

Дегтяренко Т.В., Чаланова Р.И.

ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СТРЕСС - ИММУНОРЕАКТИВНОСТИ ПРИ ОЖОГОВОМ ПРОЦЕССЕ КАК ДЕТЕРМИНАНТЫ АДАПТИВНЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ОРГАНИЗМА

Резюме. Предложена критериальная оценка характера клинического течения ожогового процесса по индексу индивидуальной стресс - иммунореактивности (ИИСИР), который выявляет соотношение показателей рецепции "активных" Т - лимфоцитов к адреналину и к оксibuтирату натрия (нейромедиаторам возбуждающего и тормозящего действия) и отражает состояние адаптивных механизмов иммунного гомеостаза. Осложненный характер клинического течения ожоговой болезни глаз выявлялся при значении ИИСИР $\leq 0,9$, а при значении вышеупомянутого индекса более $>0,9$ наблюдалось неосложненное течение ожогового процесса (представлена доказательная база по X - критерию сопряженности Пирсона и скоринговой шкале).

Ключевые слова: индекс индивидуальной стресс - иммунореактивности, клиническое течение ожогового процесса.

Degtyarenko TV, Chalanova R.I.

INDIVIDUAL STRESS - IMMUNOREACTIVITY IN BURN PROCESS AS A DETERMINANT OF ADAPTIVE CAPACITY OF THE ORGANISM

Summary. It is suggested a criterion assessment of the nature of the clinical course of burn process personal stress index - immunoreactivity (IISIR) which reveals the ratio of the reception of "active" T - lymphocytes to adrenaline and sodium hydroxybutyrate (excitatory and inhibitory neurotransmitters acting) and reflects the state of the adaptive immune mechanisms homeostasis. The complicated nature of the clinical course of burn eye disease was detected at a value IISIR $\leq 0,9$, and a value of more than the above index $>0,9$ was observed for uncomplicated burn process (represented by the evidence base for X - Pearson criterion conjugation and scoring scale).

Key words: personal stress index - immunoreactivity clinical course of burn process.

Стаття надійшла до редакції 26.03.2014 р.

Дегтяренко Тетяна Володимирівна - д. мед. наук, професор, академік АН ВО України, Зав. кафедрою спеціальної педагогіки та психології ПНПУ імені К.Д. Ушинського; +38 063 564-84-31; matanya@ukr.net

Чаланова Раїса Іванівна - д. мед. н., ст. наук. співробітник ДЗ Інституту очних хвороб та тканинної терапії імені В.П. Філатова; matanya@ukr.net

© Запорожченко М.Б.

УДК: 618.114-006.363.03-092:546.47

Запорожченко М.Б.

Одеський національний медичний університет, кафедра акушерства та гінекології № 1 (Валіховський пров., 2, м. Одеса, Україна, 65023)

РОЛЬ МІКРОЕЛЕМЕНТА ЦИНКУ В ПАТОГЕНЕЗІ ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ У ЖІНОК З ПОЛІМОРФНИМИ АЛЕЛЯМИ ГЕНА КОЛАГЕНУ 2-ГО ТИПА АЛЬФА 1 (COL2A1 6846C/A)

Резюме. Обстежено 300 жінок репродуктивного віку. Проводили кількісне визначення вмісту цинку в суцільній та менструальній крові, визначення алелей гена колагену 2-го типу альфа 1 COL2A1. Поліморфні варіанти алелі гена колагену 2-го типу альфа 1 (COL2A1 6846C/A), як гомозиготні так і гетерозиготні по алелі А, у середньому виявлено у 93,0 %, з величиною співвідношення шансів розвитку лейоміоми матки (oddsratio, OR) 2,5 (CI - 0,53 - 2,69; P=0,95). Вміст Zn у суцільній крові при лейоміомі матки був у 1,5 рази меншим ($p < 0,05$) по відношенню до контрольної групи. У менструальній крові жінок з лейоміомою матки вміст Zn був більшим у 1,5 рази по відношенню до вмісту у суцільній крові ($p < 0,05$) та у 1,4 рази вищим у порівнянні з рівнем цинку у менструальній крові жінок контрольної групи. Одержані дані підтверджують існування суттєвого зв'язку поліморфізму гена COL2A1 6846C/A по А/А і С/А алелям з ризиком розвитку лейоміоми матки, як результат порушення процесів колагенотворення по типу ознак недиференційованої дисплазії сполучної тканини у вигляді міоматозних вузлів. Вміст цинку в суцільній та менструальній крові у жінок з простою лейоміомою і лейоміомою проліферативного типу свідчить про його прогностичну значимість, як ланцюга процесу апоптозу і проліферації.

Ключові слова: лейоміома матки, цинк, ген COL2A1.

Вступ

В останні десятиріччя опубліковано значна кількість наукових робіт, присвячених вивченню міоми (лейоміоми) матки. Тема доброякісних пухлинних утворень матки залишається надзвичайно актуальною як в суто науковій, так і практичній медицині. Останнє знаходить пояснення в рості частоти виявлення цієї патології у пацієнток різних вікових груп. На особливу увагу заслуговує

ця проблема у жінок репродуктивного та менш молодшого віку. Наявність пухлинних процесів матки супроводжуються порушеннями менструального циклу, матковими кровотечами, больовими синдромами є причиною ускладненого перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду, перинатальної патології та цілого ряду екстрагенітальної патології [Косей, 2009; Ибрагимова и

др., 2011]. Останніми роками в літературі розглядається ряд нових концепцій етіологічних чинників виникнення та патогенетичних механізмів прогресування росту лейоміоми матки. Одним із них є дослідження ролі цинку, генетичних факторів сполучної тканини [Буянова та ін., 2008; Міщенко та ін., 2009].

Колаген 2 типу альфа 1 (COL2A1) - найбільш розповсюджений білок матрикса сполучної тканини (25-90 %). Він надає механічну міцність і виконує морфогенетичну функцію, впливає на ріст, міграцію і диференціювання клітин, визначає їх секреторну і синтетичну активність. В нормі при формуванні колагенового волокна відбувається з'єднання 2 ланцюгів проколагена α^1 і одного ланцюга проколагена α^2 в спіральний гетеротриммер. При порушенні нормального співвідношення α^1 і α^2 ланцюгів (2:1) структура колагенового волокна порушується. Звичайні гетеротриммери перетворюються на гомотриммери - молекули колагена, що містять три ланцюга проколагена α^1 . Цей процес супроводжується порушенням метаболізму сполучної тканини. Колаген 2 типу кодується геном COL2A1 6846C/A, який розміщений на довгому плечі хромосоми 17 (17g12.31-g22.05) і для якого характерні генотипи C/C, C/A, A/A. Промоторна область гена COL2A1, що містить неповноцінний A алель, має в 1,8 рази більшу спорідненість (афінність) до зв'язування транскрипційного фактора Sp1 по відношенню до нормального C алеля. Результатом наявності A-алелей є підвищена експресія гена COL2A1 і синтез надлишкового числа ланцюгів проколагена α^1 [Кадурина, 2000; Zeichen et al., 2000].

Виходячи з вище сказаного, метою нашої роботи є дослідження ролі мікроелемента цинку і молекулярно - генетичних особливостей в патогенезі лейоміоми матки у жінок з поліморфними алелями гена колагену 2-го типу (COL2A1 6846C/A).

Матеріали та методи

Обстежено 300 жінок репродуктивного віку, які були розподілені на групи: група А контрольна - 30 практично здорових жінок, Б-1 - 135 жінок з простою лейоміомою, Б-2 - 135 жінок з проліферуючою лейоміомою.

Проводили кількісне визначення вмісту цинку в сугільній крові та менструальній крові на атомно-абсорбційному спектрофотометрі "Сатурн-3" в полум'ї ацетилен-повітря і "AAS-3" при наявності електротермічного атомізатора "Графіт-3" з використанням калібровочних розчинів, розроблених в ФХІ АН України ім. А. В. Богацького.

Визначення алелей генів колагену 2-го типу альфа 1 (COL2A1 6846C/A) проводили методом ПЛР на дослідженні підготовлених препаратів ДНК з венозної крові вагітних. Кількість виділених препаратів ДНК оцінювали методом електорофорезу в агарозному гелі (система відеодокументації Imago) і спектрофотометрично (спектрофотометр MicroWave-X, Biotech). Реакцію ампліфікації проводили у об'ємі 20 мкл з відповідними прай-

мерами на ампліфікаторі PRIMUS (MWG-biotech, Germany). За допомогою градієнтного блоку для полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) (Icycler, Bio - Rad) визначали наявність та вид досліджуваних генотипів.

Для гена COL2A1 визначали частоту генотипів C/C, C/A, A/A. Крім частоти поліморфізму, визначали величину співвідношення шансів (odds ratio, OR) - показник, який показує, у скільки разів можливість розвитку лейоміоми матки у досліджуваних групах вагітних відрізняється від такої у групі здорових пацієнтів. Довірчий інтервал CI - 0,53 - 2,69; P=0,95. У межах довірчого інтервалу - шанс позитивний.

Формула для визначення OR: вид $OR = (A/B) : (C/D)$, де А - % або абсолютне число носіїв нормальних алелів досліджуваних генів, В - % або абсолютне число носіїв мутантних алелів досліджуваних генів у контрольній групі. С - % або абсолютне число носіїв мутантних алелів досліджуваних генів, D - % або абсолютне число носіїв нормальних алелів досліджуваних генів у групі спостереження.

Результати. Обговорення

Результати визначення частоти поліморфізму гена колагену 2-го типу альфа 1 (COL2A1 6846C/A) представлені в таблиці 1.

При дослідженні частоти поліморфізму гена COL2A1 6846C/A встановлено, що у групі А частота нормальних гомозиготних генотипів C/C становить 21 (70,0%). Гомозиготні поліморфні генотипи A/A у контрольній групі визначені у 1 (3,3%), гетерозиготні C/A - у 8 (26,7%). Показники у контрольній групі не виходили за межі популяційних даних для європеїдної раси.

У групі Б-1 частота поліморфного гомозиготного генотипу (C/C) складає 9 (6,7%) випадків, гомозиготного генотипу (A/A) - 78(57,8%) (різниця з контрольною групою достовірна (p<0,01)), гетерозиготного генотипу (C/A) - 48 (35,6%) відповідно.

У групі Б-2 частота гомозиготного генотипу (C/C) складає 10 (7,4%) випадків, гомозиготних генотипів A/A - 83 (61,5%) (різниця з контрольною групою достовірна - p<0,01), гетерозиготних C/A - 42 (31,1%).

Поліморфні варіанти алелі гена колагену 2-го типу COL2A1 (COL2A1 6846C/A, як гомозиготні так і гетерозиготні по алелі А, у середньому виявлено у 126 (93,3%)

Таблиця 1. Результати визначення частоти поліморфізму досліджуваних генів.

Генотипи	Групи					
	А, n-30		Б-1, n-135		Б-2, n-135	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Поліморфізм гена COL2A1 6846C/A						
C/C	21	70,0	9	6,7*	10	7,4
A/A	1	3,3	78	57,8*	83	61,5*
C/A	8	26,7	48	35,6	42	31,1

Примітка. * - p<0,01 по відношенню до контрольної групи.

Таблиця 2. Вміст Zn (мкмоль/л) в крові обстежених жінок.

Кров	Групи		
	А, n-30	Б-1, n-135	Б-2, n-135
Суцільна	132,6±0,34	92,1±0,32#	90,2±0,35#
Менструальна	95,6±0,4*	133,1±0,36#*	133,5±0,34#*

Примітки: # - $p < 0,05$ по відношенню до контрольної групи, * - $p < 0,05$ по відношенню до вмісту в суцільній крові.

у жінок групи Б-1 та у 125 (92,6%) групи Б-2.

Величина співвідношення шансів розвитку лейоміоми матки (odds ratio, OR) у групі Б-1 склала 2,5, в групі Б-2 - 2,6 і знаходились у межах довірчого інтервалу (CI - 0,53 - 2,69; $p=0,95$).

Вище наведене в певній мірі пояснює ризик виникнення лейоміоми у обстежуваного контингенту на генетичному рівні. Механізм перетворення нормальної клітини в пухлинну розглядають як результат двох взаємопов'язаних процесів: змін в генетичному апараті клітини та генетично обумовлених біохімічних і фізіологічних змін в системі регуляції і диференціації клітини.

Визначення вмісту Zn в біологічних тканинах і рідинах організму жінки має практичне значення з позицій вивчення ланцюгів патогенетичного кола розвитку лейоміоми матки. З погляду на це, нами досліджено вміст цинку в суцільній та менструальній крові жінок досліджуваних груп (табл. 2).

У суцільній крові жінок контрольної групи А вміст Zn узгоджується з регіональними показниками норми і був вірогідно вищим ($p < 0,05$) порівняно з показниками у групах Б-1, Б-2. Концентрація цинку у менструальній крові жінок контрольної групи по відношенню до вмісту у суцільній крові була достовірно меншою у 1,4 рази ($p < 0,05$).

Вміст Zn у групах Б-1 і Б-2 свідчив про вірогідно низькі рівні ($p < 0,05$) по відношенню до контрольної групи (у 1,4 та 1,5 разів), що розцінювалось як прояв дисмікроелементозу.

У той же час, у менструальній крові жінок груп Б-1 і Б-2 вміст цинку збільшувався у 1,4 та 1,5 разів по відношенню до вмісту у суцільній крові ($p < 0,05$), що можна пояснити накопиченням його в міометрії при наявності

лейоміоми матки. При цьому, у разі проліферуючої лейоміоми ознаки накопичення були більш виразними. У порівнянні з контрольною групою А вміст цинку у менструальній крові при лейоміомі матки був більшим у 1,4 рази.

Вище зазначене підкреслює біохімічну індивідуальність організму, яку можливо використати при обґрунтуванні патогенетичного механізму розвитку лейоміоми матки з точки зору дослідження метаболічних процесів в організмі, які перебігають за участі макро-, мікроелементів. Цинк являється важливим кофактором онкобілків та ангиогенезу пухлини, яка росте, та фактором міжклітинної взаємодії, експансії і супресії пухлинного росту. Окрім цього, цинк контролює експресію генів в процесі реплікації і диференціювання клітин клітинного циклу, приймає участь в формуванні сигнальних шляхів і чутливості до рецепторів стероїдних гормонів. генетичній експресії факторів росту і рецепторів.

Проте, надходження цинку в клітину в концентрації, що перевищують фізіологічні (понад 200 мг/л), сприяють посиленню росту пухлин і канцерогенезу, а в концентраціях нижче 7 мг/л подавляє канцерогенез і ріст пухлин. Отже, фізіологічно оптимальні рівні цинку в клітині і позаклітинному просторі забезпечують стабілізацію геному і гальмують канцерогенну, мутагенну дію органічних і неорганічних генотоксичних речовин.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Одержані дані підтверджують існування суттєвого зв'язку поліморфізму гена COL2A1 6846C/A по А/А і С/А алелям з ризиком розвитку лейоміоми матки як результат порушення процесів колагеноутворення у вигляді недиференційованої дисплазії сполучної тканини у вигляді міоматозних вузлів.

2. Вміст цинку в суцільній та менструальній крові жінок з простою лейоміомою і лейоміомою проліферативного типу свідчить про його прогностичну значимість, як ланцюга процесу апоптозу і проліферації.

Перспективою подальших розробок буде поглиблене вивчення патогенетичних механізмів виникнення лейоміоми матки при порушеннях у системі гемостазу.

Список літератури

Буянова С. Н. Современные представления об этиологии, патогенезе и морфогенезе миомы матки / С. Н. Буянова, М.В. Мгелишвили, С. А. Петракова // Российский вестник акушера - гинеколога. - 2008. - Т. 8, № 6. - С. 45 - 51.

Ибрагимова Д. М. Спорные вопросы патогенеза миомы матки и лечения больных с этим заболеванием / Д. М. Ибрагимова, Ю. Э. Доброхотова // Рос. вестн. акушера - гинеколога. - 2011. - № 2. - С. 37 - 43.

Кадурина Т. И. Наследственные коллагенопатии (клиника, диагностика, лечение и диспансеризация) / Кадурина Т. И. - СПб. : "Невский диалект", 2000. - 321 с.

Косей Н. В. Лейомиома матки (клініка, патогенез, діагностика та лікування) : автореф. дис. д-ра мед. наук : спец. 14.01.01 / Н. В. Косей. - К., 2009. - 36 с.

Мищенко В. П. Вміст мікро-, макроелементів в тканинах плацент матерів, що мали дітей з природженими вадами розвитку / В. П. Мищенко, І. В. Руденко // Зб. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. - К. : "Інтермед", 2009. - С. 403 - 404.

Expression of type VI collagen in arthrofibrosis. An immunohistochemical study / J. Zeichen, M. van Griensven, P. Lobenhoffer [et al.] // Il Unfallchirurg. - 2000. - Vol. 103. - P. 640 - 644.

Запорожченко М.Б.

РОЛЬ МИКРОЕЛЕМЕНТА ЦИНКА В ПАТОГЕНЕЗЕ ЛЕЙОМИОМЫ МАТКИ У ЖЕНЩИН С ПОЛИМОРФНЫМИ АЛЛЕЛЯМИ ГЕНА КОЛАГЕНА 2-ГО ТИПА АЛЬФА 1 (COL2A1 6846C/A)

Резюме. Обследовано 300 женщин репродуктивного возраста. Проводили количественное определение содержания

цинка в цельной и менструальной крови, определение аллелей гена коллагена 2-го типа альфа 1 COL2A1. Полиморфные варианты аллели гена коллагена 2-го типа альфа 1 (COL2A1 6846C/A), как гомозиготные так и гетерозиготные по аллели A, в среднем выявлено у 93,0 %, с величиной соотношения шансов развития лейомиомы матки (odds ratio, OR) 2,5 (CI - 0,53 - 2,69; P=0,95). Содержание Zn в цельной крови при лейомиоме матки было в 1,5 раза меньше (p<0,05) по отношению к контрольной группе. У менструальной крови женщин с лейомиомой матки содержание Zn было большим в 1,5 раза по отношению к содержанию в цельной крови (p<0,05) и в 1,4 раза выше в сравнении с уровнем цинка в менструальной крови женщин контрольной группы. Полученные данные подтверждают существование существенной связи полиморфизма гена COL2A1 6846C/A по A/A и C/A аллелям с риском развития лейомиомы матки, как результата нарушения процессов коллагенообразования по типу недифференцированной дисплазии соединительной ткани в виде миоматозных узлов. Содержание цинка в цельной и менструальной крови у женщин с простой лейомиомой и лейомиомой пролиферативного типа свидетельствует о его прогностической значимости, как звена процесса апоптоза и пролиферации.

Ключевые слова: лейомиома матки, цинк, ген COL2A1.

Zaporozhchenko M. B.

ROLE MICROELEMENT OF ZINC IN PATHOGENY OF THE LEYOMYOMA UTERUS AT WOMEN WITH POLYMORPHISM ALLELES OF GENES COLLAGEN 2 TYPE ALPHA 1(COL2A1 6846C/A)

Summary. 300 women of reproductive age were surveyed. The quantitative definition of the maintenance of zinc in integral and menstrual blood, definition of alleles of a gene of collagen of 2nd type COL2A1 was made. It was revealed polymorphic variants alleles of a gene of collagen of 2nd type (COL2A1 6846C/A), both homozygous and heterozygous on alleles A, at 93,0 %, with size of an interrelation of chances development of leyomyoma a uterus (odds ratio, OR) 2,5 (CI - 0,53 - 2,69; p=0,95). Maintenance Zn in integral blood at leyomyoma of uterus was in 1,5 times less (p <0,05) in relation to control bunch. Maintenance Zn was big by 1,5 times in relation to the maintenance in integral blood (p <0,05) at menstrual blood of women with leyomyoma a uterus and by 1,4 times above in comparison with zinc level in menstrual blood of women of control bunch. The obtained data confirms existence of essential communication of polymorphism of gene COL2A1 6846C/A on A/A and C/A to alleles with risk of development leyomyoma a uterus, as result of infringement of processes collagenform on type non differential dysplasia a connective tissue in a kind myomatic knots. The zinc maintenance in integral and menstrual blood at women about idle time leyomyoma and leyomyoma of proliferativ type testifies about it prognostic the significances, as process part apoptosis and proliferatio.

Key words: leyomyoma uterus, zinc, gene COL2A1.

Стаття надійшла до редакції 31.03.2014 р.

Запорожченко Марина Борисівна - к. мед. н., докторант кафедри акушерства та гінекології №1 ОНМедУ, завідувачка гінекологічним відділенням Одеського медичного центру; +38 067 749-67-58

© Ізюмець О.І., Шевчук О.В., Лайко Л.І.

УДК: 616.711-053.31

Ізюмець О.І.¹, Шевчук О.В.², Лайко Л.І.²

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра дитячих хвороб №1¹, кафедра пропедевтики дитячих хвороб з доглядом за хворими дітьми² (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

КЛІНІКО-РЕНТГЕНОЛОГІЧНІ ПАРАЛІЛІ ПОЛОГОВИХ ПОШКОДЖЕНЬ ВЕРХНЬО-ШИЙНОГО ВІДДІЛУ ХРЕБТА У НОВОНАРОДЖЕНИХ

Резюме. Поширеність пологової травми хребта і спинного мозку в середньому складає 19,3±0,6%. Відсутність клінічної настороженості при наявності травматичних факторів ризику в акушерському анамнезі, відсутність чіткої специфічної клінічної картини в гострому періоді, а також її варіабельність заважає ранній діагностиці пологових травм хребта. Рентгенологічний метод діагностики являється пріоритетним методом візуалізації пошкоджень хребта і спинного мозку. Ротаційні підвивихи С1 - С2 призводять до порушень не лише на рівні пошкодження, а і в цілому організмі.

Ключові слова: новонароджені, пологові пошкодження хребта, діагностика.

Вступ

Пологові пошкодження шийного відділу хребта та спинного мозку є однією з самих маловивчених проблем у неонатології, які призводять до розвитку нестабільності краніо-вертебральної зони та характеризуються найчастіше хронічним динамічним підвивихом в атланта - окципітальному та атланта - аксіальному суглобах. Пологова травма хребта виникає в 2-3 рази частіше, ніж внутрішньочерепна. Частота пологових травм складає від 2 до 7 на 1000 живонароджених. Згідно з дослідженнями М.К. Михайлова [1983] та О.М. Юхнової з

співав. [1998], пологова травма шийного відділу хребта складає 85,5% серед всіх пологових травм. У 45 - 51% виявляється саме ротаційний підвивих. Пошкодження шийного відділу спинного мозку у 75% поєднується з природними пологами при проходженні пологови ми шляхами голівки дитини (особливо у першороділь).

Ротаційний підвивих першого шийного хребця - це патологічний поворот першого шийного хребця направо чи наліво. Зміщення відбувається, як правило, одночасно в декількох площинах. Найбільш розповсюджені