцитов крови / М. З. Федорова, В. Н. Левин // Клин. лаб. диагностика. – 1997. – № 11. – С. 44–46.

29. Характер липид-белковых взаимоотношений в мембранах лимфоцитов при лимфоме Ходжкина / П. А. Казарян, С. С. Дагбашян, А. А. Пепанян [и др.] // Онкогематология. – 2008. – Т. 10, № 3.

30. Шкаволяк А. В. Дослідження Na-транспортуючих систем в діагностиці іонних мембранопатій (огляд) / А. В. Шкаволяк, Н. М. Гринчишин // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2000. – № 4. – С. 63–66.

31. Шумова Н. В. Na-K-АТФаза и калий-натриевый обмен у больных хронической ишемической болезнью сердца с нарушениями сердечного ритма / Н. В. Шумова // Медицина сегодня и завтра. – 2001. – № 1. – С. 39–41.

32. Ankylosing spondylitis: an overview / J. Sieper, J. Braun, M. Rudwaleit [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2002. – Vol. 61 (Suppl III). – P. 8–18.

33. Altered in vitro adaptive responses of lymphocyte Na<sup>+</sup> K<sup>+</sup>-ATPase in patients with manic depressive psychosis / J. Wood, C. E. Smith, E. E. Clarke [et al.] // Journal of Affective Disorders. – 1991. – Vol. 21, Issue 3. – P. 199–206.

34. Boyum A. Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human blood / A. Boyum // Scand. J. Clin. Lab. Invest. – 1968. – Vol. 21 (Suppl. 97). – P. 77–79.

35. Ellegaard J. ATP-ase activity of lymphocytes from normal individuals and patients with cancer / J. Ellegaard, N. Dimitrov // Cancer Journal for Clinicians. – 2006. – Vol. 30 Issue 4. – P. 881–884.

36. Functionally Separate Intracellular Ca<sup>2+</sup> Stores in Smooth Muscle / E. R. M. Flynn, K. N. Bradley, T. C. Muir [et al.] // J. Biol. Chemistry. – 2001. – Vol. 276, № 39. – P. 36411–36418.

37. Gabriel S. E. The epidemiology of rheumatoid arthritis / S. E. Gabriel // Rheum. Dis. Clin. North. Am. – 2001. – Vol. 27. – P. 269–581.

38. Increased Lymphocyte ATPase Activity In Patients With Carcinomas Of The Oral Cavity And Larynx / Ellegaarda J., Traunberga H., Dorffa B. [et al.] // Acta Oto-Laryngologica. – 1975. – V. 80, Issue 1. – P. 459–464.

39. Lichtmant A. H. Calcium transport and calcium-ATPase activity in human lymphocyte plasma membrane vesicles / A. H. Lichtmant, G. B. Segelg, M. A. Lichtman // The journal of biological chemistry. – 1981. – Vol. 256. – P. 6148–6154.

40. Mishell B. B. Selected Methods in Cellular Immunology / B. B. Mishell, S. M. Shiigi // San Francisco: W. H. Freeman and Company. – 1980. – P. 486.

41. Protein measurement with the Folin phenolreagent / O. H. Lowry, N. J. Rosebrough, A. L. Farr [et al.] // J. Biol. Chem. – 1951. – Vol. 193. – P. 265–275.

42. Rathbun W. Estimation of enzymically produced orthophosphate in the presence of cysteine and adenosine triphosphate / W. Rathbun, V. Betlach // Anal. Biochem. – 1969. – Vol. 28. – P. 436–447.

43. The clinical features of rheumatoid arthritis / W. Grassi, R. De Angelis, G. Lamanna [et al.] // Eur. J. Radiol. – 1998. – Vol. I. – P. 18–24.

44. Witkowski J. M. Decrease of lymphocyte Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> ATPase activity in aged people / M. Witkowski, A. Mysliwskia, J. Mysliwskaa // Mechanisms of Ageing and Development. – 1985. – Vol. 33, Issue 1. – P. 11–17.

Отримано 15.02.12