

- С Т А Т Т І -

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

© Весніна Л.Е., Кайдашев І.П.

УДК: 616.099-092:612.112.94.015.2:612.6+612.017.1.06

УЧАСТЬ ПЕПТИДНОГО КОМПЛЕКСУ НИРОК В ПРОЦЕСАХ ФОСФОРИЛЮВАННЯ ВНУТРІШНЬОКЛІТИННИХ БІЛКІВ ЗА ЗАЛИШКАМИ ТИРОЗИНУ

Весніна Л.Е., Кайдашев І.П.

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

Исследована возможность участия процессов фосфорилирования внутриклеточных белков по остаткам тирозина в реализации мембранопосредованного действия пептидного комплекса почек (ПКП) на лимфоциты. Определено заметное увеличение интенсивности экспрессии молекул фосфотирозина при 10-минутной инкубации лимфоцитов с пептидным комплексом почек, которое при предварительной стимуляции с помощью ФМА достигает максимального значения. Считаем, что пептидный комплекс почек может вовлекать процессы фосфорилирования мембранных белков лимфоцитов по остаткам тирозина для реализации своего мембранопосредованного влияния. Усиление интенсивности экспрессии фосфотирозина после 10-минутной инкубации подтверждает возможность влияния ПКП на начальные этапы сигнальной трансдукции, в частности, на активность ферментов с тирозинкиназной активностью. Более отдаленные по времени (120 минут), влияния ПКП на процессы фосфорилирования, вполне вероятно, могут свидетельствовать о влиянии ПКП на этапы сигнальной трансдукции, которые реализуются на уровне ферментативных каскадов, которые взаимодействуют с ядерными факторами транскрипции.

Регуляторні пептиди, які складають особливий клас біологічно активних речовин, є сигнальними молекулами та володіють широчайшим спектром регуляторних функцій, починаючи з регуляції окремих функцій спеціалізованих клітин, тканин, органів та систем, закінчуючи складними поведінковими актами. Регуляторним пептидам відводиться провідна роль в механізмах клітинних взаємодій, в координації процесів біосинтезу шляхом впливу на експресію генів [8, 13], якій завдяки сучасному методичному рівню досліджень вже визначено для окремих пептидних речовин – вілону та епіталону [1].

Результати досліджень дозволяють вважати, що для пептидів епіфізу (синтетичних та природних), як і більшості пептидних гормонів та інших зовнішніх стимулів неліпофільної природи, найбільш вірогідна реалізація регуляторної дії опосередковано універсальним для еукаріотів мембранно-внутрішньоклітинним механізмом [12]. Пептидному комплексу, отриманому із кіркової речовини нирок за оригінальним методом [10], притаманна мембранопосередкована дія, яка була визначена в експериментах з використанням ендогенних імунomodulatorів [4, 5]. Пептидний комплекс нирок (ПКН) володіє здатністю модулювати функціональний стан мембран лімфоцитів опосередковано зміною рівня експресії поверхневих антигенних

детермінант [3], та, вірогідно, впливати на окремі ланки початкових етапів сигнальної трансдукції [11].

Серед систем трансдукції зовнішньоклітинного сигналу всередину клітини найбільш дослідженою є система клітинних медіаторів, яка залучає фосфорилування білків. Практично усі механізми передавання сигналу за допомогою вторинних посередників використовують зворотне фосфорилування [7]. Фосфорилування білків є найбільш ефективним та швидким механізмом "включення" активності білків та ферментів, які відповідають за передачу та посилення (ампліфікацію) гормонального сигналу, який передається усередину клітини [19]. Центральну роль у такій трансдукції відіграють протеїнкінази, що належать до складних ферментативних каскадів, які спроможні не тільки передавати сигнали по низці послідовних ланок, але й взаємодіяти між собою на різних ключових етапах ("горизонтальна" взаємодія каскадів) [29]. Мішенями дії таких каскадів є цитоплазматичні фактори транскрипції, які контролюють певні групи генів [21]. Продукти таких генів відповідальні за зміни метаболізму та фізіологічну активність лімфоцитів.

Фосфорилування білків за залишками тирозину, яке регулюється узгодженою дією тирозинкіназ і тирозинфосфатаз [17], є ключовим регуляторним механізмом для різних фізіологічних процесів, таких, як рост,

диференціювання, регуляція клітинного циклу та функціонування елементів цитоскелету [23]. Існують дані щодо можливості впливу деяких регуляторних пептидів на процеси трансдукції сигналів за допомогою процесів фосфорилування. Так, ангіотензин II в епітеліальних клітинах продукує внутрішньоклітинні кальцієві сигнали та сигнали протеїнкінази C, здатний стимулювати JNK та активувати ERK двома шляхами [20]. Протимозин α у клітинних екстрактах стимулює фосфорилування фактора елонгації 2 [28].

Мета нашої роботи – визначити можливість участі процесів фосфорилування внутрішньоклітинних білків за залишками тирозину в реалізації мембраноопосередкованої дії пептидного комплексу нирок на лімфоцити.

Матеріали та методи

Пептидний комплекс отримували із кіркової речовини нирок за оригінальним методом [2]. За методом екстракції тканин нирок проводили органічною галогенвміщуючою кислотою у присутності іонів цинку, потім пептиди осаджували органічним розчинником, та додатково очищували шляхом гель-фільтрації. Молекулярна маса пептидів становила менше 10 кДа.

Для проведення досліджень виділяли лімфоцити з венозної крові здорових донорів (віком 20-40 років) на градієнті густини фікопл-триомбаст ($\rho=1,077 \text{ г/см}^3$) за класичною методикою Веуот [9]. Клітини двічі відмивали у фосфатно-солевому буфері (PBS) та ресуспензували у повному середовищі RPMI 1640 ("Flow Labs", UK) з додаванням 10% інактивованої телячої сироватки. Середню концентрацію клітин у суспензії доводили до $1 \times 10^6/\text{л}$.

В роботі досліджено вплив ПКН на інтактні клітини, та на попередньо оброблені форбол-12-мірістат-13-ацетатом (ФМА, "Sigma"). Інкубацію лімфоцитів з ПКН проводили протягом 3, 10, 15 та 60 хвилин (контрольні клітини-1) при 37°C [24, 25]. Клітини дослідної групи після обробки ФМА в дозі $8,1 \cdot 10^{-9} \text{ М}$ [22] такі ж проміжки часу, відмивали та інкубували з пептидним комплексом нирок в дозі 0,5 мкг/мл при 37°C. Паралельно досліджували лімфоцити, інкубовані з ФМА (контрольні клітини-2) за тих же умов.

Після інкубації клітини відмивали у PBS та фіксували у 100 мкл 4% розчину параформальдегіду. Пермеабілізацію мембран проводили 0,1% розчином сапоніну ("Sigma") на PBS 20 хвилин при кімнатній температурі. Лімфоцити двічі відмивали у PBS та маркували моноклональними анти-фосфотирозиновими антитілами, клон PT66 ("Sigma") та вторинними міченими флюоресцеїнізотіаціанатом (FITC) F(ab)₂-антитілами до імуноглобулінів M і G миші ("Caltag lab").

Аналіз проводили на проточному лазерному цитофлюориметрі EPIX LX MSL (Beckman Coulter, USA). За двома параметрами - переднє (FSC) та бокове (SSC) світлорозсіювання у вікні Dot Plot виділяли зону лімфоцитів, для яких аналізували рівень інтенсивності флюоресценції по каналу FL-1. Результати визначали у вигляді однопараметричних гістограм, які відображають розподіл клітин за інтенсивністю флюоресценції FITC.

Для проведення методики дот-блотінгу лімфоцити попередньо доводили до концентрації $5 \times 10^6/\text{мл}$ в середовищі MEM та інкубували з пептидним комплексом

нирок (0,12 мкг/мл) протягом 30; 60; 90; 120 хвилин; 6 та 24 години. Потім клітин відмивали у PBS центрифугуванням 10 хв при 400g та ресуспензували у льодяному лізуючому буфері (1% Тритон-X100; 50мМ HEPES pH 7,5; 150 мМ NaCl; 1 мМ EDTA, з додаванням на 1 мл буферу – 10 мкл 200мМ фенілметилсульфонілфториду (PMSF); 10 мкл 0,1 М Na-ортованадату; 1 мкл лейпептину; 1 мкл апротиніну; 1 мкл пепстатіну). Концентрацію клітин доводили до $0,25 \cdot 10^8/\text{мл}$. Лізис клітин проводили при 4°C 30 хв перемішуючі, центрифугували 30 хв при 1600g, для дослідження збирали супернатант.

З готового лізату краплі об'ємом 5 мкл наносили на смужки нітроцелюлози та висушували струменем холодного повітря. Для блокування залишкових ділянок зв'язування нітроцелюлозні смужки доводили у трис-солевому буфері TBS (0,05 М Трис, 0,15 М NaCl, pH 7,4) з додаванням 1% нормальної козячої сироватки проти ночі при 4°C. Відмивали смужки у TBS 5 хв. Інкубацію клітин з анти-фосфотирозиновими антитілами ("Sigma") проводили проти ночі при 4°C. Після кожної наступної інкубації смужки відмивали у відмивочному буфері TBST (TBS з додаванням 0,05% Твін-20 та 1% козячої сироватки) чотириохратно по 5 хв.

Ділянки зв'язування виявляли за допомогою екстравидін-пероксидазного методу. Для цього смужки інкубували протягом 4 годин у розчині біотинільованих антимишачих антитіл ("Sigma", 1:1000) на TBS з додаванням 1% козячої сироватки. Після відмивання проводили інкубацію 4 години у розчині екстравидін-пероксидазних антитіл ("Sigma", 1:500) на TBS з додаванням 1% козячої сироватки. Після відмивання проводили виявлення екстравидін-пероксидазних комплексів у субстратному розчині 10 хвилин (0,25 мл розчину АЕС; 4,75 мл 0,05 М ацетатного буферу, pH 5,0; 2,5 мкл 30% H₂O₂). Смужки відмивали у дистильованій воді, висушували, отримане зображення сканували.

Результати та обговорення

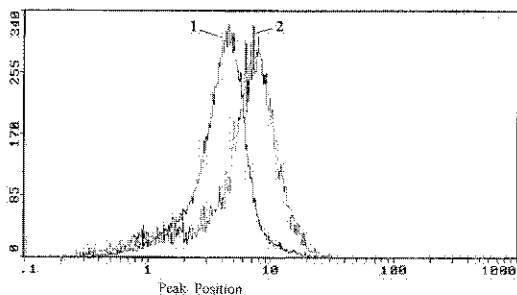
Відомо, що мембранні рецептори можуть самі володіти тирозинкіназною активністю, як, наприклад, мембранні рецептори для факторів росту, які є тирозиновими кіназами, та виконують тирозинспецифічне фосфорилування, у тому числі і рецепторне аутофосфорилування [26,27]. Також вони можуть бути тісно пов'язаними з родиною Янус-кіназ JAK [14], членами родини Scr [23], або ZAP-70 [18]. Рецептори тирозинкінази є ключовою ланкою інтеграції сигналів, які доставляються від різних зовнішніх або внутрішніх стимулів [29].

Згідно результатам наших досліджень, проведених на цитофлюориметрі, рівень експресії молекул фосфотирозину практично у всіх групах клітин був однаковим та складав приблизно 90-98%, що на наш погляд можна пояснити наявністю білків, які містять фосфотирозин як конституційно-експресованих білків на мембрані лімфоцитів.

Аналіз інтенсивності флюоресценції за допомогою гістограм показав, що протягом перших трьох хвилин початкова базальна інтенсивність експресії фосфотирозину практично не змінювалась. Стимуляція лімфоцитів за допомогою ФМА не виявила помітних змін, а інкубація лімфоцитів з ПКН та поєднання ФМА та ПКН

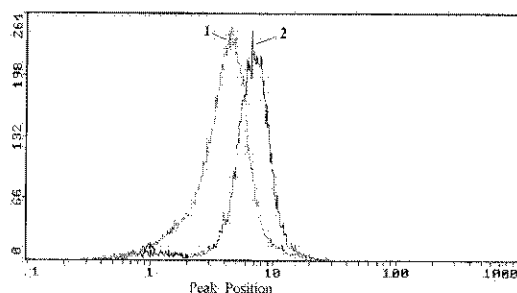
призвела до зниження інтенсивності експресії фосфотирозину в порівнянні з інтактними клітинами.

10-хвилинна інкубація з лімфоцитів з ПКН (контрольні клітини-1) характеризувалась зростанням інтенсивності експресії (гіст. 1), яка збільшувалась при попередній стимуляції ФМА до максимального рівня (гіст. 3). Контрольні клітини-2, стимульовані за допомогою ФМА, також збільшили інтенсивність експресії молекул фосфотирозину в порівнянні з інтактними клітинами (гіст. 2).



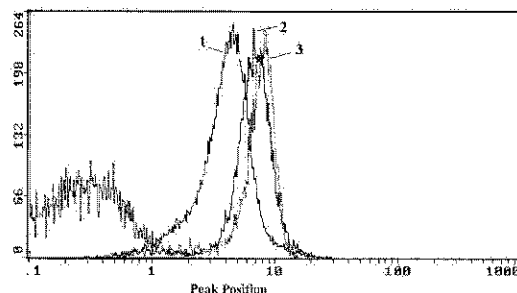
Гістограма 1.

Зміна рівня інтенсивності експресії фосфотирозину під впливом пептидного комплексу нирок в дозі 0,5 мкг/мл (інкубація 10 хв). Тут та надалі в гістограмах: По осі абсцис (FL-1) – інтенсивність зеленої флюоресценції ФІТС (вміст фосфотирозину); по осі ординат (Events) – кількість клітин з наданим рівнем флюоресценції. 1 – інтактні клітини; 2 – клітини, оброблені ПКН (0,5 мкг/мл).



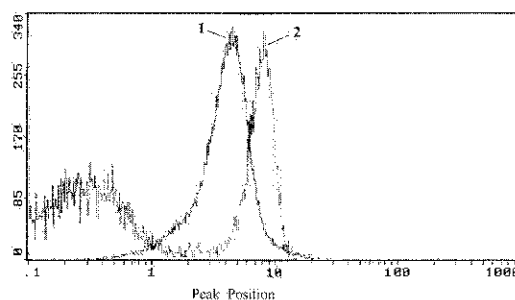
Гістограма 2.

Зміна рівня інтенсивності експресії фосфотирозину під впливом ФМА в дозі $8,1 \cdot 10^{-9}$ М (інкубація 10 хв). 1 – інтактні клітини; 2 – клітини, оброблені ФМА ($8,1 \cdot 10^{-9}$ М).



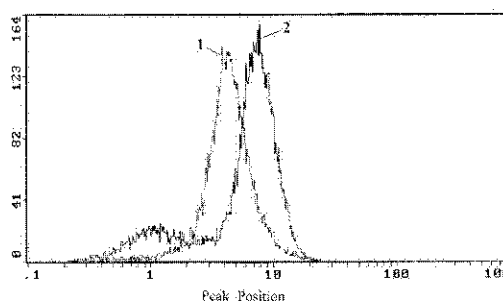
Гістограма 3.

Зміна рівня інтенсивності експресії фосфотирозину під впливом пептидного комплексу нирок (0,5 мкг/мл) при попередній обробці лімфоцитів ФМА ($8,1 \cdot 10^{-9}$ М; інкубація 10 хв). 1 – інтактні клітини; 2 – клітини, оброблені ПКН (0,5 мкг/мл) на фоні попередньої інкубації з ФМА ($8,1 \cdot 10^{-9}$ М).



Гістограма 4.

Динаміка зміни рівня інтенсивності експресії фосфотирозину під впливом ФМА та під впливом пептидного комплексу нирок (0,5 мкг/мл) при попередній обробці лімфоцитів ФМА ($8,1 \cdot 10^{-9}$ М; інкубація 10 хв). 1 – інтактні клітини; 2 – клітини, оброблені ФМА ($8,1 \cdot 10^{-9}$ М); 3 – клітини, оброблені ПКН (0,5 мкг/мл) на фоні попередньої інкубації з ФМА ($8,1 \cdot 10^{-9}$ М).



Гістограма 5.

Зміна рівня інтенсивності експресії фосфотирозину під впливом пептидного комплексу нирок (0,5 мкг/мл) при попередній обробці лімфоцитів ФМА ($8,1 \cdot 10^{-9}$ М; інкубація 15 хв). 1 – інтактні клітини; 2 – клітини, оброблені ПКН (0,5 мкг/мл) на фоні попередньої інкубації з ФМА ($8,1 \cdot 10^{-9}$ М).

15-ти хвилинна інкубація практично не вплинула на інтенсивність експресії в обох контрольних групах, але було помітним зростання експресії у клітин на фоні ПКН при попередній обробці ФМА (гіст. 5).

Таким чином, ПКН викликає помітне зростання інтенсивності експресії молекул фосфотирозину через 10 хвилин інкубації. Дія ПКН досягає максимального значення на фоні попередньої стимуляції клітин за допомогою ФМА (гіст. 4). Відомо, що додавання поліпептидних факторів росту до клітин-мішеней сприяє початку тирозин-специфічного фосфорилування білків плазматичної мембрани вже протягом перших 1-2 хвилин [15,16]. В наших попередніх дослідженнях ми використовували в більшості експериментальних серій інкубацію лімфоцитів з ПКН протягом 60 хвилин. В даному дослідженні зміни рівня інтенсивності експресії молекул фосфотирозину під впливом ПКН при інкубації протягом 60 хвилин практично не спостерігалось. Попередня стимуляція лімфоцитів ФМА незначним чином збільшувала інтенсивність експресії фосфотирозину.

Але використовуючи метод дот-блотінгу, ми отримали результат, що свідчить про можливість протікання процесів фосфорилування у лімфоцитах під впливом ПКН за більш тривалий час. В порівнянні з контролем (відсутність інкубації), найбільш інтенсивне забарвлення спостерігалось при інкубації лімфоцитів з ПКН протягом 120 хвилин, що свідчить про макси-

мальний рівень експресії внутрішньоклітинного фосфотирозину за цей час інкубації. Тривала інкубація (6 та 24 години) відзначена середньою інтенсивністю забарвлення. Дослідження клітинної лінії HPB-ALL (Т-клітинний гострий лімфобластний лейкоз) за умов культивування, показало наявність конституційно експресованих фосфорильованих білків, які коімунопреципітуються з молекулами ГКГС I класу: з молекулярною масою порядку 80-90, 35-40, 14-20 kD. Інкубація з ПКН показала фазні зміни експресії цих білків - переважно зниження експресії полос з м.м. 35-40 та 80-90 кДа після 6 годинної інкубації з пептидним комплексом нирок, та відновлення їх експресії після 12-годинної інкубації [6].

Не підлягає сумніву, що для клітини процеси фосфорильовання є і важливими, і важливими. Ми вважаємо, що пептидний комплекс нирок може залучати процеси фосфорильовання мембранних білків лімфоцитів за залишками тирозину для реалізації свого мембраноопосередкованого впливу, а посилення інтенсивності експресії фосфотирозину після 10 хвилинної інкубації підтверджує можливість впливу ПКН на початкові етапи сигнальної трансдукції, зокрема, на активність ферментів з тирозинкіназною активністю. У той же час, більш віддаленні за часом (120 хвилин) впливи ПКН на процеси фосфорильовання, цілком вірогідно, можуть свідчити про вплив ПКН на етапи сигнальної трансдукції, які реалізуються на рівні ферментативних каскадів, що взаємодіють з ядерними факторами трансскрипції. Пептидні речовини здатні впливати на експресію генів ранньої відповіді, і вже встановлено специфічний вплив пептидів епіталону та вілону на експресію генів [1].

Література

1. Анисимов С.В., Бохелер К.Р., Хавинсон В.Х., Анисимов В.Н. Изучение действия пептидов вилона и эпигалона на экспрессию генов в сердце мыши с помощью технологии на основе микрочипов //Бюл. экпер. биол. и мед. - 2002.- Т. 133, № 3.- С. 340-347.
2. А.С. 10180А. Україна. МКІ 5 А61 К37/00. Спосіб одержання біологічно активної речовини, що має регенераторну та модулюючу дію //Кайдашев І.П., Катрушов О.В. //Промислова власність.- 1996.- № 3.- С. 3.1.76-3.1.77.
3. Веснина Л.Э., Кайдашев И.П. Участие пептидного комплекса почек в регуляции экспрессии некоторых рецепторов лимфоцитов //Иммунология.- 1998.- N 4.- С. 13-16.
4. Веснина Л.Э., Кайдашев И.П. Экспрессия мембранных рецепторов лимфоцитов под влиянием пептидного комплекса почек на фоне действия иммуномодуляторов //Иммунология.- 1999.- № 6.- С. 36-39.
5. Веснина Л.Э., Кайдашев И.П. Особенности воздействия пептидного комплекса почек на экспрессию антигенных детерминант лимфоцитов, обработанных интерлейкином-2 и гидрокортизоном //Иммунология.- 2000.- № 2.- С. 17-21.
6. Кайдашев И.П., Ножинова О.А. Роль молекул МНС I класса на опухолевых Т-клетках в передаче пептидного сигнала //Иммунология та алергологія. - 2002.- № 2.- С. 22-25.
7. Катунг Б.Г. Базисная и клиническая фармакология: в 2-х т. Т. 1 /Пер. с англ. - СПб.: Бином. - Невский диалект, 1998.- 612 с.
8. Кузник Б.И., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Цитомедины: 25-летний опыт экспериментальных и клинических исследований. СПб.: Наука, 1998.- 310 с.
9. Лимфоциты. Методы. /Под ред. Дж. Клауса.- М.: Мир, 1990.- 392 с.
10. Пат. 53122А України 7 А 61К35/23. Спосіб моделювання поверхневих рецепторів лімфоцитів. - Весніна Л.Є., Кайдашев І.П. - N 2002032132; Заявл. 18.03.2002; Опубл. 15.01.2003; Бюл. № 1.
11. Регуляція активності мембрани та процесів апоптозу лімфоїдних клітин тканинними пептидами /Боброва Н.О., Весніна Л.Є., Кайдашев І.П., Квас О.В., Шликова О.А., Рябенко В.В./Під ред. І.П.Кайдашевої.- Полтава: Полімет, 2004.- 216 с.
12. Синицкая Н.С., Хавинсон В.Х. Роль пептидов в свободнорадикальном окислении и старении организма //Успехи соврем. биол. - 2002.- Т. 122, № 6.- С. 557-568.
13. Хавинсон В.Х., Кветной И.М., Ашмарин И.П. Пептидергическая регуляция гомеостаза //Успехи соврем. биологии.- 2002.- Т. 122, №2.- С. 190-203.
14. Avalos B.R. Molecular analysis of the granulocyte colony-stimulation factor receptor //Blood.- 1996.- Vol. 88.- P. 761.
15. Deuel T.F., Huang J.S. Platelet-derived growth factor. Structure, function, and roles in normal and transformed cells //J. clin. Invest. - 1984.- Vol. 74, № 3.- P. 669-676.
16. Ek B., Westermark B., Wasteson A., Heldin C.-H. Stimulation of tyrosine-specific phosphorylation by platelet-derived growth factor //Nature.- 1982.- Vol. 295.- P. 419-420.
17. Hermiston M.L., Zheng Xu, Majeti R., Weiss A. Reciprocal regulation of lymphocyte activation by tyrosine kinases and phosphatases //J. clin. Invest.- 2002.- Vol. 109, № 1.- P. 9-14.
18. Hivroz C. Everything you ever wanted to know about ZAP-70 //Med. Sci. (Paris).- 2005.- Vol. 21, № 2.- P. 150-155.
19. Karelin A.A., Demidova V.S., Globa A.G. //An ASBMB Satellite of the International Congress of Biochemistry.- Seattle: Washington, 1997.- P. 56.
20. Li X., Lee J.W., Graves L.M., Earp H.S. Angiotensin II stimulates ERK via two pathways in epithelial cells: protein kinase C suppresses a G-protein coupled receptor-EGF receptor transactivation pathway //The EMBO Journal.- 1998.- V. 17.- P. 2574-2583.
21. Nel A.E. T-cell activation through the antigen receptor. Part 1: Signaling components, signaling pathways, and signal integration at the T-cell antigen receptor synapse //Journal of Allergy and Clinical Immunology.- 2002.- Vol. 109, Is.5.- P. 758-770.
22. Nishimoto Y., Onishi Y., Sato Y., Kizaki H. Protein synthesis dependent and independent apoptosis of murine splenic T cells //Bull. Tokyo dent. Coll.- 1997.- Vol.38, No.2.- P. 133-138.
23. Palacios E.H., Weiss A. Function of the Src-family kinases, Lck and Fyn, in T-cell development and activation //Oncogene.- 2004.- V. 23, № 48.- P. 7990-8000.
24. Pedersen A.E., Bregenholt S., Skov S., Vrang M.-L., Claesson M.H. Protein tyrosine kinases p53/56^{lck} and p72^{syk} in MHC Class I-mediated signal transduction in B lymphoma cells //Exp. Cell Research.- 1998.- V.240.- P.144-150.
25. Ruhward M., Pedersen A.E., Mogens H., Claesson M.H. MHC Class I cross-talk with CD28 induces specific intracellular signalling and leads to Growth Retardation and apoptosis via a p56^{lck}-dependent mechanism //Exp. Clin. Immunogenet. - 1999.- V. 16.- P. 199-211.
26. Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases //Cell.- 2000.- Vol. 103, № 2.- P. 211-225.
27. Simon M.A. Receptor tyrosine kinases: specific outcomes from general signals //Cell.- 2000.- Vol. 103, № 1.- P. 13-15.
28. Vega F.V., Vidal A., Hellman U., Wernstedt C., Dominguez F. Prothymosin α stimulates Ca²⁺-dependent phosphorylation of elongation factor 2 in cellular extracts //J. Biol.Chem.- 1998.- V. 273, № 17.- P. 10147-10152.
29. Weiss F.U., Daub H., Ullrich A. Novel mechanisms of PTK signal generation //Curr.Opin.Gen.Develop. - 2002.- V. 7, № 1.- P. 80-86.

Summary

KIDNEYS PEPTIDE COMPLEX INVOLVEMENT IN INTRACELLULAR PROTEIN THYROSINE PHOSPHORYLATION PROCESSES

Vesnina L.E., Kaidashev I.P.

The intracellular protein tyrosine phosphorylation processes involvement possibility in kidney peptide complex (KPC) membrane-like action implementation on lymphocytes is researched. The phosphotyrosine molecules intensity expression significant increasing is defined at 10-minute lymphocytes incubation with KPC, which at PMA preliminary stimulation reaches maximum value.

We consider, that KPC can attract lymphocytes membrane protein tyrosine phosphorylation processes for its membrane-mediated influence implementation. The phosphotyrosine expression intensity intensifying after 10-minute incubation confirms KPC influence possibility on signal transduction initial stages, in particular, on enzymes activity with tyrosinkinase activity. More remote on time (120 minutes), the KPC influences on phosphorylation processes, quite probably, can testify to KPC influence on signal transduction stages, that are realized at enzymes cascades stages level, which interact with nuclear transcription factors.

Ukrainian Ministry of the Health Public Service, Ukrainian Medical Stomatological Academia,
Shevchenko Str., 23, Poltava, 36024

Матеріал надійшов до редакції 9.09.05.

© Воскресенська Л. К., Кайдашев І. П., Корнієнко В. В., Максакова О. В., Собко К. Г., Ряднова В. В.
УДК 617.713-001.4-085.31

ВПЛИВ ПОЛІПЕПТИДНОГО ПРЕПАРАТА „ВЕРМИЛАТ” НА РЕПАРАТИВНІ ВЛАСТИВОСТІ РОГОВОЇ ОБОЛОНКИ ПРИ ТРАВМАТИЧНОМУ ЇЇ ПОШКОДЖЕНІ

Воскресенська Л. К., Кайдашев І. П., Корнієнко В. В., Максакова О. В.,
Собко К. Г., Ряднова В. В.

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

Влияние полипептидного препарата «Вермилат» на репаративные свойства роговой оболочки при травматическом её повреждении.- Работа посвящена вопросам повышения эффективности лечения травматических кератитов путём обоснованного применения полипептидного препарата «Вермилат». Работа базируется на экспериментальных исследованиях. Впервые в условиях эксперимента на моделях частичной и глубокой кератомезомии, изучена эффективность полипептидного препарата «Вермилата» как корректоров метаболизма соединительной ткани с противовоспалительным, регенераторным действием. Медицинский препарат «Вермилат», получен в Украинской медицинской стоматологической академии (патент Украины № 5743) путем экстракции из ткани кольчатых червей *Eishenia foetida*, который представляет собой комплекс биологически активных пептидов, молекулярной массой 10kD. В результате экспериментальных исследований установлено, что введение вермилата в дозе 0,1 мг/мл под конъюнктиву глаза, толерантно переносится структурами глаза. В проведенных сериях эксперимента, подтверждено действие полипептидного препарата, как корректора метаболизма соединительной ткани, его положительное влияние на процессы эпителизации и межклеточного взаимодействия за счет стимуляции выработки эндогенного структурного фибронектина на фоне стабильно высокого уровня гликозаминогликанов при травматических повреждениях роговицы. В ходе эксперимента был впервые разработан и применен объективный способ оценки глубины и площади изъязвления роговицы с помощью тетрациклинового теста (№99020704). Основные результаты работы, такие, как оценка уровня тканевого фибронектина при нарушениях межклеточных взаимодействий при травматических повреждениях роговицы, внедрены в научно-исследовательскую работу. Использование тетрациклинового теста с целью выявления скрытых дефектов роговой оболочки, имеющих прогностическое значение для медикаментозной коррекции травматических повреждений роговицы, нашли применение в офтальмологической практике.

Ключевые слова: травматические повреждения роговицы, пептидная регуляция.

Актуальність теми

Проблема репаративної регенерації при травматичному пошкодженні рогової оболонки на сучасному етапі залишається актуальною, тому що, внаслідок травм порушується структура рогівки, яка в 25,6% випадків приводить до інвалідності (Гундорова Р.А., 1997; Майчук Ю.Ф., 1990; Майчук Д. Ю., 1996). Останнім часом увагу вчених привертають процеси, загальною ознакою яких, є порушення стромально-епітеліальної взаємодії міжклітинного та міжтканинно-

го гомеостазу. Крім цього, активно вивчається група адгезивних молекул, зокрема фібронектина, котрі мають регуляторний вплив на процеси міжклітинної та міжтканинної взаємодії (Адамова Н.А., 1992; Брікман І.В., 1990; Хомутовский О.В., 1984). Участь переднього епітелію в утворенні міжклітинної рідини строми пояснює виснаженість міжклітинного матрикса, порушення синтезу мукополісахаридів при дефектах рогівки. В той же час регенеруюча епітеліальна тканина, яка швидко вкриває травмовану поверхню, сприяє

нормалізації метаболічних процесів в стромі (Майчук Ю.Ф., 1990; Егоров Е.А., 1999). Таким чином, стан переднього епітелію визначає виразність відновлюючих процесів при ушкодженні рогівки і цілком залежить від кількості характеристики тканинного фібронектину (V.Berman, 1980; F.U.). Необхідність спрямованої регуляції комплексу локальних змін, зокрема, у системі місцевого гомеостазу за наявності епітеліально-стромального дефекту рогової оболонки, змусила здійснити пошук нових регуляторних механізмів їхньої модуляції.

Нашу увагу привернули докази існування нової системи біологічної регуляції, опосередкованої через дію тканинних пептидів, що мають специфічну дію на рівні клітинних популяцій (Кузник Б.І. с соавт., 1991-2002; Olson G., 1993; Fischer E.G., 1998). Пошук адекватних методів терапії травматичних пошкоджень рогівки, які б прискорювали процеси регенерації і при цьому сприяли високим функціональним результатам, не втрачає своєї актуальності. Вибір теми наших досліджень був обумовлений тим, що пептидні комплекси здатні впливати на стан метаболічних процесів в ушкоджених клітинах. Зокрема, нас зацікавило питання про можливий вплив поліпептидних препаратів на процеси репарації рогівки, в залежності від рівня структурного фібронектину.

Для вивчення дії поліпептидних препаратів був використан біологічно активний комплекс, виділений з тканин кільчастих хробаків *Eisenia foetida* – „Вермілат“, синтезований в Українській медичній стоматологічній академії МОЗ України, який виявив широкий спектр біологічної активності, впливаючи, зокрема, на процеси міжклітинної і міжтканинної кооперації, місцеві зміни в системі гомеостазу (патент України №5743). Цей препарат у результаті проведених доклінічних експериментальних досліджень одержав характеристику коректора метаболізму сполучної тканини (Кайдашев І.П., 1996; Кайдашев І.П. с соавт., 1992-1997).

Мета дослідження

Підвищення ефективності лікування травматичних пошкоджень рогової оболонки на основі вивчення деяких сторін патогенезу захворювання і місцевого застосування поліпептидного препарату.

Для досягнення мети були поставлені наступні задачі:

1. В експерименті на кролях вивчити дію біологічно активного комплексу «Вермілат» на процеси регенерації переднього епітелію та стромі рогової оболонки з визначенням оптимальної терапевтичної концентрації препарату.
2. Вивчити в експерименті вплив «Вермілату» на тканини інтактного ока.
3. Розробити об'єктивний тест для виявлення прихованих дефектів рогової оболонки при травматичних кератитах.
4. Вивчити роль і динаміку тканинного фібронектину та глікозаміногліканів, в процесі регенерації пошкодженої рогівки, під впливом «Вермілату» при експериментальній дозованій травмі рогової оболонки.

Методи дослідження: експериментальні (модельована травма рогівки, морфологічні дослідження епітелію та стромі рогівки; дослідження глікозамі-

ногліканів та фібронектину в тканинах рогівки гістохімічним способом);

клінічні: біомікроскопія, огляд в прохідному світлі, визначення площі травмованої рогівки за допомогою тетрациклінового та флюоресцеїнового тестів.

Матеріал і методи дослідження

Для спостереження за основними ознаками захворювання, а також для вивчення впливу терапевтичної концентрації розчину поліпептидного препарату на оболонку ока, оптичні середовища, сітківку, використовувався огляд у прохідному світлі, боковому освітленні, а також біомікроскопія, офтальмоскопія, флюоресцеїнова проба.

Запропонована нами нова методика тетрациклінового тесту дозволяла виявити приховані дефекти епітелію та інфільтрацію стромі навколо вогнища пошкодження. З цієї метою використовували розчин антибіотика тетрацикліну у фізіологічному розчині в співвідношенні 1:1000000 одиниць, який інстилювали в око тварин після нанесення дефекту рогівки і оцінювали при цьому ступень зміни фарбування дефекту епітелію, а також інтенсивність інфільтрації стромі навколо основного вогнища через фотохромний фільтр, за допомогою біомікроскопії. Використання цього способу дозволило об'єктивно диференціювати поверхневі ураження від глибоких, в динаміці контролювати зміну площі виразкування.

Морфометричні дослідження проводили з використанням сітки Г.Г.Автандилова (1990) і окулярної вставки для морфометрії з ціною поділки 0,01мм. Для кількісної оцінки стану ерозій під час їх загоєння проводили планіметрію за методом Є.В.Кулішова. Експериментальні дослідження були проведені на 37 кролях породи Шиншила, віком 6-8 місяців, вагою 2,5-3 кг, які утримувались на стандартному раціоні віварія.

Проведено 6 серій дослідів, в яких клінічними, гістоморфологічними та гістохімічними методами вивчався вплив регуляторного пептида „Вермілату“ з метою корекції репаративних процесів травмованої рогової оболонки.

Перша серія експерименту була направлена на вивчення впливу поліпептидного препарату на оболонку ока при різних способах введення, в якій було використано 9 кролів. Препарати вводились парабульбарно (по 7 днів) та у вигляді інстиляцій (на протязі 30 днів) в дозі - 0,1 мкг/мл відповідно групам (по 3 тварини в кожній). Для контрольних спостережень були використані ліві очі, які одержували фізіологічний розчин.

В 2-й серії експерименту (18 тварин) проведені дослідження, які були спрямовані на визначення оптимальної концентрації вермілату і раціонального режиму застосування в умовах поверхневої часткової експериментальної кератоектомії (Є.А.Егоров, 1971). Досліджено наступні концентрації „Вермілату”: 0,01;0,05;0,1;0,25;0,5;1,0 мкг/мл (по 3 тварини на кожну концентрацію розчину). Препарати вводили 1 раз на добу в праві (експериментальні очі) по 0,5 мл на протязі 7 днів. Ліве око вважали за контроль і призначали ізотонічний розчин хлориду натрію. Клінічні спостереження проводили за швидкістю епітелізації рани по терміну повного відновлення дефекту рогівки з врахуванням первинної площі пошкодження, яку вимірювали в мм реепітелізованої поверхні за добу.

Наступна 4 серія експерименту (10 кролів) була направлена на вивчення терапевтичної дії оптимальних концентрацій поліпептидного препарату „Вермілат” (0,1 мкг/мл) на моделі глибокої експериментальної кератоектомії на правому оці (Ю.Ф.Майчук, 1982). Проводили вивчення динаміки показників площі епітелізації рогівки в порівнянні з загальноприйнятим лікуванням (солкосерил) та без лікування в умовах введення фізіологічного розчину.

Результати та їх обговорення

Початковий стан досліджень, який полягав у визначенні оптимальної концентрації поліпептидного препарату показав, що на підставі аналізу спостережень за процесом епітелізації дозованої травми рогової оболонки під впливом різних концентрацій „Вермілата”, найбільш ефективною визначена - 0,1 мкг/мл.

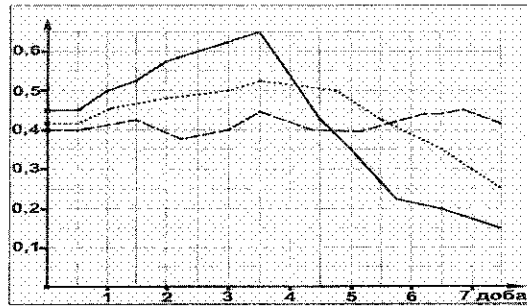


Рис. 1. Динаміка швидкості епітелізації рани рогівки з використанням „Вермілату” в різних концентраціях. По осі абсцис – дні спостережень, по осі ординат – швидкість епітелізації (у мм²/день)

Вивчення швидкості епітелізації рогової оболонки під впливом оптимальних терапевтичних концентрацій поліпептидного препарату на моделі експериментальної глибокої кератоектомії виявило, що, в порівнянні з дією солкосерилу, відновлення епітеліального шару настає швидше при використанні поліпептидного препарату, зокрема „Вермілату”.

Таблиця
Вплив поліпептидних препаратів даларгіну і солкосерилу на швидкість (мм²) регенерації рогівки при травматичних її пошкодженнях

Групи	Вихідна площа рани (мм²)		Площа рани через (годин)										Середній термін епітелізації (годин)
			12	24	36	98	60	72	84	96	120	144	
I (Вермілат 0,1 мкг/мл в п/к ін'єкціях) (n = 10)	50	М м	27,3 ± 1,2	16,5 ± 0,3	8,7 ± 0,4	4,8 ± 0,1	2,5 ± 0,3	0,5 ± 0,1	0	0	0	0	28,95 ± 0,45 p<0,01 p*<0,001
II (Солкосерил під кон'юнктиву) (n = 5)	50	М м	32,4 ± 0,3	19,1 ± 0,5	11,3 ± 0,1	5,3 ± 0,3	2,1 ± 0,2	1,2 ± 0,3	0	0	0	0	51,5 ± 0,06 p<0,01
III (контроль) (n = 5)	50	М м	48,7 ± 0,8	36,7 ± 0,8	25,5 ± 0,4	14,2 ± 0,9	8,6 ± 0,2	5,6 ± 0,6	2,5 ± 0,1	1,7 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0	69,6 ± 0,75

Примітка: p – рівень значимості між підгрупами основної групи і контролем;
P* - рівень значимості різниці між підгрупами основної групи.

Як свідчать експериментальні данні під впливом вермілату епітелізація рогівки завершилась, в середньому, через 29,4±0,26 годин (p<0,005) на 3,3±0,5добу (p<0,001), проти 5,7±0,4 діб у контролі.

Зникнення запальної реакції переднього відділу ока у тварин, які отримували поліпептидний препарат, відмічено на 3,1±0,2 добу, що в 3 рази швидше ніж в групі, де репаранти не застосовувались (10,9±0,2доба). Зникнення цих симптомів у тварин, які одержували загальноприйняте лікування, відбувалося на 7-му (6,08±0,3) добу (p<0,05).

Як показали наші дослідження, поліпептидний препарат „Вермілат” прискорює синтез фібрoneктину і нагромадження мукополісахаридів в пошкоджених тканинах під час розвитку регенераторних епітеліальних процесів у рогівці ока кролика, проти контрольної групи, де виявилось зниження рівня фібрoneктину (p<0,05). В експериментальній групі з солкосерилом експресія фібрoneктину визначалась як помірна. Після дії поліпептидного препарату більш швидка епітелізація пошкодженого ока рогівки пов'язана з знач-

ним підвищенням рівня фібрoneктину, який визначає репарацію тканин. Так, на 3 добу накопичення фібрoneктину були виразні, цитоархітектоніка епітеліального шару відповідала нормальному епітелію, відсутністю рубцевих змін в підлеглій стромі. Отриманні данні підтверджуються кількісною характеристикою змін тканинного фібрoneктину, які визначали по кількості зерен продукту в одиницях поля зору рід мікроскопом. (Рис.1).

На стадії клінічного одуження „Вермілат” сприяв стабільно високому рівню змісту глікозаміногліканів (в 2 рази вище по відношенні до контролю, p<0,005), що підтверджується змінами мікроструктур в клітинах переднього епітелію, які забезпечують клітинний синтез глікозаміногліканів. Співвідношення компонентів реалізації епітелізації дефектів рогівки представлено на гістограмах. (Рис.2, рис. 3, рис. 4).

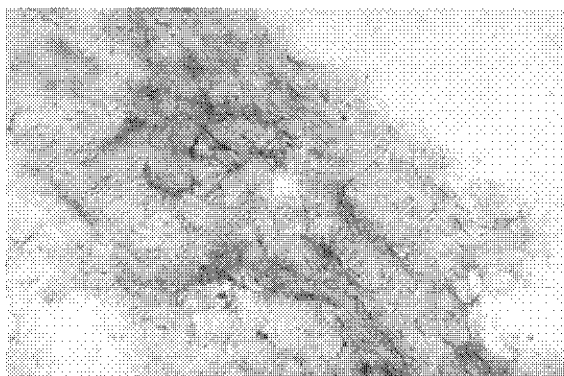


Рис. 2 Виразена експресія ФН: значне збільшення кількості ФН (зерен коричневого кольору) в стромі рогівки. Рогівка ока кролика на 3 добу експерименту під дією „Вермілату” (3б. 120)

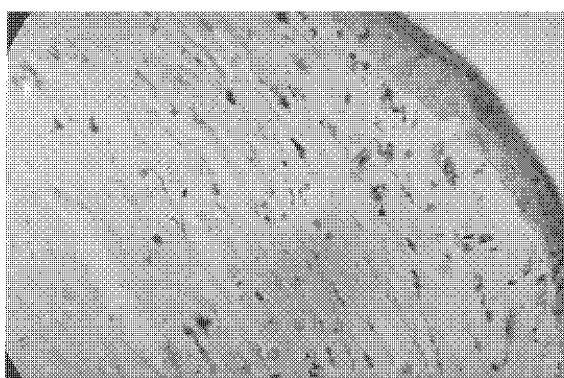
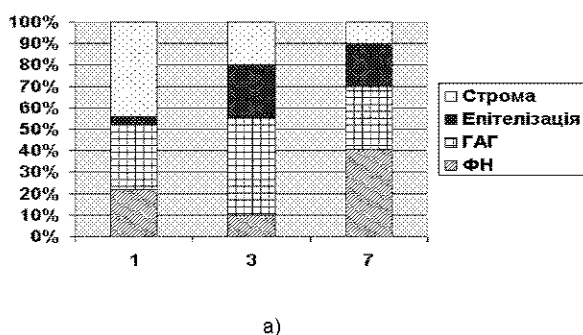


Рис. 3. Накопичення ГАГ межах дефекту рогівки. Рогівка кролика на 3 добу під дією „Вермілату” після травми. Забарвлення толуїдним синім та альциновим синім. 3б. 120.

Таким чином, з огляду на отримані нами регуляторні дії поліпептидного препарату можна припустити, що глікозаїноглікани і фібронектин являються, практично, визначальними факторами адгезії клітин до субстрату. Пептидергічна регуляція гістогенезу через корекцію рівня фібронектину, в значній мірі, визначає адекватність репаративних процесів тканин.



Клінічні спостереження за станом очей кроликів протягом місячного застосування інстиляцій вермілату у відповідних дозах (0,1мкг/мл), а також парабульбарних інєкцій (протягом 7 днів), не виявили негативної дії на оболонку ока, оптичні середовища, сітківку, а також на внутрішньоочний тиск. Отримані клінічні спостереження підтверджені гістоморфологічним вивченням стану вказаних тканин ока, в яких також не було виявлено патологічних змін.

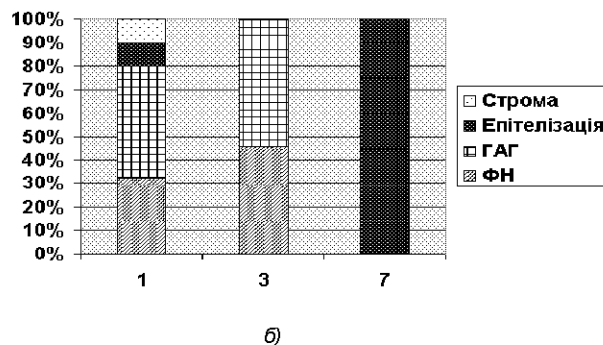


Рис. 4. Гістограми співвідношення компонентів реалізації епітелізації дефектів рогівки впродовж терміну дослідження (а — контроль, б — дослід).

Примітка: ось абсцис — час після кератоектомії (доба), ось ординат — проценти співвідношення компонентів до загальної товщини рогівки.

Порівняльний аналіз динаміки лікування аналогічних форм ураження рогової оболонки показав, що ефективність принципово нового методу лікування з використанням поліпептидного препарату, яким є „Вермілат”, не поступається відомим схемам комбінованої терапії при травматичних пошкодженнях рогівки.

Все це стає підґрунтям для більш широкого впровадження біологічно активного комплексу „Вермілат” в офтальмологічну практику.

Висновки

1. Травма рогової оболонки відноситься до числа найбільш важких захворювань органа зору, які приводять до інвалідності майже у 25,6% випадків в загальній структурі захворювань очей, що свідчить про необхідність розробки нових більш ефективних методів цієї патології.

2. Експериментально-клінічні та гістоморфологічні дослідження показали, що поліпептидний препарат „Вермілат” володіє терапевтичною ефективністю в оптимальних концентраціях (0,1мкг/мл) в лікуванні травматичних пошкоджень рогової оболонки, що доказано на моделі поверхневої та глибокої кератоектомії.

3. В експерименті на кролях клінічними та гістологічними дослідженнями встановлено, що „Вермілат” не має токсичного впливу і не викликає патологічних змін в тканинах інтактного ока при довготривалому місцевому його застосуванні.

4. Розроблений спосіб за допомогою тетрациклінового тесту, сприяє об'єктивному аналізу прихованих дефектів рогової оболонки при травматичних кератитах, що дозволяє в динаміці кількісно визначити площу та глибину ураження рогівки, і дає можливість судити про ефективність лікування.

5. В експерименті на кролях, на моделях епітеліально-стромального дефекту встановлено, що поліпептидний препарат прискорює процеси епітелізації на 23,5 години в порівнянні з контролем (41,05 години ($p < 0,05$), вдвічі скорочує термін ліквідації запалення, резорбції інфільтрата, тривалості клінічних симптомів.

6. Поліпептидний комплекс „Вермілат” виконує роль тканинного регулятора міжклітинних взаємодій: нормалізує стан тканин при розвитку епітеліально-стромальних порушень в рогівці ока за рахунок сти-

муляції експресії структурного фібронектину на тлі стабільно високого рівня глікозаміногліканів (в 2 рази в порівнянні з контролем), що можна рахувати за прогностичний тест репарації.

Література

1. Автантидилов Г. Г. Медицинская морфометрия. – М. 1990.-383с.
2. Адамова Н. А. Экспериментальное обоснование и клиническое применение препарата фибронектина при заболеваниях и повреждениях роговицы. Автореф. Дис. Канд. Наук 14. 01.17 Одесса. – 1992. 21 с.
3. Брикман И. В. Ибадова С. И., Котелянский В. Е. Влияние инстилляции фибронектина на репаративную регенерацию роговичной ткани экспериментальное исследование // Вестн. Офтальмол. -1990. № 3. -
4. Гундорова Р. А. Локальное применение комплекса аллогенных цитокинов в терапии экспериментальных щелочных ожогов роговицы у кроликов // Вестн. Офтальмол. -1997.- №2. – С. 42.
5. Егоров Е. А., Калинин Н. И., Киясов А. П. Новые стимуляторы репаративной дегерации роговицы // Вестн. Офтальмол. – 1999. - №6.- С. 13-15.
6. Кайдашев И. П. Катрушов А. В. Мищенко В. П. Возможность межклеточного подхода в изучении механизмов действия цитомединов // Пептидные биорегуляторы – цитомедины Симп.- Санкт-Петербург, 1992.- С. 73-74.
7. Кайдашев И. П. Механізм утворення та дії поліпептидних біорегуляторів цитомединів // Фізіол. Наук. – 1994. – Т. 40, № 1. – С. 51-53.
8. Кайдашев. И. П. Биологическая активность полипептидного комплекса «Вермилат» выделенного из тканей червя *Eistnia foedia* // 36 тез. Конф. «Физиология и патология перекисного окисления гемостаза та імунотенезу». – Полтава, 1996. - С. 25-26.
9. Кайдашев И. П. Катрушов А. В. Методические подходы к проведению скрининга биологической активности пептидных веществ. Проблемы экологии и медицины, 1997., № 1-2. – С. 20-17
10. Кузник Б. И. Сборник научных работ.-Чита, 1991. С. 134.
11. Кузник. Б. И. Цитомедины-семь пептидов на все случаи жизни // «Пептидные биорегуляторы цитомедины» Симп. – Санкт-Петербург, 1992. – С. 83-87.
12. Кузник Б. И. Морозов В. Т. Хавинсон В. Х. Цитомедины (25летний опыт экспериментального и клинического исследования). – СПб.: Наука. 1998. -310 с.
13. Майчук Ю. Ф., Корниловский Л., Бабукина Л. П. Спектральное покрытие кератолом в комплексном лечении кератитов // Офтальмол. Журн. – 1990. № 1. – С. 18-21.
14. Майчук Д. Ю. Циклоспорин в терапии глазных болезней // Офтальмол журн. -1996. - №5.-6. – С. 316-320.
15. Хомутовский О. А. Структура и функция примембранных слоев клеток. 1984.-Киев. -79с.
16. Berman M., Monceau E., Law M. Ulceration is correlated with degradation of fibrin and fibronectin at the corneal surface // Invest. Ophthalmol. -1983. – V. 24. №10-P. 1358-1366.
17. Olson G. Endogenous opitates // Peptides. -1993. – Vol. 14. – P. 1339-1352.

Summary

THERAPEUTIC EFFICACY PEPTIDE BIOREGULATOR IN COMPLEX TREATMENT OF TRAUMATIC INJURIES OF THE CORNEA.

Voskresenskaya L. K., Kaydashev I. P. Kornienko V. V. Maksakova E.V. Sobko K. G. Radnova V. V.

Key words: inside traumatic injuries of the cornea, peptide regulation.

There was studied the possibility of using polypeptide preparation „Vermilat” in complex therapy of the cornea traumatic injuries. Clinical and histologic studies showed absence of toxic effect of the remedy on the structures of intact eyes of the rabbits. By its chemical composition, is related to hexapeptide opioids and is one of the synthetic analogues of leucine-enkephaline and biology complex „Vermilat”. The experiment of modeled traumatic injury of cornea has studied the condition of the pathologic process without treatment on the background of conventional therapy and in using polipeptid as drops and its subconjunctival injections. It is shown that the remedy accelerates the processes of the cornea traumatic injury epithelization thanks its protective effect via stimulating synthesis of the collagen. The stimulating effect of polipeptid on reparative activity of the traumatic cornea is new preparation for regeneration.

Ukrainian Ministry of the Health Public Service, Ukrainian Medical Stomatological Academia, Shevchenko Str., 23, Poltava, 36024

Матеріал надійшов до редакції 21.10.05.

© Кострікова Ю.А., Хилько Ю.К., Луценко Б.О.

УДК 616.33-002-092.9:615.243

ВПЛИВ ДАЛАРГІНУ НА ЗАГОЄННЯ ГОСТРИХ АЦЕТАТНИХ ВИРАЗОК ШЛУНКА У ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН

Кострікова Ю.А., Хилько Ю.К., Луценко Б.О.

Українська медична стоматологічна академія

Миколаївський державний університет ім. В.О.Сухомлинського

Експериментальна робота присвячена вивченню впливу даларгину на репаративну регенерацію гострих ацетатних виразок у щурів у порівнянні з контрольною групою. Показано, що корекція даларгіном прискорює репаративні процеси. Разом з тим цей препарат не перешкоджає утворенню надлишкових спайок, що також характерно для контрольної групи та проявляється чітко вираженою метоплазією стравохідного епітелію по краях виразкового дефекту.

Ключові слова: гостра експериментальна ацетатна виразка даларгін

Вступ

Репаративна регенерація гострих виразок шлунка знаходиться в центрі уваги не тільки клініцистів, але і

патоморфологів [Аничков Н.Н., Волкова К.Г., Гаршин В.Г., 1951; Росс Р., 1970; Саркисов Д.С., 1970; Фенчин К.М., 1979]. Для прискорення загоєння виразок запропонована ціла низка препаратів, серед яких даларгін

за терапевтичним ефектом займає одне із провідних місць [Скрипник І.М., 1996].

Метою теперішнього нашого дослідження було вивчення ранозагоюючого ефекту даларгіну у щурів з експериментальною гострою ацетатною виразкою шлунка у порівнянні з контрольною групою.

Матеріал та методи

Дослідження проведено на 20 білих безпородних щурах, у яких гостра виразка шлунка викликалась шляхом підсерозного введення 0,1 мл 10% розчину оцтової кислоти. Для цього тваринам під внутрішньо-очеревинним тіопенталовим наркозом серединною лапаротомією розкривалась черевна порожнина. Віднаходився шлунок і виводився в операційну рану. На серозну оболонку шлунка в пілороантральній ділянці по малій кривизні накладалась шовкова мітка для полегшення пошуків ділянки індукції виразки в післяопераційному періоді із-за виникнення пенетрації виразки в вісцеральну поверхню печінки та розвитку спайок. Відступивши на 4 мм в напрямку пілорусу, субсерозно вводили розчин індуктора. Тварини були розподілені на дві групи. Перша група була контрольною. 10 щурів другої групи, розпочинаючи з 3-го дня експерименту, внутрішньом'язово вводили розчин даларгіну на протязі 10 днів. Забій тварин проводився з дотриманням вимог біоетики з інтервалом у дві доби. Стінку шлунка з виразкою забирали з допомогою гострого безпечного леза, фіксували у 4% розчині глутарового альдегіду і ущільнювали у епоксидну смолу Епон-812 за загальноприйнятими методиками [Караганов Я.Л., 1973; Уикли Б., 1975; Reynolds E.B., 1963; Stempak J.G., Ward R.T., 1964]. Напівтонкі зрізи отримували на ротаційному мікротомі МПС-2 за допомогою скляних ножів [Костиленко Ю.П., 1978]. Зрізи забарвлювали 0,1% розчином толуїдинового синього і досліджували під світловим мікроскопом. Мікрофотографування робили за допомогою мікрофотонасадки МФН-10. Характер дольового співвідношення кровоносних мікросудин, м'язової та власної платівок слизової оболонки визначали з допомогою внутрішньо-окулярної сітки Г.Г.Аванділова [1980].

Результати та їх обговорення

На п'яту добу після індукції виразки та її корекції даларгіном ділянка пілороантрального відділу шлунка пухко з'єднана з вісцеральною поверхнею печінки і легко відділяється при видаленні. Зі сторони просвіту на фоні світло-рожевої поверхні слизової оболонки виділяється тканинний дефект червоно-рожевого кольору діаметром близько 3-мм з краями, що виступають над поверхнею слизової оболонки.

Під світловим мікроскопом краї виразки містять ділянки метapлазії епітелію, які виступають над поверхнею епітелію слизової оболонки шлунка. Ділянка епітелію з явищами метapлазії з одного боку переходить в залозистий епітелій, з протилежного – витончується і закінчується. Тяжі багат шарового не зроговілого епітелію утворюють сосочки, всередині яких міститься сполучна тканина з клітинними та неклітинними її компонентами та кровоносними мікросудинами. Сполучна тканина сосочків переходить у більш зрілу сполучну тканину з клітинами фібробластичного ряду та пучками волокон без певної площинної орієнтації. Серед пучків сполучнотканинних волокон та фіброб-

ластів і фіброцитів містяться артерії та вени невеликого діаметру.

Сполучна тканина власної платівки слизової оболонки поблизу краю виразки містить значну кількість фібробластів та макрофагів, які знаходяться навколо кровоносних мікросудин, серед яких переважають судини обмінної ланки – капіляри та посткапілярні венули. Пучки сполучнотканинних волокон цієї ділянки забарвлюються інтенсивніше тонких пучків на краї виразки.

На сьому добу після індукції виразки та її корекції даларгіном макроскопічно мала кривизна щільно приєднана спайками до вісцеральної ар верхні печінки і при спробі віділити шлунок відділяється з тканиною останньої. Зі сторони просвіту на слизовій оболонці виявляється червоно-рожева ділянка діаметром близько 2 мм, поверхня якої знаходиться нижче рівня поверхні слизової оболонки. Під світловим мікроскопом краї виразки містять одношаровий призматичний епітелій, який вистеляє поверхню шлункових ямок. Глибина останніх незначна в порівнянні з іншими ділянками слизової оболонки. Власна платівка слизової оболонки ділянки краю виразки має значну кількість клітин фібробластичного ряду, новоутворених кровоносних мікросудин. М'язова платівка слизової оболонки не виявляється. Дно виразки не повністю закрито епітеліальними регенератами. Виявляється ділянка, яка складається із сполучної тканини, що інтенсивно росте і розвивається і не покрита епітелієм. Глибокий шар сполучної тканини містить клітинно-волоконні тяжі, які проникають в тканину печінки. Капсула печінки відсутня. В тканині печінки формуються структури, які містять ознаки жовчних протоків. Печінкові балки не виявляються. М'язова оболонка в ділянці дефекту слизової оболонки відсутня. Серозна оболонка не виявляється із-за пенетрації виразки в тканину печінки в ділянці її вісцеральної поверхні.

На дев'яту добу після індукції виразки за умови її корекції даларгіном шлунок у її проекції щільно припаяний до вісцеральної поверхні печінки. Зі сторони просвіту шлунка на слизовій оболонці макроскопічно виразка не виявляється. Під світловим мікроскопом слизова оболонка ділянки виразки вистелена одношаровим призматичним епітелієм. За своєю будовою залозистий епітелій цієї ділянки різниться тим, що глибина шлункових ямок незначна. Товщина епітеліальної платівки значно збільшена. На гістологічних зрізах залози мають вертикальну та косу орієнтацію. Сполучна тканина власної платівки містить велику кількість клітин фібробластичного ряду, новоутворених кровоносних мікросудин в оточенні тонких пучків сполучнотканинних волокон без певної площинної орієнтації. М'язова платівка слизової оболонки та м'язова оболонка відсутні. Серозна оболонка не виявляється.

На п'ятнадцяту добу після індукції виразки м'язова платівка слизової оболонки у проекції індукованої виразки представлена у контрольній групі щурів 2-3 рядами гладеньких м'язових клітин, у групі щурів з корекцією даларгіном – 4-5 рядами цих клітин.

Кількісний аналіз наявності клітин фібробластичного ряду в одному полі зору на великому збільшенні світлового мікроскопа в сполучнотканинному регенераті дна виразки на п'яту, сьому, дев'яту, одинадцяту, тринадцяту та п'ятнадцяту добу після її індукції пока-

зує, що кількість зазначених клітин значно зростає на сьому добу у щурів, яким вводили даларгін і трохи зменшується на дев'яту добу, після чого стабільно зростає. При цьому всі показники значно перевищують аналогічні у контрольній групі щурів. Дольове співвідношення кровоносних мікросудин та сполучної тканини цієї ж ділянки має тенденцію до зростання як у контрольній групі щурів, так і в групі щурів, яким вводили даларгін. При цьому судинно-сполучнотканинний індекс у всі досліджені терміни після індукції виразки у випадку корекції загоєння виразки шлунка даларгіном (0,3; 0,41; 0,55; 0,59; 0,61) перевищує аналогічний показник у контрольній групі (0,27; 0,35; 0,40; 0,55; 0,59).

Таким чином, проведене дослідження дозволяє стверджувати, що даларгін стимулює утворення нових кровоносних мікросудин та підвищує темпи диференціювання гладеньких м'язових клітин.

Подальшу роботу в цьому напрямку ми бачимо у вивченні корекції загоєння виразки у більш відділені терміни та у порівнянні з іншими препаратами, що мають ранозагоюючий ефект.

Література

1. Г.Г.Автандилов Введение в количественную патологическую морфологию.-М.: Медицина, 1980.-216 с.
2. Аничков Н.Н., Волкова К.Г., Гаршин В.Г. Морфология заживления ран. М.: Медгиз, 1951.-123с.
3. Караганов Я.Л. Структурная организация гемато-целлюлярных барьеров (электронно-микроскопическое исследование): Автореф. дис...д-ра мед. наук: Москва, 1973.-32с.
4. Костиленко Ю.П. Методы многослойной реконструкции эпителиальных комплексов слюнных желез на основе серийных полутонких срезов // Архив АГЭ.-1978.-№1.-С.85-88.
5. Росс.Р. Заживление ран //Молекулы и клетки.-М.: 1970.-Вып.5.-С.134-152.
6. Саркисов Д.С. Регенерация и ее клиническое значение.-М.: Медицина.-1970.-284 с.
7. Скрипник І.М. Зниження резистентності слизового бар'єра шлунка при стресі і виразковій хворобі та її корекція даларгіном. -Автореф. ...канд. мед. наук.-Київ.-1996.-22с.
8. Уикли Б. Электронная микроскопия для начинающих. - Москва: Мир, 1975.-324с.
9. Reynolds E.B. The use of lead citrate at high voltage as an electron microscopy // J. Cell. Biol.-1963 17.-P.208-213.
10. Stempak J. G., Ward R.T. An improved staining method for electron microscopy // J. Cell. Biol.-1965.-№22.-P.697-701.
11. Фенчин К.М. Заживление ран. -К.:»Здоров'я».-1979.-168 с.
12. Okabe S., James L.A., Roth and Carl J. Pfeiffer. A method for Experimental, Penetrating Gastric and duodenal Ulcers in Rats//Digestive Diseases, Vol.15, N 3, P.276-285.

Summary

THE DALARGINE INFLUENCE ON CICATRIZATION OF SHARP ACETATE GASTRIC ULCERS AT EXPERIMENTAL ANIMALS

Kostrikova J.A., Hilko J.K., Lutsenko B.O.

Key words: sharp experimental acetate gastric ulcer dalargine

Experimental work is devoted to the study of influencing of dalargine on the reparation regeneration of sharp acetate ulcers at rats in comparison with a control group. It is shown that correction of dalargine do more quickly reparation processes. At the same time this preparation does not hinder to formation of surplus joints, that also characteristically for a control group and shows up expressly expressed metaplasia gullet epithelium on the edges of ulcerous defect.

Ukrainian Ministry of the Health Public Service, Ukrainian Medical Stomatological Academia,
Shevchenko Str., 23, Poltava, 36024

Матеріал надійшов до редакції 27.09.05.

© Березнякова М.Є, Торянік Е.Л., Шевцов І.І., Болотов В.В., Колісник С.В.
УДК 615.216.2.57.089.5.00.5

АНТИОКСИДАНТНА АКТИВНІСТЬ НОВОГО ПОХІДНОГО 2-ОКСОІНДОЛІН-3-ГЛІОКСИЛОВОЇ КИСЛОТИ

Березнякова М.Є, Торянік Е.Л., Шевцов І.І., Болотов В.В., Колісник С.В.

Національний фармацевтичний університет МОЗ України, Харків

Изучено влияние нового производного 2-оксоиндолин-3-глиоксильной на активность перекисного окисления липидов при стрессово-болевого повреждении сердечной мышцы. Показано, что антиоксидантный эффект нового производного 2-оксоиндолин-3-глиоксильной реализуется в результате снижения содержания первичных молекулярных продуктов перекисного окисления липидов в тканях и крови. Антиоксидантное действие субстанции №8 проявляется также в повышении активности супероксиддисмутазы в тканях сердечной мышцы и в крови.

Ключевые слова: 2-оксоиндолин-3-глиоксильная кислота, липиды, перекисное окисление липидов, антиоксидантная активность.

Вступ

За даними літератури похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксильної кислоти мають досить широкий спектр біологічної активності [7]. Разом з тим, відомостей про наявність у них антиоксидантної та антигіпоксичної активності в доступній нам літературі ми не знайшли.

У зв'язку з цим метою даної роботи є вивчення впливу нового похідного 2-оксоіндолін-3-гліоксильної кислоти на активність перекисного окислювання ліпідів на моделі ушкодження серцевого м'яза, викликаного емоційно-больовим стресом.

Матеріал і методи

Емоційно-больовий стрес викликали за методом Ф.З. Меєрсона [3]. Активність перекисного окислювання ліпідів і ключових ферментів антиоксидантної системи визначали в сироватці крові й міокарді щурів після декапітації тварин (під етамінал-натрієвим наркозом, 40 мг/кг маси тіла внутрішньоочеревинно). Тканини міокарду гомогенізували в п'ятикратному об'ємі молярного фізіологічного розчину, центрифугували при 4000 про/з протягом 15 хв. і брали супернатант для дослідження. У сироватці крові і міокарді вивчали вміст ТБК-продуктів (ді- і триєнових кон'югат), шифових основ (флюоресцюючих продуктів) [8] і активність супероксиддисмутазу [1].

Ступінь ушкодження міокардіоцитів і їх мембран вивчений на електронному мікроскопі EM-100-БР шляхом перегляду контрастованих ураніацетатом і цитратом свинцю ультратонких зрізів міокарда в Науково-дослідному інституті проблем кріобіології та кріомедицини АН України.

Дослід проводився на трьох групах щурів по 10 тварин у кожній групі: 1-а – контрольна (біологічний контроль) без впливу фармакологічних засобів; 2-а – тварини, що одержували вітамін Е; 3-а – щури, яким внутрішньошлунково вводили субстанцію №8.

Субстанція №8 – новий похідний 2-оксоіндолін-3-гліоксильної кислоти (синтезований на кафедрі аналітичної хімії НФаУ по керівництвом професора В.В. Болотова) – вводили в дозі 40 мг/кг маси тварини перорально один раз на добу за 1 годину до початку дії стресорного фактору. За такою ж схемою призначали вітамін Е (природний антиокислювач) – 1% масляний розчин у дозі 1 моль, що містить 100 мг синтетичного α -токоферолу ацетату [5].

Отримані дані оброблялися методами непараметричної статистики з використанням t-критерію Ст'юдента [6].

Результати та їх обговорення

У зв'язку з тим, що емоційно-больовий стрес викликає активацію вільнорадикального окислювання з наступною контрактурою і ушкодженням міокардіоцитів [3,4], ця експериментальна модель була обрана нами для вивчення антиоксидантної активності нового похідного 2-оксоіндолін-3-гліоксильної кислоти.

Виявлено прямий кореляційний зв'язок ($r = +0,58$) між вмістом продуктів вільнорадикального окислювання в міокарді та ступенем ушкодження міокардіоцитів і зворотний зв'язок ($r = -0,52$) – із активністю супероксиддисмутазу. У табл. 1-4 показана порівняльна антиоксидантна ефективність вітаміну Е і субстанції №8 (у відсотках до контролю).

Дані табл. 1 і 2 свідчать про те, що вітамін Е і субстанція №8 значно пригнічували утворення як первинних, так і вторинних продуктів вільнорадикального окислювання. Звертає увагу односпрямованість зрушень у міокарді і сироватці крові.

Таблиця 1
Вміст ТБК-реактивних первинних продуктів у міокарді та сироватці крові тварин ($\bar{X} \pm S_x$), % до контролю

Група	Міокард	Сироватка крові
Контроль	100,0 \pm 5,0	100,0 \pm 6,3
Вітамін Е	37,6 \pm 5,3*	38,0 \pm 4,2*
Субстанція №8	26,4 \pm 4,1*/**	28,2 \pm 3,3*/**

Примітки: * - $p < 0,001$ відносно контролю;

** - $p < 0,05$ відносно показників щодо вітаміну Е;

$n = 10$ у кожній групі тварин.

Таблиця 2
Вміст дієнових та трієнових кон'югатів у міокарді та сироватці крові тварин ($\bar{X} \pm S_x$), % до контролю

Група	Міокард		Сироватка крові	
	дієни	трієни	дієни	трієни
Контроль	100,0 \pm 12,2	100,0 \pm 10,5	100,0 \pm 9,9	100,0 \pm 11,5
Вітамін Е	82,2 \pm 8,5*	72,5 \pm 12,5*	86,5 \pm 10,3*	73,2 \pm 9,0*
Субстанція №8	22,6 \pm 5,4*/**	14,3 \pm 3,2*/**	39,2 \pm 6,1*/**	25,4 \pm 5,6*/**

Примітки: * - $p < 0,001$ відносно контролю;

** - $p < 0,05$ відносно показників щодо вітаміну Е;

$n = 10$ у кожній групі тварин.

Результати вивчення вмісту шифових основ показали, що вітамін Е і субстанція №8 значною мірою попереджали накопичення продуктів перекисного окиснення.

У захисті тканин від вільнорадикального окиснення значну роль грає супероксиддисмутаза [3-5]. Встановлено, що попереднє внутрішньовенне введення останньої перешкоджає стресовому, ішемічному і перфузійному ушкодженню міокардіоцитів, зберігає силу й швидкість скорочення міокарда, запобігає пригнічуючій дії низького рН на споживання кальцію саркоплазматичним ретикулумом. Важливо, що активність супероксиддисмутази в міокарді й активність сироватки крові щодо інактивації супероксидів зростають під впливом субстанції №8 і токоферолу (табл. 4).

Таблиця 3
Вміст шифових основ у міокарді та сироватці крові тварин ($\bar{X} \pm S$), % до контролю

Група	Міокард	Сироватка крові
Контроль	100,0 \pm 5,4	100,0 \pm 5,1
Вітамін Е	83,6 \pm 4,5*	91,0 \pm 2,7*
Субстанція №8	52,6 \pm 7,9**	58,3 \pm 5,1**

Примітки: * - $p < 0,001$ відносно контролю;

** - $p < 0,05$ відносно показників щодо вітаміну Е;

$n = 10$ у кожній групі тварин.

Таблиця 4
Динаміка зростання супероксиддисмутази активності міокарда та сироватки крові ($\bar{X} \pm S$), % до контролю

Група	Міокард	Сироватка крові
Контроль	100,0 \pm 5,4	100,0 \pm 6,1
Вітамін Е	123,8 \pm 7,5*	118,3 \pm 7,9*
Субстанція №8	220,1 \pm 9,3**	195,2 \pm 10,1**

Примітки: * - $p < 0,001$ відносно контролю;

** - $p < 0,05$ відносно показників щодо вітаміну Е;

$n = 10$ у кожній групі тварин.

Проведені дослідження показали, що використання субстанції №8 вірогідно знижувало вміст первинних молекулярних продуктів перекисного окислювання ліпідів у тканині серця і крові, зменшувало співвідношення холестерин/фосфоліпіди, стимулювало активність супероксиддисмутази тканини міокарда і здатність сироватки крові інактивувати супероксиди.

За своїм впливом на процеси перекисного окиснення ліпідів субстанція №8 перевершувала вітамін Е.

Результати біохімічних досліджень підтверджені електронно-мікроскопічним вивченням міокарда, під час якого звертали увагу на ультраструктуру ядра кардіоміоцитів, саркоплазму, наявність у навколяядерній зоні мітохондрій, межі «установного диска» між сар-

комірами. Після введення тваринам субстанції №8 значно збільшувалася кількість мітохондрій, трохи «розширювалися» межі «установних дисків» між саркомірами, у саркоплазмі з'являлося багато різних органел. Про відновлення ультраструктури міокардіоцитів свідчило зникнення змін у результаті гіпоксії під впливом антиокисних властивостей токоферолу ацетату і субстанції №8.

Аналіз даних літератури [5], що вказують на здатність токоферолу ацетату поліпшувати метаболізм і скорочувальну активність міокарда, знижувати споживання кисню міокардом, брати участь у найважливіших процесах клітинного метаболізму, дозволяє з великою імовірністю, з огляду на результати власних досліджень, припустити наявність подібних властивостей у субстанції №8.

Висновок

Антиоксидантний ефект нового похідного 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти реалізується в результаті зниження вмісту первинних молекулярних продуктів перекисного окиснення ліпідів у міокарді і крові, стимуляції активності супероксиддисмутази серцевого м'яза і здатності сироватки крові інактивувати супероксидні аніони.

Література

1. Брусов О.С., Герасимов А.М., Панченко Л.Ф. Влияние природных ингибиторов радикальных материй на аутоокисление адреналина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1976. - №1. – С.33.
2. Воскресенский О.Н. Витамины-антиоксиданты и системность биологического ингибирования перекисного окисления липидов. Биофизические и физико-химические исследования в витаминологии. - М.: Наука, 1981. – С.6-9.
3. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. - М.: Медицина, 1984. - 268 с.
4. Меерсон Ф.З. Роль перекисного окисления липидов в патогенезе ишемического повреждения и антиоксидантная защита сердца // Кардиология. – 1982. - №2. – С.89-93.
5. Меерсон Ф.З., Устинова Е.Е. Предупреждение стрессорного повреждения сердца и его гипоксической контрактуры с помощью α -токоферола // Кардиология. – 1982. - № 7. – С.89-93.
6. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. – М., 2000. – С. 308-315.
7. Синтез, властивості та фармакологічна активність N-R-амідів 2-оксоіндолін-3-гліоксилових кислот // В.В. Болотов, С.В. Ковальова, В.І. Степаненко, Д.Ю. Матвієнко // Фізіологічно активні речовини. – 1999. - №1 (27). – С. 51-54.
8. Flercher B.L., Dillard C.J., Tappel A.Y. Measurement of fluorescent lipid peroxidation products in biological systems and tissues // Analyt. Biochem. – 1973. – Vol. 52, №5. – P. 1-9.

Summary

ANTIOXYDANT ACTIVITY OF NEW DERIVANT 2-OXOINDOLIN-3-GLIOXIL OF AN ACID

Bereznyakova M.Y., Toryanik E.L., Shevtsov I.I., Bolotov V.V., Kolesnik S.V.

Key words: 2-oxoindolin-3-glioxil of an acid, lipids, peroxid oxidizing, antioxidant activity.

The influence of a new derivant 2-oxoindolin-3-glioxil on activity of a peroxide oxidizing of lipids is investigated at stress-pain damage of a cardiac muscle. Is shown, that an antioxydant effect of a new derivant 2-oxoindolin-3-glioxil is implemented as a result of downstroke of the content of primary molecular yields of a peroxide oxidizing of lipids in tissues and blood.

National Phartaceutical University
Kharkov, Ukraine

Матеріал надійшов до редакції 5.05.05.

ПРОБЛЕМЫ СТОМАТОЛОГИИ

© Чижевский И.В., Губанова О.И.

УДК 612.017.1:616.314-002-053.2 (477.6)

СОСТОЯНИЕ ГУМОРАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ ДОНБАССА С МНОЖЕСТВЕННЫМ КАРИЕСОМ

Чижевский И.В., Губанова О.И.

Донецкий государственный медицинский университет, г. Донецк

Вивчені показники загального гуморального імунітету у підлітків 14,5-15,5 років, які мешкають в умовах промислового забруднення. Кількісні і якісні характеристики В-лімфоцитів, імуноглобуліни А, М, G визначені в групі дітей, які мають множинний карієс (КПУ>6) та карієсрезистентній групі. У змішаній слюні визначена концентрація імуноглобулінів А, М, G. Виявлена тенденція до пригнічення загального імунітету у дітей з множинним карієсом. Встановлено наявність дисбалансу між кількістю В-лімфоцитів і їх функціональною активністю. Дисбаланс має місце в обох групах дітей.

Ключові слова: діти, імунітет, карієс.

Гуморальное звено иммунитета у детей, страдающих кариесом, нашло отражение в работах ряда авторов. При этом в большинстве исследований представлены данные об иммуноглобулинах А, М, G без изучения системы В-лимфоцитов, которые, как известно, вырабатывают названные иммуноглобулины. Только в работе Л.И. Кочетовой с соавт. [2] имеется упоминание об изучении В-звена иммунитета при кариесе у детей 12-14 лет. Однако авторам не удалось выявить сдвигов в количественных и качественных характеристиках популяции В-лимфоцитов.

Сведения об иммуноглобулине А в сыворотке крови и слюне при высоких значениях КПУ противоречивы. Г.Д.Овруцкий, Ф.З.Савранский [4] отмечают снижение количества Jg А в сыворотке крови при множественном кариесе. В другом источнике при соавторстве Г.Д.Овруцкого [6] описана противоположная тенденция, т.е. повышение Jg А в сыворотке крови при высоком поражении кариесом. В смешанной слюне А.И.Марченко с соавт. [3] выявили повышенное количество Jg А при множественном кариесе. В то же время Н.И.Смоляр, З.Р.Прышко [8] в аналогичной ситуации нашли его уменьшение.

Имуноглобулин М, по данным Г.Д.Овруцкого, Ф.З.Савранского [4] содержится в крови детей с множественным кариесом в таком же количестве, как и у кариесрезистентных. Согласно результатам другого исследования Г.Д.Овруцкий с соавторами [6] представляет снижение иммуноглобулина М в сыворотке крови при множественном кариесе. При этом авторы указывают на то, что в крови у лиц, устойчивых к кариесу, иммуноглобулин М не обнаруживается. В слюне иммуноглобулин М не был обнаружен Г.Д.Овруцким [5] ни в одном случае при изучении ме-

стного иммунитета у лиц 12 – 60 лет, несмотря на различные значения у них индекса КПУ.

А.И.Марченко с соавт. [3] не определил иммуноглобулин М только в слюне лиц, подверженных кариесу, в то время как у лиц контрольной группы он определялся во всех случаях. Н.И.Смоляр, З.Р.Прышко [8] нашли повышение Jg М в крови группы детей с высокими значениями интенсивности кариеса. Правда, этот кариес изучался у детей, проживающих на территории с повышенным радиационным фоном.

Имуноглобулин G при кариесе изучался несколькими исследователями. В сыворотке крови Jg G обнаружен Г.Д.Овруцким, Ф.З.Савранским [4] в уменьшенном количестве у детей с множественным кариесом в сравнении с кариесрезистентными. Такие же результаты получены Н.И.Смоляр с соавт. [7]. В то же время Г.Д.Овруцкий с соавт. в другой работе [6] находят повышенное содержание Ig G в сыворотке крови детей, подверженных кариесу. Противоречивы данные разных авторов и по поводу количества Ig G в смешанной слюне. Если А.И.Марченко [3] и Н.И.Смоляр [8] доказано достоверное снижение Ig G в смешанной слюне при множественном кариесе, то О.В.Тырса [9] находит повышение этого иммуноглобулина в среде полости рта у детей с высоким КПУ. Следует заметить, что это повышение отмечено автором на фоне снижения Slg А.

Из приведенных данных литературы следует, что сведения, полученные разными авторами в отношении иммуноглобулинов А, М, G, как в сыворотке крови, так и в смешанной слюне, носят противоречивый характер. Названные факторы гуморального иммунитета изучались, как правило, в отрыве от показателей состояния клеточного звена, в том числе количественных и качественных характеристик В-лимфоцитов,

с которыми тесно связаны иммуноглобулины. Исходя из изложенного **целью** настоящего исследования явилось изучение показателей гуморального иммунитета в периферической крови и в ротовой жидкости у детей г.Донецка с множественным кариесом и кариесрезистентных.

Материал и методика исследований

Материалом для исследований служила венозная кровь из периферических сосудов детей двух групп г. Донецка. Первую группу составили кариесрезистентные дети в количестве 23 человек, вторую – дети с множественным кариесом (30 человек). Возраст детей – 14,5-15,5 – лет мы выбрали с учетом того, что в этом возрасте уже четко определяется предрасположенность или резистентность к кариесу. Помимо этого в этот период в основном заканчивается созревание иммунной системы подростка. Предрасположенность или резистентность к кариесу определялись нами по индексу интенсивности поражения кариесом (КПУ). В группе кариесрезистентных детей этот индекс имел значение 0-1,0. Во вторую группу предрасположенных к кариесу мы отобрали детей с интенсивностью поражения кариесом 6,0 и более. Следует заметить, что в состав обеих групп были включены дети, не имеющие каких-либо общих хронических заболеваний организма.

Помимо этого, иммуноглобулины А, М, G определены нами в смешанной слюне детей обеих групп. Слюну собирали в стерильные центрифужные пробирки не ранее, чем через 2 часа после приема пищи.

Состояние В-звена иммунитета изучалось нами при помощи моноклональных антител (МКАТ) производства института экспериментальной патологии им.Ю.Е.Кавецкого НАН Украины с использованием реакции непрямой иммунофлюоресценции.

Все методики по количественному определению В-лимфоцитов выполнены по описаниям, представленным в руководстве В.П.Пинчука, Д.Ф.Глузмана [1].

Для идентификации В-клеток использована модификация метода розеткообразования (ЕАС-розетки), основанная на выявлении рецептора СЗ на поверхности В-лимфоцитов. Для легализации этого рецептора лимфоциты смешивали с компонентом свежзамороженной сыворотки крови мыши. После совместной инкубации с подготовленными таким образом эритроцитами, В-клетки образуют розетки, которые затем определяли количественно.

Функциональную активность В - звена лимфоцитов оценивали также по способности вырабатывать иммуноглобулины, т.е. по уровню их содержания в крови. Иммуноглобулины А, М, G в сыворотке крови определяли с помощью реакции радиальной иммунодиффузии по Mancini G.et al. [11]. В работе использовали стандартные наборы моноспецифических сывороток против иммуноглобулинов человека А, М, G.

Результаты и их обсуждение

Количественная характеристика В-лимфоцитов, состояние их рецепторного аппарата (М-РОК), содержание иммуноглобулинов в сыворотке крови представлены в таблице 1.

Таблица 1
Состояние В-системы и гуморальных факторов иммунитета у детей кариесрезистентной группы и имеющих множественный кариес

№ п/п	Наименование групп	Факторы иммунитета				
		В-лимфоциты		Иммуноглобулины сыворотки		
		Кол-во (моноклональные антитела)	Рецепторы (М-РОК)	G	A	M
1.	Кариесрезистентные	19,57±6,71	9,6±5,46	11,42±4,14	1,26±0,86	0,85±0,98
2.	Множественный кариес	19,64±8,69	10,0±7,48	10,47±3,59	1,38±1,05	0,94±0,71
3.	Международная норма	10,0	12,6	9,44	2,58	0,91
Достоверность различий между 1 и 2 группой		t	0,01	0,16	0,38	0,36
		P	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Из приведенных в таблице 1 данных следует, что количественная характеристика В-лимфоцитов примерно одинакова в обеих группах детей.

В то же время обращает на себя внимание то, что этих клеток значительно больше у обследованных нами детей по сравнению с международными нормами. Однако, функциональные возможности В-лимфоцитов понижены по сравнению с нормой, о чем свидетельствуют более низкие цифры спонтанности розеткообразования с мышиными эритроцитами (М-РОК). Что касается различий между группами, то и в этом показателе они не достоверны.

Иммуноглобулины А значительно и примерно одинаково снижены и в группе кариесрезистентных, и кариесвосприимчивых детей. Это снижение находится в дискорреляции с повышенным количеством В-лимфоцитов. По-видимому, его объяснить инфантильностью этих клеток, имеющих пониженное функциональное состояние, о чем упоминалось выше.

Иммуноглобулин М незначительно (на 0,06 г/л) снижен в группе кариесрезистентных и еще менее значительно повышен в группе детей с множественным кариесом. Такими отклонениями, вероятно, сле-

дует пренебречь и считать количество иммуноглобулина М близким к норме, как среди кариесрезистентных, так и восприимчивых к кариесу детей.

Иммуноглобулин G повышен почти на 2 мг/л в группе кариесрезистентных детей, и примерно на 1 мг/л в группе детей с множественным кариесом. Следовательно, различия между основной и контрольной группами составляет 1мг/л. Однако, статистически это различие недостоверно из-за большого разброса данных (m = 4,14 и 3,59 на фоне M = 11,42 и 10,47).

Повышение содержания иммуноглобулина G можно объяснить повышенным количеством В-лимфоцитов. С учетом их пониженной активности и того, что этот иммуноглобулин, как правило, повышается на фоне наличия хронических воспалительных очагов в организме, это объяснение остается на уровне предположения. Тем более, что в обе группы мы отбирали детей, не имеющих соматических заболеваний.

Таким образом, В-система иммунитета и связанные с ней гуморальные факторы в обеих группах детей находятся в состоянии дисбаланса. Он проявляется в том, что на фоне повышенного количества В-

лимфоцитов наблюдается пониженное содержание иммуноглобулина А и некоторое повышение иммуноглобулина G. Такая ситуация нами объясняется неполноценным функциональным состоянием В-лимфоцитов, которое снижено по сравнению с общепринятой нормой.

При изучении местного иммунитета в ротовой жидкости проведено определение концентрации иммуноглобулинов А, М, G. Следует указать на то, что то-

лько иммуноглобулин А определялся во всех случаях стабильно. Иммуноглобулины G и М удалось обнаружить только у 2 человек в группе кариесрезистентных детей и у 3- в группе с множественным кариесом. У остальных детей эти иммуноглобулины в смешанной слюне либо не определялись, либо их концентрация была ничтожно малой (следы). Количественная характеристика концентрации иммуноглобулинов в смешанной слюне представлена в таблице 2.

Таблица 2
Некоторые показатели местного иммунитета
в полости рта у детей кариесрезистентной группы и имеющих множественный кариес

№п/п	Наименование групп	Иммуноглобулины слюны		
		G	A	M
1.	Кариесрезистентные	4,62±4,112	0,46±0,38	1,74±0,7
2.	Множественный кариес	4,73±4,2	0,43±0,37	0,72±0,4
Достоверность различий между 1 и 2 группой		t	1,16	2,01
		P	>0,05	>0,05

Из приведенных в таблице 2 данных можно заключить, что отличия между основной и контрольной группами по содержанию в слюне иммуноглобулинов незначительны. В том числе иммуноглобулин А, определение которого осуществлено у достаточно многочисленной группы, ни в числовом выражении, ни статистически не преобладает ни в одной из групп.

Заключение

Подводя итог представленным данным об общем и некоторых показателях местного гуморального иммунитета у детей кариесрезистентной группы и группы с множественным кариесом, следует отметить, что у детей Донбасса происходит угнетение иммунитета. При этом звенья гуморального иммунитета находятся в состоянии дисбаланса. Он проявляется в повышенном количестве В-лимфоцитов по сравнению со среднестатистическими данными и одновременно снижением их функциональной активности. Это выражается снижением количества иммуноглобулинов в сыворотке крови, а также пониженным розеткообразованием с мышиными эритроцитами. Получить статистически достоверные отличия в показателях гуморального звена иммунитета между группой кариесрезистентных и восприимчивых к кариесу детей не удается из-за большого разброса индивидуальных показателей иммунитета. Однако, следует указать на тенденцию к более выраженному угнетению иммунитета у детей с множественным кариесом. Эта тенденция реализуется в конкретные статистические различия при применении предложенной нами [10] специальной математической обработки полученных данных.

Summary

STATE OF HUMORAL IMMUNITY OF CHILDREN WITH MULTIPLE CARIES OF TEETH IN DONBASS

Chizhevsky I.V., Gubanova O.I.

Key words: children, immunity, caries.

The indices of general humoral immunity have been studied in children 14,5 – 15,5 years old, living in conditions of industrial pollution. Quantity and quality specifications of B-cells and immunoglobulin A, M, G were determined. Oppression of all units of general immunity in children with multiple caries was revealed. Misbalance between quantity of B – cells and their functional activity was noticed. It was determined in both groups.

Ukrainian Ministry of the Health Public Service, Donetsk State Medical University

Матеріал надійшов до редакції 9.09.05.

Литература

1. Иммуноцитохимия и моноклональные антитела в онкогематологии / Под ред. В.П. Пинчука, Д.Ф.Глузмана. – К.: Наукова думка, 1990. – 229с.
2. Кочетова Л.И., Шиф Б.А., Цебере И.К. и др. Иммунный статус у детей с различной интенсивностью кариеса // Стоматология. – 1989. – № 3. – С. 60-63.
3. Марченко А.И., Чернышов В.П., Зелинская Н.А. и др. Состояние местного иммунитета при кариесе и его осложнениях у соматически здоровых людей // Стоматология. – 1985. – № 4. – С. 23-25.
4. Овруцкий Г.Д., Савранский Ф.З. Изменения некоторых показателей иммунитета при кариесе зубов // Казан.мед.журнал. – 1988. – № 2. – С. 104-105.
5. Овруцкий Г.Д. Иммунологические механизмы защиты против кариеса зубов // Профилактика и лечение болезней зубов и пародонта. Казань, 1988. – С. 3-8.
6. Овруцкий Г.Д., Марченко А.И., Зелинская Н.А. Иммунология кариеса зубов. – К.: Здоровье, 1991. – 96с.
7. Смоляр Н.И., Мирчук Б.Н., Крыжак М.Г. Эффективность профилактики кариеса зубов у сельских детей // Новое в терапевтической, детской и хирургической стоматологии. Тез. докл. VIII Всесоюз. съезда стомат. – М., 1987. – т.2. – С. 136-138.
8. Смоляр Н.И., Пришко З.Р. Ураженість зубів кариесом у дітей та його профілактика в умовах підвищеного радіаційного фону // Вісник стоматології. – 1995. – № 4. – С. 285-287.
9. Тирса О.В. Імунологічні та мікробіологічні дослідження слини дітей з кариесом зубів // Новини стоматології. 1999. – № 4. – С. 34-35.
10. Чижевский И.В. Применение математического анализа иммунологических показателей у детей с различной кариесрезистентностью // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2002. – Т.6. – № 6. – С.55-59.
11. Mancini G., Garbonare A., Heneman J. Immuno-chemical quantitation of antigens by single radial diffusion // Immuno-chemistry. – 1965/- № 2. – P.235.

© Чикор В.П.

УДК: 616. 314 – 77 – 003. 96

БІОЕЛЕКТРИЧНІ ПРОЦЕСИ В М'ЯЗАХ ВЕРХНЬОЇ ГУБИ ПІД ЧАС АДАПТАЦІЇ ДО ПОВНИХ ЗНІМНИХ ЗУБНИХ ПРОТЕЗІВ

Чикор В.П.

Українська медична стоматологічна академія, м.Полтава

Исследованы количественные характеристики электромиограммы мышц верхней губы 11 больных до протезирования и при адаптации к полным съемным зубным протезам. Обследовано так же 7 лиц без дефектов зубных рядов. Показано, что у беззубых больных снижается коэффициент активности и амплитуда биопотенциалов мимических мышц. Восстановление этих показателей характеризуется определенной динамикой и развивается на протяжении 30 дней от момента наложения протезов.

Ключевые слова: полные съемные зубные протезы, адаптация, электромиография, мимические мышцы, верхняя губа.

Електроміографія (ЕМГ) є визнаним методом оцінки відновлення функції жування в ортопедичних стоматологічних хворих [1]. Показано, що у беззубих хворих знижується коефіцієнт активності, змінюється час біоелектричної активності та час спокою [2]. Описано, що біоелектричні процеси в жувальних м'язах закономірно змінюються під час адаптації до повних знімних зубних протезів (ПЗП) [3]. Водночас, електроміографічні показники в мимічній мускулатурі хворих, що починають користуватися ПЗП, досліджені недостатньо. Особливо це стосується м'язів губ, які беруть активну участь у звукоутворенні.

Мета роботи – дослідити динаміку кількісних показників ЕМГ м'язів верхньої губи в хворих під час адаптації до ПЗП.

Матеріали і методи

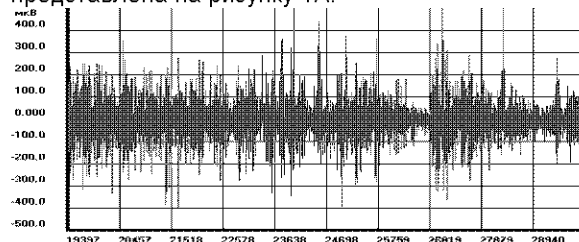
7 осіб з інтактними зубними рядами і 11 ортопедичних стоматологічних хворих обстежували за загальноприйнятою методикою [4]. Перша група була контрольною. До неї входили особи від 40 до 60 років. У них був ортогнатичний прикус без дефектів зубних рядів. Форма і розвиток губ, язика, твердого і м'якого піднебіння були такими, що зустрічаються найчастіше і відповідають середньому варіанту норми. Особи з інтактними зубними рядами, котрі увійшли до контрольної групи, не мали дефектів вимовлення звуків (заїкування, гаркавлення тощо).

Дослідну групу складали хворі віком від 45 до 70 років з повною відсутністю зубів на верхній і нижній щелепі. Втрата зубів у них була викликана захворюваннями пародонту та ускладненнями карієсу зубів. 40% хворих цієї групи вже користувались раніше зубними протезами, але потребували виготовлення нових протезів. 60% осіб вперше починали користуватися ПЗП. Форма і розміри губ, язика, піднебіння усіх хворих відповідали середнім варіантам норми. До втрати зубів вони не мали вад вимовлення звуків. Хворим дослідної групи було виготовлено повні знімні пластиночні протези з стоматологічної акрилової пластмаси „Фторакс” за загальноприйнятою технологією [4]. Виготовлені протези відповідали всім вимогам якості і добре фіксувались на верхній та нижній щелепі, не викликаючи в хворих неприємних відчуттів [5]. ЕМГ-дослідження проводили за допомогою комп'ютерної програми, розробленої на кафедрі ортопедичної стоматології та імплантології Української медичної стоматологічної академії. Проводили запис біопотенціалів мимічних м'язів у ділянці верхньої губи (далі за текстом „м'язи верхньої губи”). Біопотенціали реєстрували на

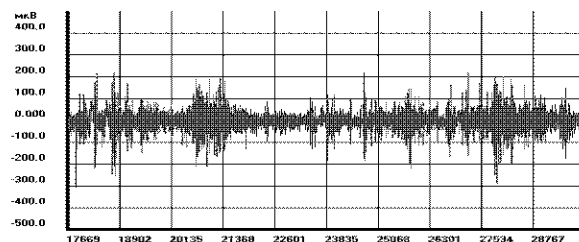
електроміографі „Neurosoft” [6]. Запис здійснювали за допомогою на шкірних срібних електродів, розміщених у пластмасі, що дозволяє залишати незмінною міжелектродну відстань у всіх повторних дослідженнях. Реєстрацію проводили під час вимовлення мовленнєвого завдання. Воно полягало в вимовленні сукупності звуків української мови, що за своїм порядком відповідає алфавіту. Обстежуваних осіб прохали виконувати завдання в середньому темпі. За такою програмою були обстежені особи з інтактними зубними рядами та всі хворі дослідної групи. ЕМГ-дослідження у хворих проводили до протезування, в день накладання протезів, через 3, 7 та 30 днів від початку користування протезами. При цьому одержували графічне відтворення ЕМГ і такі її кількісні характеристики. Показники часу біоелектричної активності і біоелектричної спокою (мс); коефіцієнт „К”, мінімальне відхилення та максимальне відхилення від ізолінії (мкВ); кількість рухів за період виконання проби. Одержані кількісні характеристики піддавали статистичній обробці за стандартною програмою Microsoft Excel. Обчислювали середню М, її помилку m та вірогідність різниці між групами [7].

Результати дослідження та їх обговорення

ЕМГ м'язів верхньої губи осіб контрольної групи представлена на рисунку 1А.



А



Б

Рис. 1 Електроміограма м'язів верхньої губи: А – особи без дефектів зубних рядів; Б – хворого О. 53 років до протезування.

Вигляд ЕМГ у хворих з повною вторинною адентією (рис. 1Б) та її кількісні характеристики істотно відрізняються від контролю (табл.1). У них відмічається збільшення кількості рухів в 1,6 рази ($p < 0,05$) і зниження коефіцієнту активності в 1,8 рази ($p < 0,01$) порівняно з контролем (табл.1). При цьому вірогідно зме-

ншується як час біоелектричної активності ($p < 0,05$), так і час біоелектричного спокою ($p < 0,1$). Таким же чином змінюється мінімальне і максимальне значення біопотенціалів. Водночас частота заповнення зростає в 1,3 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з такою в осіб з інтактними зубними рядами.

Таблиця 1
Показники ЕМГ м'язів верхньої губи при вимовлянні алфавіту хворими, що адаптуються до повних знімних зубних протезів ($M \pm m$)

Термін спостережень	Коефіцієнт активності	Час активності, мс	Час спокою, мс	Частота заповнення	Максимальне значення, мкВ	Мінімальне значення, мкВ
1. Контроль (7)	3,32±0,29	333,8±23,5	103,8 ±7,9	183 ±12,8	412,1 ±33,5	422,8 ±47,5
2. До протезування (9)	1,89 ±0,31*	191,2±24,1*	71,5±14,7	229,2±9,6*	299,6±30,1*	317,6±24,09
3. В день накладання протезів (10)	2,5±0,4	197,6±35,6	95,4±15,8	246,1±9,6*	244,6±11,06*	246,59±15,1*,**
4. Через 3 дні (11)	1,3±0,13*	159,8±13,8*	147,7±13,7*,**	239,4±8,8*	209,07±21,4*,**	231,8±23,2*,**
5. Через 7 днів (11)	1,37±0,04*	144,6±23,6*	59,3±4,2*	248,1±12,4*	202,1±16,7*,**	212,1±17,9*,**
5. Через 30 днів (7)	2,6±0,2	325,1,6±26,7*	125,7±10,3	193,1±23,4	365,2±15**	362,8±20,1**

Примітки: 1. В дужках кількість спостережень;

2. * - $p < 0.05$ у порівнянні з контролем

** - $p < 0.05$ у порівнянні з показниками до протезування

ЕМГ м'язів верхньої губи в день накладання протезів наведена на рис. 2А.

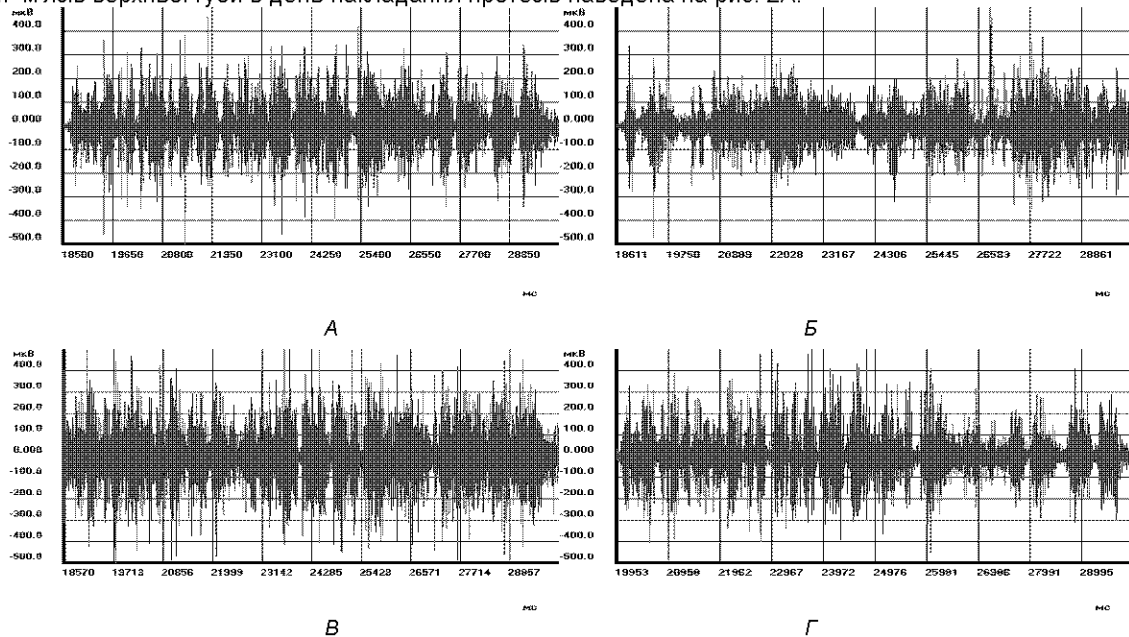


Рис.2 ЕМГ м'язів верхньої губи хворого О. 53 років під час адаптації до повних знімних зубних протезів.

Умовні позначення: А – в день накладання протезів; В – через 3 дні;

Г – через 7 днів; Д – через 30 днів від початку користування протезами.

В ній зберігаються відмінності від показників контрольної групи, аналогічні таким у попередньому терміні спостережень, а зміни в мінімальному значенні біопотенціалів додатково поглиблюються (табл.1).

Типовий вигляд ЕМГ м'язів верхньої губи через 3 дні від початку користування ПЗЗП представлено на рис.2Б. В цей період спостерігається подальше зниження коефіцієнту активності (табл. 1). Він у 2,6 рази ($p < 0,001$) менший за показники контрольної групи і

відповідно в 1,5 рази ($p < 0,1$) та в 1,9 рази ($p < 0,05$) менший за коефіцієнт активності до протезування та в день накладання протезів. При цьому час біоелектричної активності лишається нижчим за контроль і суттєво не відрізняється від такого в попередні строки лікування. Час біоелектричного спокою зростає до норми і вірогідно перевищує даний показник до протезування ($p < 0,002$) та в день накладання ПЗЗП ($p < 0,002$). Решта показників ЕМГ м'язів верхньої губи не відрі-

няється від аналогічних параметрів у попередні терміни адаптації активності.

ЕМГ м'язів верхньої губи при вимовлянні алфавіту через 7 днів від початку користування ПЗЗП наведена на рис.2В. В цьому терміні спостережень відбувається значне зростання кількості рухів, яка в 2,5 рази ($p < 0,002$) перевищує показники контрольної групи та в 1,5-1,7 рази ($p < 0,05$) показники решти груп (табл.1). Через 7 днів від початку користування ПЗЗП коефіцієнт активності та час біоелектричної активності лишаються такими, як і через 3 дні від початку адаптації. Спостерігається істотне зниження часу біоелектричного спокою, який за своїм значенням наближується до такого в беззубих хворих. Максимальне і мінімальне відхилення біопотенціалів лишається на рівні показників попередньої групи.

Через 30 днів від початку користування ПЗЗП кількість рухів на ЕМГ м'язів верхньої губи не відрізняється від контролю (рис.2Г). При цьому час активності істотно зростає (табл.1). Спостерігається також збільшення часу біоелектричного спокою, що найбільш помітно в порівнянні з показниками до протезування ($p < 0,02$) та через 7 днів після накладання ПЗЗП ($p < 0,002$). Внаслідок змін часу біоелектричної активності та часу біоелектричного спокою коефіцієнт „К” зростає і наближується до норми. Частота заповнення нормалізується. Через 30 днів адаптації амплітуда біопотенціалів м'язів верхньої губи (максимальне і мінімальне значення) істотно збільшується в порівнянні з показниками інших термінів спостережень дослідної групи і наближується до такої в осіб з інтактними зубними рядами.

Таким чином, повна відсутність зубів позначається не тільки на електроміографічних характеристиках жувальних м'язів [8], а й на електрофізіологічних процесах у мимічній мускулатурі, зокрема в коловому м'язі рота. Найбільш важливими змінами є зниження коефіцієнту активності і амплітуди біопотенціалів, що може бути наслідком атонії або атрофії в зазначених м'язах. Накладання протезу відразу збільшує час біоелектричної активності і викликає тенденцію до зростання коефіцієнту активності, що, імовірно, вказує на посилення збудних процесів. Амплітуда біопотенціалів при цьому лишається такою, як і до протезування, що може пояснюватись необхідністю певного часу на відновлення тонуусу і кількості скоротливих одиниць.

Summary

BIOELECTRIC PROCESSES IN MIMIC MUSCLES OF A UPPER LIP DURING THE ADAPTATION TO COMPLETE REMOVABLE DENTURES

Chikor V.P.

Key words: dentures, adaptation, electromyography, mimic muscles, upper lip.

It was investigated the quantitative parameters of electromyograms of a upper lip muscles in 11 edentulous patients before treatment and during the adaptation to complete removable dentures. Also it was 7 observed persons without the defects of teeth lines. It is shown, that activity coefficient and the amplitude of mimic muscles biopotentials are diminished. The restoration of these parameters is characterized by its own dynamics. It is developed during 30 days after first dentures using.

Ukrainian Ministry of the Health Public Service, Ukrainian Medical Stomatological Academia,
Shevchenko Str., 23, Poltava, 36024

За даними спостережень, цей час для м'язів верхньої губи становить 30 днів, коли амплітуда біопотенціалів (як сума мінімального і максимального відхилень від ізоїнії) зростає і не відрізняється від такої в осіб з інтактними зубними рядами.

Через 30 днів кінцевим результатом адаптації односторонньо є зростання часу спокою та коефіцієнту „К” до норми. Одержані результати свідчать, що при протезуванні відновлення мови залежить як від змін резонаторних властивостей ротової порожнини [9], так і від стану мимічної мускулатури. Це відкриває перспективу управління процесами мовної адаптації шляхом впливу на нервово-м'язову складову мовленнєвого апарату.

Література

1. Пелехан Л.І. Використання електроміографічного дослідження функціонального стану жувальних м'язів в клініці ортопедичної стоматології // Галицький лікарський вісник. - 2003, №1. - С.129-131.
2. Пелехан Л.І., Пітик М.І., Рожко М.М., Палійчук І.В. Електроміографічне дослідження жувальних м'язів у пацієнтів з повною відсутністю зубів // Матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конф. "Сучасні підходи до лікування та профілактики основних стоматологічних захворювань". - Івано-Франківськ, 2003. - С.120-121.
3. Король М.Д., Тесленко А.И., Киндий Д.Д. Оценка функционального состояния жевательных мышц в процессе адаптации к съёмным конструкциям зубных протезов // Актуальні питання ортопедичної стоматології: 36 наук.праць наук.-практ.конф. - Полтава, 1996. - С.38-40.
4. Калинина Н.В., Загорский В.А. Протезирование при полной потере зубов. - М.: Медицина, 1990. - 223 с.
5. Беліков О.Б. Клініко-лабораторна оцінка якості повних знімних протезів та методи її підвищення у масовому виробництві: Авторефер. дис. канд. мед. наук. - Полтава, 1993. -16 с.
6. Дворник В.М. Вивчення довільного жування у осіб з інтактними зубними рядами за допомогою комп'ютерної аналізуючої системи. // Вісник стоматології. - 1999. - №3. - С. 43-45.
7. Лапач Н.С., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel.-К.: Моріон, 2002.-320 с.
8. Нідзельський М.Я. Механізми адаптації до стоматологічних протезів – Полтава, 2003.-116с.
9. Павленко А.В., Шупяцкий И.М. Профілактика і лікування фонетико-лінгвістичних змін при стоматологічних втручаннях. // Український стоматологічний альманах. - 2002. - №1. - С.28-30.

Матеріал надійшов до редакції 27.09.05.

© Ярынич-Бучинская Н.П., Скрипников П.Н., Кайдашев И.П.
УДК 616.314.8 – 002.4 – 08 – 092.9 : 611.013

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ СПОНТАННОГО ПАРОДОНТИТА ПРЕПАРАТАМИ ЭМБРИОНАЛЬНЫХ ТКАНЕЙ

Ярынич-Бучинская Н.П., Скрипников П.Н., Кайдашев И.П.

Украинская медицинская стоматологическая академия, Полтава

Вивчалися процеси, що відбуваються в тканинах пародонта щурів зі спонтанним пародонтитом, у відповідь на імплантацію суспензій клітин нервової тканини “Кріоцеребрум МО-3” і кісткової крихти “КХК -14”. Тваринам здійснювали кюретаж пародонтальних кишень, у перетинну складку вводили суспензію “Кріоцеребрум МО-3”, а в пародонтальні кишень – “КХК -14”. Через 30 днів після введення препаратів було виявлено, що експериментальна терапія спонтанного пародонтита у щурів препаратами ембріональної нервової тканини людини малоефективна і може викликати загострення хронічного запального процесу в пародонті. Терапія щурів препаратом транспланта кістково-хрящової крихти призводить до зменшення ступеня резорбції кісткової тканини, але не усуває хронічний запальний процес в окозубних тканинах.

Пародонтит является хроническим воспалительным заболеванием околозубных тканей и приводит к разрушению соединительной ткани и резорбции альвеолярной кости.

Для изучения патологических процессов в пародонте широко применяются экспериментальные модели на животных. Патологические изменения в пародонте крыс могут развиваться вследствие действия как системных (например, интоксикация), так и местных факторов – рост микробных зубных бляшек, травмы и т.д. [1]. Соответственно этим этиологическим факторам и воспроизводят экспериментальные модели пародонтита, при устранении этиологической причины экспериментальная патология претерпевает обратное развитие [2, 3]. Одной из наиболее оптимальных и приближенных к заболеванию у человека является спонтанный пародонтит у крыс.

В комплексной терапии пародонтита приоритетная роль принадлежит хирургическим методам. Среди хирургических методов лечения особое место занимает реконструктивная хирургия пародонтита с использованием разных типов трансплантатов и мембран.

В последние годы начало активно развиваться направление терапии с применением эмбриональных клеток и тканей для лечения заболеваний самой различной этиологии. Известны примеры использования в клинической практике клеток и тканей эмбрионов человека и животных, в том числе, и для лечения стоматологических заболеваний [4, 5]. Зачастую подобные клинические исследования страдают отсутствием или несовершенностью доклинических исследований и, соответственно, поверхностным изучением механизмов действия имплантированных клеток и продуктов их жизнедеятельности.

Целью нашего исследования явилось изучение процессов, происходящих в тканях пародонта крыс со спонтанным пародонтитом, в ответ на имплантацию различных препаратов, содержащих эмбриональные клетки и их продукт.

Материалы и методы

Исследование проведено на 18 крысах самках линии Вистар в возрасте 4-5 месяцев массой 180-200 г. Животные находились на стандартном рационе питания. Все манипуляции с животными проводили по разрешению этической комиссии Украинской медицинской стоматологической академии.

Эти животные были отобраны на основе клинических признаков спонтанного пародонтита – оголение шеек зубов, повышение подвижности зубов, симптоматический гингивит. Животные были разделены на 5 групп: 1 группа – животным под внутрибрюшинным наркозом тиопентала натрия проводили кюретаж пародонтальных карманов; 2 группа – животным проводили кюретаж и в переходную складку вводили 50 мкл суспензии “Криоцеребрум МО-3”, разведенной 1:10 стерильным физиологическим раствором; 3 группа – идентична второй, но суспензию применяли в разведении 1:100; 4 группа – животным после кюретажа в пародонтальный карман вносили суспензию костной крошки “КХМ 14”; 5 группа – животным после кюретажа вводили в пародонтальный карман суспензию костной крошки и в переходную складку – суспензию клеток нервной ткани “Криоцеребрум МО-3” в разведении 1:10.

Через 30 дней после введения препаратов животных умерщвляли методом цервикальной дислокации.

Для гистологического исследования отбирали нижние челюсти, которые фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина, затем ткани деминерализовали в 10 % растворе ЭДТА [6]. По общепринятой методике образцы заключали в парафин, гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином.

Результаты документировали фотографически на микроскопе “Люмам-Р8” (Ломо, Россия) на пленку “Konika VX 200”.

Результаты и их обсуждения

У крыс при спонтанном пародонтите нами обнаружены значительные воспалительные инфильтраты, представленные плазмócитами, лимфоидными и макрофагальными клетками, что характерно для хронического воспалительного процесса (фото 1). Больше всего обнаруживались активированные фибробласты. В самой связке часто встречаются признаки дегенеративных изменений, в том числе и участки некрозов, отдельные фокусы гиалиновых масс – зоны овальной формы, бесструктурные, лишенные клеток, окрашенные эозином в светло-розовый цвет. Волокна связки подвержены дегенерации, резорбции и потере прикрепления к кости. У некоторых животных наблюдали также потерю прикрепления волокон к цементу корня зуба.

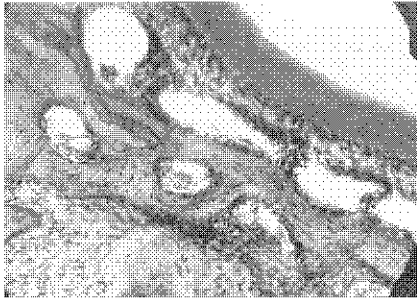


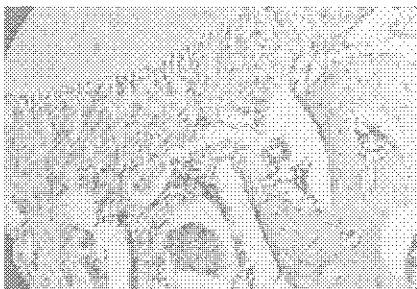
Фото 1. Спонтанний пародонтит у крыс. Инфильтрация тканей околозубной связки мононуклеарами. Признаки резорбции кости альвеолярного отростка нижней челюсти. Увеличение $\times 60$. Окраска гематоксилин-эозин.

Сосудистое русло пародонта с признаками стаза, иногда встречались расширение периваскулярного пространства и диапедез эритроцитов. В некоторых сосудах наблюдали пристеночные микротромбы и периваскулярные воспалительные инфильтраты.

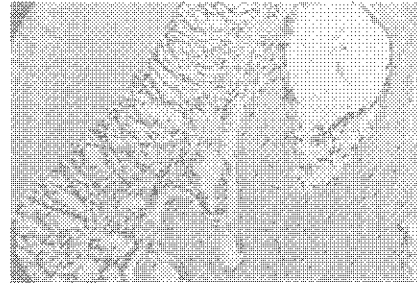
Деструкция кости альвеолярного отростка определялась со стороны связки зуба и межзубных перегородок. Резорбция выявлена в основном на поверхности кости со стороны воспалительного инфильтрата. В зонах активной перестройки кости наблюдали рассеянные остеокласты и стимулированные фибробласты. Развивающиеся костные дефекты заполнены грануляционной тканью богатой фибрином. В некоторых участках выявлено истончение и даже полная деградация костной пластинки альвеол.

Во 2 группе животных, которым одновременно с кюретажем вводили суспензию "Криоцеребрум МО-3" в разведении 1:10, наблюдали клиническое ухудшение течения заболевания, повышение подвижности зубов, в отдельных случаях в зоне кюретажа обнаруживались костные секвестры.

При микроскопическом исследовании отмечали присутствие значительных круглоклеточных инфильтратов как в субэпителиальной соединительной ткани, так и в области связки зуба. Наблюдались явления стаза в микроциркуляторном русле. Отмечено истончение волокон связки зуба, в ряде случаев потеря прикрепления. Остеокласты расположены в лакунах на поверхности кости в тесном соседстве с периодонтом, нарушение баланса между резорбцией и реконструкцией кости, с доминированием резорбции. Лакуны резорбции полукруглой и неправильной формы в кости со стороны измененного периодонта (фото 2). Подобная патоморфологическая картина соответствует обострению хронического воспалительного процесса в пародонте [7].



А



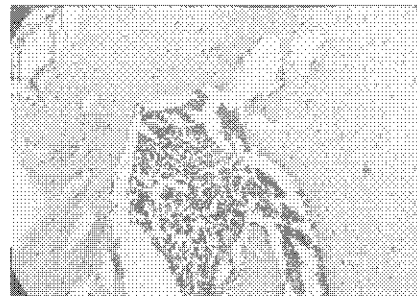
Б

Фото 2. Спонтанний пародонтит у крыс. Введение препарата "Криоцеребрум – МО 3" в разведении 1:10.

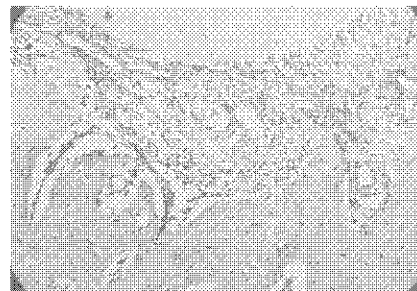
А. Явления резорбции костной ткани.

Б. Дегенерация волокон периодонта.

При введении животным со спонтанным пародонтитом препарата "Криоцеребрум МО-3" в большем разведении – 1:100 обострение хронического процесса проявлялось в меньшей степени. При этом наблюдались круглоклеточные инфильтраты в тканях альвеолярного отростка, поражения связки зуба было выражено в меньшей степени, хотя отмечалось дегенерация волокон и нарушение микроциркуляции (фото 3).



А



Б

Фото 3. Спонтанний пародонтит у крыс. Введение препарата "Криоцеребрум МО-3" в разведении 1:100.

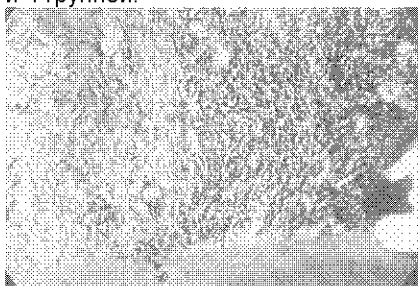
А. Массивные круглоклеточные инфильтраты.

Б. Дегенерация волокон периодонта и нарушения микроциркуляции.

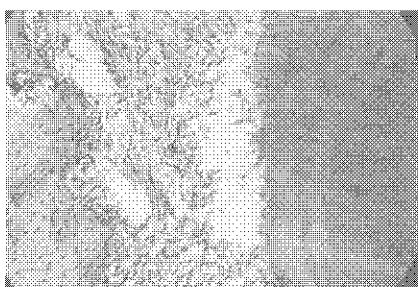
В 4 группе животных, которым непосредственно в зону кюретажа вводили препарат "КХМ 14", через 30 дней после вмешательства появились признаки клинической стабилизации процесса: несколько уменьшилась подвижность моляров, уменьшились признаки симптоматического гингивита, стабилизировалось на одном уровне обнажение корней зубов. Тем не менее, при микроскопическом исследовании продолжали наблюдаться признаки хронического воспалительного процесса в околозубных тканях – инфильтрация

связки зуба мононуклеарами, потеря прикрепления волокон связки к цементу (фото 4). Однако, обращало на себя внимание уменьшение степени поражения костной ткани, в данной группе, суммарно процессы реконструкции кости преобладали над деструкцией.

Нами также было исследовано комбинированное воздействие препаратов “Криocereбрум МО-3”, вводившегося в переходную складку и “КХМ-14”, вводившегося в пародонтальный карман. Клиническая картина у животных пятой группы мало отличалась от проявлений спонтанного пародонтита у животных, подвергшихся только кюретажу. При микроскопическом исследовании выявлены патологические изменения в целом соответствовавшие хроническому воспалительному процессу (фото 5). Интенсивность такого процесса соответствовала промежуточной степени между 3 и 4 группой.



А



Б

Фото 4. Спонтанный пародонтит у крыс. Введение препарата “КХК-14”.

А. Массивная круглоклеточная инфильтрация в области дна пародонтального кармана.

Б. Потеря прикрепления волокон связки зуба к цементу.

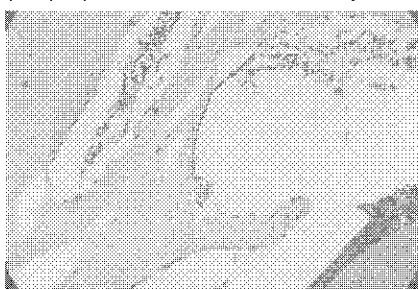


Фото 5. Спонтанный пародонтит у крыс. Комбинированное введение препаратов “Криocereбрум МО-3” и “КХК-14”. Разрушенный участок связки зуба

Анализируя полученные результаты в начале необходимо остановиться на основах возникновения спонтанного пародонтита у крыс. Патогенетически спонтанный пародонтит у крыс возникает вследствие действия эндогенных факторов, преимущественно на системном уровне. Среди таких факторов лидируют

нарушения перекисного окисления липидов, микроциркуляции и т. д. [8]. Это является основным отличием этой модели от таких, где действуют преимущественно местные факторы, например лигатурный пародонтит [9]. Хотя при этом же лигатурном пародонтите обнаруживаются и системные реакции (например, нейрогенные влияния). Как правило, спонтанный пародонтит более резистентен к терапии по сравнению с лигатурным и/или микроб-индуцированным пародонтитом [10, 11]. Поэтому выбранная модель максимально приближена к хроническому генерализованному пародонтиту у людей.

Нами для экспериментального исследования были выбраны препараты “Криocereбрум МО-3” и “КХК-14”.

“Криocereбрум МО-3” представляет собой криоконсервированную суспензию фетальной церебральной ткани, которую получают из различных участков фетального головного мозга человека 18-27 недель гистации. В результате трансформации нейротканей, производимой при помощи современных криобиологических процессов и высокотехнологической фильтрации, в суспензии содержатся: нейропептиды, нейрорегуляторы, цитокины, ферменты, опиоидные соединения, факторы роста, антипролиферативные соединения, нейромедиаторы.

“КХК-14” (костно-хрящевая крошка) является трансплантатом из фетальной костной или хрящевой ткани на основе экстракта плаценты, обладает низкой антигенностью, может служить не только матрицей для новообразующейся кости, но и стимулировать процессы регенерации, не нарушая морфогенез.

Применение суспензии нервной ткани эмбрионов мотивировалось хорошо доказанной ролью нейротрофического компонента в патогенезе генерализованного пародонтита [12, 13, 14]. В тоже время в литературе широко представлены результаты использования препаратов костной ткани для терапии пародонтита. Нами в условиях спонтанного пародонтита у крыс вводилась суспензия нервной ткани эмбрионов в переходную складку в 10-кратных разведениях (1:10 и 1:100). Полученные результаты свидетельствовали о том, что препарат “Криocereбрум” на протяжении 30 дней после введения вызвал обострение хронического воспалительного процесса в пародонтите. По нашему мнению это может быть связано с несколькими причинами. Во-первых, со значительной зрелостью клеток, входящих в состав препарата (повышение экспрессии молекул гистонесовместимости), во-вторых, с видовой несовместимостью (реципиент-крыса, донор-человек). Кроме того, нельзя исключить стимуляцию местных воспалительных процессов вследствие неспецифического стимулирующего действия тканевых лигандов.

Более эффективным явилось введение препарата “КХК-14”, который хотя и не устранял явлений хронического воспаления в пародонтите, но существенно уменьшал выраженность резорбции костной ткани. Комбинирование обоих препаратов для лечения спонтанного пародонтита не приводило к положительному результату.

Выводы

1. Спонтанный пародонтит у крыс является объективной моделью хронического генерализованного пародонтита у человека и не имеет тенденции к самоизлечению.
2. Экспериментальная терапия спонтанного пародонтита у крыс препаратами эмбриональной нервной ткани человека малоэффективна и может вызывать обострение хронического воспалительного процесса в пародонте.
3. Экспериментальная терапия спонтанного пародонтита у крыс препаратом трансплантата костно-хрящевой крошки приводит к уменьшению степени резорбции костной ткани, но не устраняет хронический воспалительный процесс в окозубных тканях.

Литература

1. Keles G.C., Acikgoz G., Ayas B., Sakalliglu E., Firatli E. Determination of systemically and locally induced periodontal defects in rats // *Indian J Med Res.* – 2005. – 121, № 3. – P. 176-184.
2. Sobaniec H., Sobaniec-Lotowska M.E. Morphological examinations of hard tissues of parodontium and evaluation of selected processes of lipid peroxidation and in blood serum of rats in the course of experimental periodontitis // *Med Sci Monit.* – 2000. – 6(5). – P. 875-881.
3. Listgarten M.A. Pathogenesis of periodontitis // *J Clin Periodontol.* – 1986. – 13. – P. 418-426.
4. Іваницька О.С. Перспективи застосування ембріональної нервової тканини в лікуванні невротій лицевого нерва // Мат. Всеукр. наук.-практ. конф. "Сучасні підходи до лікування та профілактики основних стоматологічних захворювань". – Івано-Франківськ, 2003. – С. 63-64.
5. Маланчук В.О., Остахова В.С., Ціленко О.Л. Сучасні погляди на остеогенні клітини-попередники, регенерацію кісткової тканини, остеointegraцію // Мат. І Укр. Міжнарод. Конгр. "Стоматологічна імплантологія, остеointegraція". – Київ, 14-15 травня 2004. – С.27.
6. Лили Р. Патологическая техника и практическая гистохимия. – М.: Медицина, 1969. – С. 645.
7. Rifkin BR, Heijl L. The occurrence of mononuclear cell at sites of osteoclastic bone resorption in experimental periodontitis. *J. Periodontol.* – 1979. – 50, 12. – P. 636-640.
8. Силенко Ю.И., Веснина Л.Э., Мищенко В.П. Эффект пародонтальных пептидов на перекисное окисление липидов мембран и свертывание крови у крыс при спонтанном пародонтите // *Физиол. журн.* – 1994. – 40(2). – С.88-91.
9. Gyorfı A, Fazekas A, Suba Z, Ender F, Rosivall L. Neurogenic component in ligature-induced periodontitis in the rats // *J. Clin Periodontol.* – 1994. – 21(9). – P. 601-605.
10. Breivik T, Sluyter F., Hof M., Cools A. Differential susceptibility to periodontitis genetically selected Wistar rat lines that periodontitis in their behavioral and endocrinological response to stressors // *Behav. Jen.* – 2000. – 30. – P. 123-30.
11. Kornman KS, Holt SC, Robertson PB. The microbiology of ligature – induced periodontitis in the cynomolgus monkey // *J Periodontol Res.* – 1981. – 16. – P. 363-371.
12. Турбина Л.Г., Волкова В.В., Дамиллов В.Д., Пузин М.Н. Функциональное состояние нервной системы у больных пародонитом // *Стоматология.* – 1995. – Т. 74, № 5. – С. 42-44.
13. Турбина Л.Г., Пузин М.Н., Окнин В.Ю., Козлов В.Ю. Вегетативная регуляция при пародонтите // *Стоматология.* – 1995. – № 6. – С. 69-71.
14. Moss M.E. Exploratory cage-control analysis of psychosocial factors and adult periodontitis // *J Periodontol.* – 1996. – 67. – P. 1060.

Summary

EXPERIMENTAL THERAPY OF SPONTANEOUS PERIODONTITIS BY EMBRYONIC TISSUES PREPARATIONS

Yarynich-Buchinskaya N.P., Skripnikov P.N., Kaidashev I.P.

Key words: periodontitis, embryonic tissues preparations.

The processes in rat periodont tissues with suspensions of embryonic nervous tissues and bone particles were studied. After 30 days of implantation we observed the low efficiency of this therapy and exacerbation of chronic inflammation even. The therapy by combined preparation of bone and cartilage particles was more preferable.

Ukrainian Ministry of the Health Public Service, Ukrainian Medical Stomatological Academia,
Shevchenko Str., 23, Poltava, 36024

Матеріал надійшов до редакції 9.09.05.

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

© Цепколенко В.А.

УДК: 615.213.015.2: 615.31:577.112.6.07

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ЖЕНЩИН С РАЗЛИЧНОЙ ВЫРАЖЕННОСТЬЮ КОСМЕТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ КОЖИ ЛИЦА

Цепколенко В.А.

ГП «Украинский НИИ медицины транспорта», Одесса, Украина (руководитель-з.д.н.т. Украины, проф. Гоженко А.П.).

У жінок зі скаргами на наявність зморшок шкіри обличчя гінекологічна захворюваність запальної етіології була вищою у порівнянні до такої у практично здорових жінок аналогічного віку. В структурі оваріально-менструальних розладів у жінок з необхідністю косметологічної допомоги має місце більш висока представленість альгоменореї, менометрорагії, до- та післяменструальних кровотеч при одночасній більш низькій частоті оліго-, дисменореї, опсоменореї і змішаної форми порушень оваріально-менструальної функції у порівнянні до практично здорових жінок відповідних вікових груп. Вікова динаміка частоти опсоменореї є протилежною до відповідного показника вікової динаміки в групах контролю, що може свідчити про інші у порівнянні до природних інволютивних змін репродуктивної системи жінок механізми порушень у жінок, які мають показання до косметичних лікувальних заходів.

Ключові слова: гінекологічна захворюваність, оваріально-менструальний цикл, косметичні порушення шкіри.

Проблема преждевременных инволютивных изменений кожных покровов является весьма актуальной с научно-практических позиций и требует рассмотрения комплекса факторов, которые имеют значение в формировании косметических дефектов кожи [1,2]. Одним из подобных факторов являются изменения репродуктивной системы женского организма, характер нарушений которых и распространенность отдельных форм нарушений с типическими косметическими поражениями кожи требуют дальнейших исследований [3, 4].

Поэтому целью настоящего исследования явилась эпидемиологическая оценка показателей гинекологической заболеваемости женщин, предъявляющих жалобы на избыточные морщины кожи лица.

Материалы и методы исследования

В работе морщины кожи классифицировали на мимические, статистические и гравитационные [1]. В качестве групп контроля эпидемиологические исследования проводили у практически здоровых женщин, возраст которых соответствовал таковому в группах женщин с жалобами на наличие мимических морщин (опытная группа- 157 женщин, возраст которых составил $25,4 \pm 1,3$ года контроль- 115 женщин средним возрастом $26,0 \pm 1,8$ года), статических морщин (опытная группа- 202 женщины возраст которых составил $32,4 \pm 1,6$ года, контроль- 110 женщины средним возрастом $33,1 \pm 1,8$ года) и гравитационные морщины (188 женщин в опытной группе средним возрастом

$50,7 \pm 2,4$ года и группа контроля- 105 женщин средним возрастом $51,5 \pm 3,1$ года).

Все результаты исследований обрабатывали статистически с применением критерия ANOVA+ Newmann-Keuls.

Результаты и обсуждение

Анализ полученных результатов показал, что у женщин с жалобами на наличие мимических морщин регистрировалось достоверное увеличение показателя общей гинекологической заболеваемости в сравнении с контролем (Табл. 1). Более значительное возрастание данного показателя отмечалось в группах женщин с жалобами на статические и гравитационные морщины (Табл. 1). Причем, динамика нарастания данного показателя характеризовалась статистическими различиями между группами ($P < 0,001$). Подобные различия, хотя и несколько менее выраженные, имели место и между соответствующими группами контроля (Табл. 1).

Рассматривая структур гинекологической заболеваемости женщин, следует подчеркнуть, что в группе контроля вклад в общую гинекологическую заболеваемость обеспечивался в основном заболеваниями невоспалительной этиологии (кисты, доброкачественные опухоли и гиперпластические процессы), в то время как в группах женщин, обратившихся в клинику за косметологической помощью нарастание гинекологической заболеваемости в группах с возрастом осуществлялось подавляющим образом за счет гинеко-

логических заболеваний воспалительной этиологии (Табл. 1). При этом представляет интерес, что у женщин с жалобами на наличие морщин частота невоспалительных гинекологических заболеваний в старшей возрастной группе была достоверно меньше таковой, чем в группе контроля, в которой, в свою очередь, наибольшая частота воспалительных пораже-

ний гениталий имела место в первой (наиболее молодой) группе наблюдения.

Во всех исследованных группах регистрировалось значительное превалирование частоты нарушений овариально-менструального цикла, а также выраженный болевой синдром внизу живота с иррадиирующими болями в область паха (Табл. 1).

Таблица 1
Структура гинекологической заболеваемости женщин с различными формами морщин ($M \pm \sigma$).

N	Нозоформа нарушения овариально-менструальной функции	Тип морщин					
		Мимические		Статические		Гравитационные	
		Исследуемая группа	Контрольная группа	Исследуемая группа	Контрольная группа	Исследуемая группа	Контрольная группа
1	Всего обследовано	157	115	202	110	188	105
2	Общая гинекологическая заболеваемость	70 (44,6 \pm 4,0) ***	47 (40,9 \pm 4,6)	113 (55,9 \pm 3,5) ***	51 (46,4 \pm 4,7)	111 (59,0 \pm 3,6) ***	48 (50,4 \pm 4,9)
3	Воспалительные заболевания	44 (28,0 \pm 3,6) ***	28 (24,3 \pm 4,0)	77 (38,1 \pm 3,4) ***	22 (20,0 \pm 3,8)	71 (37,8 \pm 3,5) ***	23 (21,9 \pm 4,0)
4	Заболевания невоспалительной этиологии	26 (16,6 \pm 3,0)	19 (16,5 \pm 2,97)	36 (17,8 \pm 2,7)	19 (17,3 \pm 3,6)	40 (21,3 \pm 3,0) ***	25 (23,8 \pm 4,2)
5	Нарушения менструального цикла	89 (56,7 \pm 5,2) ***	55 (47,8 \pm 4,7)	121 (59,9 \pm 3,4) ***	53 (48,2 \pm 4,8)	116 (61,7 \pm 3,5) ***	47 (44,8 \pm 4,8)
6	Болевой синдром внизу живота	124 (79,0 \pm 3,25) ***	74 (64,3 \pm 4,74)	151 (74,7 \pm 3,1) ***	66 (60,0 \pm 4,67)	145 (77,1 \pm 3,1) ***	74 (70,5 \pm 4,4)

Примечание: *** $P < 0,001$ в сравнении с показателями в соответствующей контрольной группе (критерий t-Стьюдента).

Дополнительный анализ частоты отдельных форм нарушений овариально-менструальной функции женщин составил отдельную задачу настоящего исследования (Табл. 2). Было установлено, что в группе женщин наиболее молодого возраста, обратившихся с жалобами на наличие мимических морщин, отмечалась увеличенная в сравнении с группой контроля частота альгоменорреи, менометроррагии, пред- и послеменструальных кровотечений (Табл. 2). При этом в данной группе регистрировалось также снижение частоты олигодисменорреи, опсоменорреи и низкая частота смешанных форм нарушений. Подо-

бные соотношения между отдельными формами овариально-менструальными расстройствами имели место и в остальных группах женщин (Табл. 2). При этом между группами женщин с различным типом морщин отмечались статистически достоверные различия по частоте развития отдельных форм нарушений овариально-менструальной функции. Исключение составляла группа женщин со статическими морщинами, у которых не было отмечено различий в частоте олигодисменорреи в сравнении с группой контроля ($P > 0,05$) (Табл. 2).

Таблица 2
Структура нарушений овариально-менструальной функции у женщин с различными формами морщин ($M \pm \sigma$).

N	Нозоформа нарушения овариально-менструальной функции	Тип морщин					
		Мимические		Статические		Гравитационные	
		Исследуемая группа (n=89)	Контрольная группа (n=55)	Исследуемая группа (n=121)	Контрольная группа (n=53)	Исследуемая группа (n=116)	Контрольная группа (n=47)
1	Альгоменоррея	35 (39,4 \pm 5,2) ***	19 (34,5 \pm 6,41)	37 (30,6 \pm 4,2) ***	14 (26,4 \pm 6,0)	28 (24,1 \pm 4,0) ***	10 (21,3 \pm 6,0)
2	Олигодисменоррея	8 (9,0 \pm 3,0) ***	7 (12,7 \pm 4,7)	24 (19,8 \pm 3,6)	11 (20,7 \pm 5,6)	33 (28,4 \pm 4,2) ***	10 (21,3 \pm 6,0)
3	Менометроррагия	14 (15,7 \pm 3,86) ***	6 (10,9 \pm 4,2)	17 (14,0 \pm 3,15) ***	5 (9,4 \pm 4,0)	15 (12,9 \pm 3,11) ***	4 (8,5 \pm 4,07)
4	Пред- и постменструальные кровотечения	9 (10,1 \pm 3,2) ***	4 (7,3 \pm 3,5)	10 (8,3 \pm 2,5) ***	3 (5,7 \pm 3,2)	8 (6,9 \pm 2,4) ***	2 (4,2 \pm 2,9)
5	Опсоменоррея	11 (12,3 \pm 3,5) ***	9 (16,4 \pm 5,0)	14 (11,6 \pm 2,9) ***	10 (18,9 \pm 5,4)	10 (8,6 \pm 2,6) ***	11 (23,4 \pm 6,2)
6	Смешанная форма нарушений	12 (13,5 \pm 3,6) ***	10 (18,2 \pm 5,2)	19 (15,7 \pm 3,3) ***	10 (18,9 \pm 5,4)	22 (19,0 \pm 3,6) ***	10 (21,3 \pm 7,0)

Примечание: *** $P < 0,001$ в сравнении с показателями в соответствующей контрольной группе (критерий t-Стьюдента).

В контрольных группах отмечались возрастные особенности овариально-менструальных нарушений, выражавшиеся в снижении представленности альгоменорреи в группе женщин старшего возраста, сни-

жении выраженности менометроррагического синдрома, а также пре- и постменструальных кровотечений (табл. 2). При этом одновременно возрастала частота олигодисменорреи, опсоменорреи, а также

смешанной формы нарушений овариально-менструального цикла. В то же время, иная динамика показателей имела место в группах женщин, получавших лечение. Так, в частности, синдром опсоменорреи имел отчетливую тенденцию к снижению частоты встречаемости с увеличением возраста женщин.

Таким образом, полученные результаты показали, что женщины, обратившиеся в клинику с жалобами на наличие морщин кожи, являющихся показанием к косметической коррекции, характеризовались высокой гинекологической заболеваемостью, в особенности заболеваниями воспалительной этиологии, более высокой представленностью нарушений овариально-менструальной функции в сравнении с практически здоровыми женщинами аналогичного возраста.

В структуре овариально-менструальных расстройств у женщин с жалобами на наличие морщин кожи имеет место более высокая представленность альгоменорреи, менометроррагии, пред- и послеменструальных кровотечений при одновременно более низкой частоте олиго-, дисменорреи, опсоменорреи и смешанной формы нарушений овариально-менструальной функции в сравнении с практически здоровыми женщинами соответствующих возрастных групп. При этом возрастная динамика частоты опсоменорреи является противоположной соответствующим показателям возрастной динамики в группах контроля, что может свидетельствовать об иных в сравнении с естественными инволютивными изменения репродуктивной системы женщин механизмах нарушений у женщин, имеющих показания к косметическим лечебным мероприятиям. Следует подчеркнуть, что в основе формирования подобного расстройства могут находиться механизмы активирования эндогенной опиатной системы [5], которая также активируется в условиях развития стрессорных реакций, в том числе в связи с хроническими воспалительными заболеваниями.

Таким образом, проведенные клинико-эпидемиологические исследования и установленные формы овариально-менструальных расстройств свидетельствуют о специфических формах нарушений у женщин, имеющих показания к проведению косметологических эстетических лечебных мероприятий, что отличает

данную категорию пациенток от типических возрастных инволютивных изменений со стороны репродуктивной системы женского организма. Данный момент имеет принципиальное значение для обоснования положения о том, что морфофункциональные изменения кожи детерминированы состоянием нейрогормональной регуляции циклических процессов женского организма [2].

Выводы:

1. Достоверные различия показателей гинекологической заболеваемости между группами женщин, сформированных по признаку различных по своему типу морщин кожи, в сочетании с различиями возрастной динамики отдельных показателей патологии репродуктивной системы в сравнении с таковой у практически здоровых женщин (возрастной контроль), показывает, что в основе патогенетических нарушений кожи могут находиться самостоятельные механизмы патогенеза, не детерминированные естественными механизмами старения.

2. Коррекция нарушений овариально-менструального цикла может представлять собой важный компонент комплексных лечебных мероприятий у женщин с косметическими нарушениями кожных покровов.

Литература

1. Фержтек О. Косметика и дерматология. Медицина, Москва, 1990.-248 с.
2. Цепколенко В.А., Насибуллин Б.А., Паляничка О.В. Комплексная фармако-физиотерапевтическая коррекция инволюционных изменений кожи// Дерматол., косметология, сексопатология.- 2002.- Т.1-2.- С. 123-125.
3. Shaarawy M. Enhanced expression of cytokines may play a fundamental role in the mechanisms of immunologically mediated recurrent spontaneous abortion// Acta Obstet. Gynecol. Scand.- 1997.- Vol. 76.- P.205-211.
4. Simon C., Caballero- Campo P., Garcia- Velasco J.A., Pellicer A. Potential implications of cytokines in reproductive function: an attractive idea// J. Reprod. Immunol.- 1998.- Vol. 38.- P. 169- 193.
5. Weber W.A. Naloxone stimulation test in women with hypothalamic amenorrhea: a preliminary report// Experimental & Clinical Endocrinology.- 1992.- Vol.99, N2.- P. 113-115.

Summary

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF GYNECOLOGIC DISEASES IN WOMEN WITH COSMETIC DETRIORATION OF FACE SKIN OF DIFFERENT LEVEL OF PRONOUNCIATION

V.A.Tsepko

Key words: gynecological diseases indices, ovarian cycle, aesthetic skin problems.

In women with excessive wrinkles of face skin the increased index of gynecological diseases, especially of inflammatory origin was registered in comparison with the control group of age-matched practically healthy women. In referent group the ovarian cycle disturbing was also significantly pronounced, and higher level of algomenorrhea along with menometrorrhagia, pre- and postmenstrual bleeding along with reduced oligo- and dysmenorrhea and mixed form of disturbances were registered when compared with proper age-matched controls. Aging dynamics of opsomenorrhea was opposite to corresponded analogous index in control groups with natural involution of reproductive system. That might be in favor of different mechanisms of skin deterioration in normal aging and in processes which are resulted in aesthetic skin problems.

Ukrainian Scientific Research Institute of transport Medicine,
Odessa, Ukraine.

Матеріал надійшов до редакції 23.09.05.

ІНТЕГРАТИВНА МОРФОЛОГІЯ

© Улановська-Циба Н.А.

УДК: 611.32:616.366-002-092.9

СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА СТІНКИ ЖОВЧНОГО МІХУРА У ЛЮДЕЙ ВІКОМ ПОНАД 55 РОКІВ

Улановська-Циба Н.А.

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

Методом микроскопического исследования (гематоксилин-еозин и Ван-Гизон + Харт) были установлены структурно-функциональные изменения строения стенки желчного пузыря человека в возрасте старше 55 лет. Были изучены строение мышечного и слизистого слоя, по структуре и состоянию. Более выражены эти изменения в слизистой оболочке, точнее в ее складках.

Ключевые слова: желчные пути, желчный пузырь.

Вступ

Відомо, що в продовж другої половини життя людини, в її організмі відбувається поступове зниження функціональної діяльності окремих органів і систем. Причому інтенсивність цих процесів залежить від значної кількості чинників. Основними з них слід вважати біологічні особливості людини. А також вплив оточуючої біосфери та інше. Поряд з цим, характер та швидкість протікання процесів старіння значною мірою обумовлені генетичними особливостями кожної людини [2,3,4,10].

Природно, що функціональні зміни в організмі обумовлені структурною перебудовою відповідних органів та систем, які викликані впливом різноманітних факторів, в першу чергу віку. Він забезпечує зниження процесів регенерації та адаптації, як окремих органів так і організму в цілому, до умов оточуючого середовища. Звісно, що інволютивні процеси протікають в різних органах з різною інтенсивністю. Більш інтенсивно процеси старіння спостерігаються в тих органах, які виконують значне функціональне навантаження в ім'я збереження гомеостазу всього організму [1,5,6,7,8,9].

Метою роботи є вивчення структурно-функціонального стану стінки жовчного міхура у людей віком понад 55 років.

Матеріал та методи

Дослідження проведено на 32 жовчних міхурах взятих у трупів людей, померлих в віці від 55 місяця до 98 років з різних причин, не пов'язаних з патологією гепато-біліарної системи. В роботі використано метод макроскопічного препарування, морфометричний метод та загально-гістологічні методи (гематоксин-еозин та Ван-Гизон +Харт).

Результати та їх обговорення.

Керуючись вищезазначеними думками, ми провели гістоструктурний аналіз інволютивних процесів в елементах стінки різних анатомічних ділянок людей віком від 56 до 96 років. При цьому, нами враховані деякі особливості структурної перебудови як у чоловіків так і жінок.

Аналіз гістологічних препаратів жовчного міхура у людей 55 – 70 років життя показує наступне.

Рельєф внутрішньої поверхні дна жовчного міхура змінюється. В першу чергу спостерігається поступове зменшення кількості повноцінних мікророслин. Тобто, тих рослин, які виступають над поверхнею слизової оболонки та вміщують всі складові елементи. Якщо, в окремих мікропрепаратах спостерігається наявність диференційованих мікророслин, які зберігають всі елементи будови дефінітивних структур, то в значній кількості випадків уже помітно прояв структурних змін, які є початковими ознаками, характерними для старіння. В першу чергу, відмічається деяке вирівнювання рельєфу поверхні за рахунок зменшення розмірів мікророслин. Крім того, кількість рослин поступово зменшується. Подібні процеси істотно приводять до зменшення не тільки міжрослинкових тунелів, але в окремих ділянках ці мікроструктури зовсім відсутні. Все згадане вкупі різко зменшує кількість дренажних структур слизової оболонки жовчного міхура, а отже веде до зниження всмоктувальної функції стінки жовчного міхура. Тобто, концентрація міхурової жовчі поступово зменшується.

Крім того, на протязі вказаного періоду життя індивідуума спостерігається витончення власної пластинки слизової оболонки та її ущільнення. Цей процес супроводжується паралельним зменшенням кількості кровоносних судин цього шару дна жовчного міхура. Подібні інволютивні процеси спостерігаються і в

м'язовому шарі стінки. Гладком'язові пучки зберігають свій напрямок ходи. Однак спостерігається виражене їх витончення та ущільнення. Кровоносні судини цього шару стінки дна жовчного міхура поступово облітеруються з подальшою їх редукцією.

Перимускулярний шар представлений волокнистою сполучною тканиною. В ньому спостерігається невелика кількість кровоносних судин, переважно артеріолярного типу. Характерною особливістю цих судин є потовщення їх стінки та зменшення діаметру просвіту. Інакше кажучи, наростає поступова облітерація судинних просвітів, що викликає зменшення кровотоку і розвиток гіпоксії.

При забарвленні мікропрепаратів на еластику визначається наявність поодиноких Харт-позитивних волокнистих структур серед колагенових волокон сполучної тканини. Крім того, подібні волокнисті накопичення виявляються в стінках гемосудин під ендотелієм. Значна кількість Харт-позитивних волокнистих структур скупчується під серозною оболонкою у вигляді своєрідної мембрани.

На внутрішній поверхні тіла жовчного міхура значною мірою зберігається кількість мікроворсин. Майже всі вони виглядають більш витонченими та деякою мірою вкороченими. Незважаючи на наявність різноманітних мікросудинних утворень, які знаходяться, як в верхівках мікроворсин, так в впродовж всієї ворсини, кількість їх помітно зменшена. Останнє свідчить про поступову і помітну редукцію структур дренажної системи. Вірогідно, це обумовлено зменшенням кількості гемомікросудин у власній пластинці слизової оболонки. Остання виглядає значно витонченою та цупкою. Характерно, що колагенові волокна цього шару потовщені та набувають звивистого вигляду. В м'язовому шарі спостерігається поступове витончення пучків гладком'язових волокон та їх концентрація за рахунок зменшення кількості межм'язової сполучної тканини.

Характерною особливістю цього вікового періоду слід вважати поступове накопичення жирової клітковини переважно в перимускулярному шарі стінки тіла жовчного міхура. Причому, з віком жировий прошарок потовщується. Помічено, що цей прошарок сягає більшої товщини переважно у жіночої статі. В жировій клітковині проходять магістральні кровоносні судини стінки жовчного міхура з характерними ознаками гіпертрофії м'язового шару в їх стінці. Незважаючи на це, помітного звуження діаметру цих судин не спостерігається. При забарвленні мікропрепаратів по Харту в стінках цих судин відмічається поступове потовщення еластичних мембран стінки магістральних судин в зв'язку із збільшенням віку людини. Разом з тим, звертає на себе увагу поступове вікове накопичення Харт-позитивних волокон в підсерозному шарі стінки тіла жовчного міхура, що теж свідчить про розвиток склеротичних процесів, обумовлених процесом старіння.

Рельєф внутрішньої поверхні стінки шийки жовчного міхура при мікроскопічному дослідженні має різний вигляд в залежності від ділянки з якої зроблено гістологічний зріз. Ділянка шийки, що прилягає до тіла за своєю мікроскопічною структурою значною мірою нагадує аналогічні елементи стінки тіла жовчного міхура. В тій же частині шийки, що наближається до протоки жовчного міхура поверхня стінки та й її обо-

лонки набувають структурних змін, які притаманні протоковій частині.

В першу чергу, спостерігається значне зменшення не тільки висоти, але й кількості мікроворсин на одиницю площі слизової оболонки. В ділянках на значному протязі слизової оболонки мікроворсини практично відсутні. Характерно, що поряд з цим значно витончується власна пластинка слизової оболонки. В деяких препаратах з віком це витончення набуває критичної товщини. Паралельно з вищезазначеним спостерігається атрофія, як окремих м'язових пучків, так і м'язової оболонки в цілому.

Найбільш характерною особливістю слід вважати наявність в стінці шийки жовчного міхура значної кількості різнокаліберних венозних колекторів. Причому, венозні судини мають різноманітний напрямок та розміщуються в декілька шарів. Звертає на себе увагу та обставина, що вени з більшим діаметром займають поверхневий шар. В деяких судинах спостерігається явище гіперемії та стазу. Наявність венозних анастомозів в цій зоні свідчить про утворення магістральних венозних судин, які здійснюють відтік крові від жовчного міхура до воротної вени.

Протока жовчного міхура на поперечних зрізах здебільшого має овальну форму. При цьому, овал частіше має вигляд несправжнього, тобто він деформований. Рельєф слизової оболонки з віком змінюється. Якщо, в шостому десятиріччі в окремих ділянках слизової оболонки визначаються, подекуди, доволі високі мікроворсини, то в більшості випадків спостерігається їх значна редукція. На більшій площі слизова оболонка поступово набуває гладкої поверхні з залишками попередньої наявності мікроворсин. Поряд з цим, спостерігається послідовне витончення власної пластинки слизової оболонки. Разом з тим, підсилюється її цупкість, обумовлена зменшенням кількості кровоносних судин цього шару та накопиченням знову утворених волокнистих структур. Тобто, спостерігається їх поступова редукція, яка зумовлює запускання структур дренажної системи. Поряд з цими процесами, можна відмітити скорочення кількості та зменшення діаметрів мікросудин, що знаходяться в перимускулярному шарі стінки протоки жовчного міхура. Внаслідок такої перебудови, настає поступова атрофія пучків м'язових волокон.

На препаратах, забарвлених по Ван-Гізон + по Харту вищезазначені інволютивні процеси структурних елементів стінки жовчної протоки знаходять своє безумовне підтвердження. З поміж іншого в першу чергу звертає на себе увагу збільшення кількості Харт-позитивних, тобто еластичних волокон в глибоких шарах стінки протоки жовчного міхура. Причому, ці структури в значних кількостях з'являються серед колагенових волокон власної пластинки слизової оболонки, а також в перимускулярній сполучній тканині (рис. 1) Цілком вірогідною є та думка, що вказані Харт-позитивні волокна являють собою молоді колагенові волокна, які з'являються на фоні наростаючої гіпоксії. Про це свідчить їх особливе забарвлення та розміри.

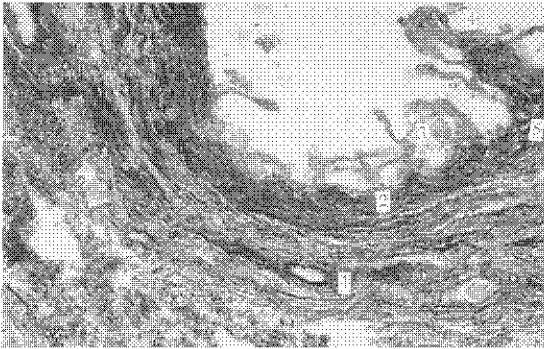


Рис. 1. Фрагмент стінки жовчного протоку жінки 58 років.
1. Судини перимускулярного шару.
2. Харт-позитивні волокна у власній пластинці слизової оболонки.
3. Атрофія мікроворсин.
4. Фрагменти десквамованого епітелію.
5. Мікросудини власної пластини слизової оболонки.
Забарвлення: по Ван-Гізон + по Харту.
Збільшення: об'єктив 10х.

Разом з тим, аналогічні волокнисті структури постійно знаходяться в стінках артеріол, розміщених не тільки в перимускулярному шарі, але й у власній пластинці слизової оболонки. Слід зауважити, що останні судини переважно поодинокі. Вони характеризуються різноманітним потовщенням стінки та відповідним звуженням просвіту.

Що стосується перимускулярного шару, то він на протязі даного періоду життя людини виглядає потовщеним та пухким. Це враження складається за рахунок наявності жирового прошарку. Характерною особливістю цього шару слід вважати наявність в ньому не тільки судинно-нервових пучків, але й окремих нервових стовбурів різної товщини, які проходять самостійно.

Останні на мікропрепаратах не мають тісних топографічних відносин з кровоносними судинами, не зважаючи на те, що напрямок їх ходи часто співпадає.

При вивченні багатьох мікропрепаратів ми звернули увагу, що в прошарках жирової тканини стінки шийки, а також протоках жовчного міхура знаходяться пігментні інфільтрати. При забарвленні гістологічних препаратів гематоксилін-еозином, ці включення мають вигляд від світлого до темно-коричневих гранул. Такі гранули іноді в вигляді скопичень, іноді поодинокі знаходяться в просвіті дрібних тонкостінних гемосудин. Поряд з цим, подібні гранули можуть локалізуватися між окремими суміжними ліпоцитами. Судячи з усього, вказані гранули нагадують собою кристали білірубину.

В деяких препаратах поряд з пігментною інфільтрацією в цій віковій групі з'являються скопичення клітинних елементів, серед яких переважають макрофаги. Слід зазначити, що подібні скопичення носять вогнищевий характер і нагадують собою макрофагальні гранульоми. Слід зауважити, що подібні утворення не створюють навколо себе капсул. Навпаки, навколо гранульом знаходяться світлі проміжки. Наявність цих проміжків можна пояснити дією ферменту макрофагів колагенази. Під дією цього ферменту здійснюється лізис колагенових волокон.

В наступній віковій групі спостерігається подальший розвиток інволютивних процесів. В першу чергу поширюються склеротичні зміни у всіх шарах стінки жовчного міхура різних анатомічних його ділянок. Ці

процеси розвиваються на фоні змін, що відбуваються в судинній системі стінки жовчного міхура. Останнє полягає в значному потовщенні стінки, в основному, магістральних артерій та артеріол, а також в значному звуженні їх просвітів.

Однак, в окремих випадках спостерігається виняток з зазначеного правила. Незважаючи на похилий вік (83 роки) у цього чоловіка зберігається достатньо широкий просвіт магістральних артеріальних судин, які розповсюджуються в розширеному жировому шарі. Крім того, в даному випадку потовщення стінок кровоносних судин майже не виражене. Очевидно, ці факти можна пояснити індивідуальними особливостями будови серцево-судинної системи. Навіть наявність потовщеної зовнішньої еластичної мембрани не викликає звуження просвіту судин. Тому в даному випадку зберігається адекватне кровопостачання всіх елементів стінки жовчного міхура.

В зв'язку з цим, інволютивні процеси протікають менш інтенсивно, ніж при наявності утрудненого кровопостачання, зумовленого звуженням судин. В даному випадку, шийка жовчного міхура нагадує за своєю мікроструктурою жовчний міхур молодшого віку (рис. 2).

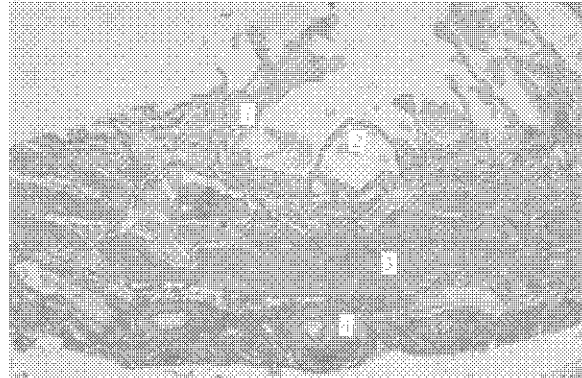


Рис. 2. Стінка тіла жовчного міхура чоловіка 83 років.
1. Склероз та потовщення окремих мікроворсин.
2. Поодинокі анастомози між мікроворсинами.
3. Гіпертрофія м'язової оболонки.
4. Комплекси поздовжніх кровоносних судин.
Забарвлення: по Ван-Гізон + по Харту.
Збільшення: об'єктив 10х.

Однак інволютивні процеси все ж мають місце. В даному випадку, помітно зменшується кількість мікроворсин. Поряд з цим анастомози між окремими ворсинами зустрічаються дуже рідко. Помітно розвивається склероз мікроворсин, що призводить до редукції елементів дренажної системи. М'язова оболонка виглядає ущільненою. Теж саме можна сказати і про перимускулярний шар стінки тіла жовчного міхура. Слід зазначити, що групи артеріальних мікросудин проходять переважно вздовж жовчного міхура, займаючи перимускулярну пластинку.

В основному ж ця вікова група характеризується значно вираженими проявами інволютивних процесів. На відповідних мікропрепаратах ці зміни чітко реєструються. Спостерігається редукція та зменшення кількості мікроворсин у всіх ділянках жовчного міхура. Наростають склеротичні процеси у всіх шарах стінки, що супроводжується редукцією кровоносних судин, а також дренажної системи.

В деяких випадках на мікропрепаратах мікроворсинки набувають вигляду гостроконечних шпильок. Характерними, в даному випадку, є зміни у власній пластинці слизової оболонки. Остання набуває максимальної цупкості. Іноді, вона має вигляд потовщеної гомогенної маси. Тож саме можна сказати і про м'язову оболонку. Окремі венозні мікросудини, що збереглися серед сполучної тканини виглядають значно звуженими. Те ж саме спостерігається і в артеріальних судинах перимускулярного шару. По-перше, кількість останніх помітно зменшена, очевидно за рахунок облітерації просвіту. По-друге, в інших судинах розвивається значне звуження просвіту.

Дослідження будови стінки жовчного міхура у довгожителів, тобто після 90 років життя, свідчать про подальші процеси старіння. Вони проявляються як кількісно, так і якісно. Найбільш виражені зміни визначаються в слизовій оболонці, особливо в її ворсинах.

Рельєф поверхні слизової оболонки виглядає згладженим, з наявністю незначної гористості. Це явище викликане різкою атрофією ворсин. Крім того, характерною ознакою є значне потовщення збережених мікворсинкових анастомозів. Це потовщення супроводжується значним зменшенням кількості поздовжніх каналів (тунелів), а в деяких ділянках розвивається також їх облітерація. Власна пластинка слизової оболонки в цій ділянці набуває цупкості, а подекуди і гомогенності. В зв'язку з такими склеротичними процесами, дренажна система, як в самих мікворсинах, так і у власній пластинці слизової оболонки, практично цілком зникає за рахунок облітерації. Лише поодинокі звужені судинні елементи можна виявити на межі з м'язовим шаром.

Окрім того, звертає на себе увагу наявність круглоклітинних інфільтратів. Вони, в окремих ділянках, утворюють компактні накопичення, що нагадують гранульоми. Поряд з цим, круглоклітинні елементи іноді розосереджуються дифузно в сполучній тканині, частіше, власної пластинки слизової оболонки. За клітинним складом інфільтрати доволі одноманітні. Тут знаходяться переважно лімфоцити, з невеликою домішкою плазмочитів.

Будова інших шарів стінки дна жовчного міхура структурно мало чим відрізняється від попередньої вікової групи. Серед особливостей відмічається більш інтенсивне розростання волокнистої сполучної тканини. Мікросудинне русло виглядає редукованим. В артеріолах спостерігається потовщення стінки та звуження їх просвіту.

Поверхня слизової оболонки стінки тіла жовчного міхура виглядає гладенькою. Мікворсини на всій ділянці слизової оболонки відсутні. Очевидно, в зв'язку з цим, крипти практично не виявляються. У потовщеній власній пластинці слизової оболонки знаходяться різнокаліберні тонкостінні мікросудини. Поряд з цим, характерною ознакою є наявність лимфоцитарних інфільтратів. В одних ділянках подібні інфільтрати зосереджуються навколо судин, в інших нагадують лімфатичні вузлики, але без зародкового центру. Останні не мають зв'язку з судинними елементами (рис. 3). Тонкостінні судини у власній пластинці слизової оболонки мають переважно поздовжній напрямок. А на межі з м'язовою оболонкою знаходяться переважно циркулярні гемосудини, які супроводжують циркулярні гладеньком'язові пучки.

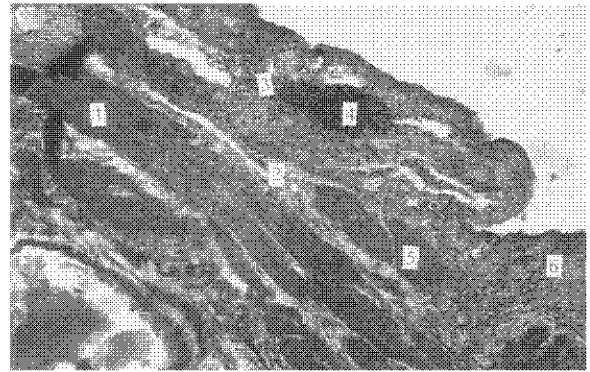


Рис. 3. Стінка тіла жовчного міхура чоловіка 96 років.

1. Циркулярні м'язові пучки.

2. Мікросудини.

3. Редуковані мікворсини. 4. Лімфоцитарний інфільтрат.

5. Поздовжні м'язові пучки. 6. Склерозована слизова

оболонка. Забарвлення: гематоксилін-еозин.

Збільшення об'єктив 10х.

М'язова оболонка складається з компактно розміщених м'язових пучків, які направляються як циркулярно так і поздовжньо.

В перимускулярному шарі, який складається з волокнистої сполучної тканини знаходяться різної товщини прошарки жирової клітковини. В цій оболонці проходять магістральні кровоносні судини. В багатьох випадках за рахунок потовщення стінки судин спостерігається їх звуження, а в деяких з них спостерігається явище облітерації.

Рельєф стінки шийки жовчного міхура виглядає більш горбистим, ніж в попередніх ділянках. В зонах шийки, що розташовані ближче до протоки жовчного міхура, нерідко, зберігаються мікворсини. Але вони виглядають значно скороченими. Характерною ознакою є наявність значної кількості перетинок між окремими ворсинами, які обмежують різко звужені канали (тунелі). Поряд з цим, слід відмітити наявність поодиноких крипт в цій ділянці. Характерно, що просвіти цих крипт спотворені по формі та різко звужені, за рахунок склеротичних процесів в оточуючій тканині. Епітеліювати крипти гіпертрофовані. Їх ядра також збільшені. Власна пластинка слизової оболонки щільна, склерозована. Нерідко в слизовій оболонці знаходяться дифузно розміщені лімфоцитарні інфільтрати. М'язова оболонка виглядає ущільненою. В перимускулярній пластинці виявляється, поряд з сполучною тканиною, шар жирової тканини. В останньому проходять магістральні кровоносні судини, артеріального типу. Стінки цих судин переважно склерозовані. Зовнішня оболонка в більшості судин потовщується, розволокнюється.

Особливістю стінки протоки жовчного міхура можна вважати наявність на її поверхні деякої кількості мікворсин, які на перший погляд виглядають незмінними. Та, при детальному дослідженні, виявляються значні структурні зміни. В першу чергу, відмічається значна редукція дренажної системи за рахунок облітерації судинних елементів власної пластинки слизової оболонки. В ній зберігаються поодинокі різко звужені мікросудини, які не здатні забезпечити повноцінний кровотік. Облітерація мікросудин цього шару обумовлена розвитком масивного склерозу. Очевидно, цими обставинами пояснюється збереженість де-

якої кількості мікросудин в самих мікроворсинах. Однак, ці шляхи відтоку теж деформовані та значною мірою звужені. М'язова оболонка стінки жовчної протоки виглядає потоншеною та цупкою.

Незначна кількість артеріол розміщується переважно в перимускулярній пластинці. Характерною ознакою цих судин є значний склероз стінки та в деяких ділянках майже повна облітерація. Слід зазначити, що в перимускулярному шарі поряд з ділянками склерозу інколи розміщується невеликий прошарок жирової тканини.

Висновки

Підсумовуючи вищевикладений фактичний матеріал, з'являється можливість висловити деякі загальні положення. Як, відомо, згідно рішенням ВООЗ по старінню вік від 59 до 74 років вважається літнім, 75 років і більше – старим, а понад 90 років називають довгожителлями. Протягом цих періодів життя настає старість, тобто послідовний заключний період онтогенезу. Старість являє собою біологічний процес, який неминуче розвивається з віком і приводить до обмеження адаптаційних можливостей організму. Процес старіння потрібно уявити як структурні та функціональні зміни, які характеризують рівень адаптації організму в різні вікові періоди онтогенезу людини.

Для процесу старіння характерні такі основні фактори, як гетерохронність, гетеротопність, гетерокінетичність. Гетерохронність являє собою нерівномірне за часом настання виражених проявів старіння систем органів та окремих тканин в організмі. Під гетеротопністю розуміють неоднозначну вираженість процесів старіння в різноманітних тканинах та структурах одного органа. Ознаки гетерокінетичності полягають в різноманітній швидкості настання та протікання процесів старіння. Ці класичні положення мають місце при виявленні гістологічної будови стінки жовчного міхура.

Так, впродовж періоду життя людини, що охоплює три вищесказані періоди структурні прояви процесів старіння спостерігаються у всіх оболонках та тканинах, які утворюють стінку жовчного міхура.

Так, рельєф внутрішньої оболонки поступово набуває вигляду гладенької поверхні. Причому, згладжування починається переважно в ділянці дна жовчного міхура. З віком цей процес розповсюджується і, поступово, займає всі анатомічні відділи жовчного міхура. Цей факт пояснюється поступовими деструктивними процесами, які яскраво виражені в ворсинах. З віком відбувається значне зменшення кількості ворсин на одиницю площі. Це явище обумовлене поступовою атрофією цих структур. Тобто, поступовим зменшенням їх висоти. При цьому, в окремих випадках ми спостерігаємо значне потовщення залишків редукованих ворсин. В деяких мікропрепаратах між такими потовщеними ворсинами спостерігались яскраво виражені анастомози, які обмежували канали. Та все ж. ці канали були дуже звуженими. В інших ділянках на місці редукованих мікроворсин залишались лише невисокі горбини. Характерно, що в більшості спостережень подібні структурні зміни з віком розповсюджувались від дна жовчного міхура до його протоки.

У власній пластинці слизової оболонки процеси старіння мали характерні особливості. В ній спостерігається поступова яскраво виражена облітерація

структурних елементів дренажної системи. Це супроводжується зникненням міжтканинних щілин та облітерацією значної кількості мікросудин. Всі ці вікові зміни відбуваються на фоні розростання волокнистої сполучної тканини. На мікропрепаратах, забарвлених по Харту, спостерігається поява Харт-позитивних волокон, кількість яких в старечому віці різко зменшується. Разом з цим, збільшується кількість колагенових волокон. В цьому віці спостерігається втрата колагеновими волокнами фібрилярності. Поряд з цим, відмічаються явища гомогенізації.

Поряд з потовщеними колагеновими волокнами зустрічаються витончені. В старечому віці, а особливо у довгожителів, процеси гомогенізації волокнистих структур найбільш яскраво виражені. В окремих випадках, майже неможливо розпізнати окремі колагенові волокна або пучки.

Постаріння елементів м'язової оболонки стінки жовчного міхура проявляється поступовою атрофією окремих гладеньком'язових пучків. Цей процес починається з області дна і з віком розповсюджується по напрямку до шийки жовчного міхура.

В перимускулярному шарі у людей літнього та подальших періодів життя на відміну від молодших вікових груп постійно зустрічається жирова тканина. Помічено, що відносно більше жирова тканина розвинена у жінок в порівнянні з чоловіками. В зв'язку з накопиченням жирової клітковини зменшується кількісний склад сполучної тканини, в першу чергу колагенових волокон. На відміну від інших вікових груп, в жировій клітковині деяких спостережень нами виявлені гранули, які при забарвленні препаратів гематоксилін-еозином відрізняються темно-коричневим забарвленням. Причому, локалізація цих гранул різноманітна. Вони можуть знаходитись як в жировій клітковині між ліпоцитами, так і в мікросудинах жирового шару.

Характерною особливістю цієї вікової групи є наявність клітинних інфільтратів. Серед яких мають місце осередковані лімфоцитарні, які нагадують деякою мірою лімфатичні фолікули, а також дифузні. Останні найчастіше зосереджені в слизовій оболонці. Поряд з цим, нами виявлені також осередковані інфільтрати, які складаються переважно з клітин макрофагів. Вони нагадують за будовою макрофагальні гранульоми.

Що стосується судинної, а також дренажної систем стінки жовчного міхура в цій віковій групі, то вони знають виражених структурних перетворень. Слід зазначити, що розростання сполучної тканини, в першу чергу в ворсинах та власній пластинці слизової оболонки, супроводжується поступовою редукцією дренажних елементів в цих утвореннях. В окремих препаратах, в випадку наявності збережених ворсин, спостерігається лише одна розширена судина на верхівці ворсини. Вірогідно, що за рахунок цієї єдиної судини зберігається можливість всмоктувальної функції.

Кровоносні судини, переважно артеріального типу, проходять виключно в перимускулярному шарі. В більшості випадків з віком в цих судинах розвиваються характерні для старіння структурні зміни. В першу чергу в більшості випадків спостерігається потовщення стінки судин, за рахунок склеротичних процесів. Потовщення відмічається у всіх оболонках. В залежності від ступеня потовщення стінки, виникає різноманітне звуження просвіту судини аж до повного його

закриття, тобто розвивається облітерація. Цілком природно, що вищезазначене приводить до зменшення кровопостачання та розвитку на цій основі в першу чергу гіпоксії та інших патологічних процесів. В зв'язку з повною облітерацією кількість кровоносних судин поступово зменшується, що значно знижує кровопостачання елементів стінки жовчного міхура. На цій підставі, можна зрозуміти, чому процеси старіння розпочинаються структурною перебудовою стінки саме дна жовчного міхура. Як показали наші дослідження, ступень та інтенсивність інволютивних процесів безумовно пов'язані з ступенем і характером структурної перебудови судин. В першу чергу тих судин, які забезпечують кровопостачання стінки жовчного міхура.

Література

1. Алимиев В.А., Путанов А.П. Некоторые морфологические особенности холецистита у больных старше 50 лет // *Материалы I Всес. съезда гастроэнтерологов*. М.: 1973. - С. 391-392.
2. Антоненко Г. М., Кочишвили В.И. Острый холецистит у лиц пожилого и старческого возраста // *Хирургия*. - 1973. - № 5 - С. 26-28.
3. Бельский А.В., Софронов А.В., Саухин Ю.Г. Некоторые причины учащения желчекаменной болезни и холецистита в пожилом и старческом возрасте. // *Актуальные*

4. Гнатюк М.С., Кіт О.М., Вардинець І.С. та інш. Вікові особливості структурної перебудови стінки жовчного міхура в експериментальних тварин // *Шпитальна хірургія*. - 1999. - № 2. - С. 91 - 94.
5. Дубінін С.І. Особливості іннервації печінки, жовчного міхура та жовчовивідних проток // *Український медичний альманах*. - Луганськ, 1999. - № 1. С.32-34.
6. Калян Г.П., Азнаурян А.В. Возрастные особенности мышечной оболочки общего желчного протока у человека // *Морфология*. - 1995. - Т.108, № 1. - С.10-12.
7. Коломієць М.Ю., Федів О.І., Бойчук Р.Р. та ін. Прогнозування перебігу хронічних захворювань печінки і жовчного міхура у хворих різного віку та корекція порушення протирадикального захисту і мікроциркуляції: Метод. рекомендації. - Чернівці, 1997. - 32с.
8. Хаджибаев М.А., Элькинд Л.А. Некоторые особенности морфологических изменений желчного пузыря у лиц пожилого и старческого возраста. // *Клеточные механизмы устойчивости компенсаторно-приспособительных процессов*. Ташкент: 1985. - С.26-28.
9. Goncalves R.M., Harris S.A., Rivera D.E. Biliary dyskinesia: natural history and surgical results // *Amer. Surg.* - 1998. - V. 64, #6. - P.493-497.
10. Sarva R.P. Gallbladder function methods for measuring filling and emptying // *J. Nucl. Med.* - 1995. - 26. - P. 140-147.

Summary

STRUCTURAL-FUNCTIONAL ANALYSIS OF STRUCTURE OF WALL OF GALL-BLADDER WALL IN AGE ELDER 55 YEARS

Ulanovskaya-Tsiba N.A.

Keywords: bilious ways, gall-bladder.

By the method of microscopic research (gematoksilin-eozin and Van-Gizon + Hart) the structural-functional changes of structure of wall of gall-bladder of man were set in age elder 55 years. It was studied structure of mishechnogo and mucous layer, on a structure and state. These changes in a mucous membrane are more expressed, more precisely in its folds.

Ukrainian Ministry of the Health Public Service, Ukrainian Medical Stomatological Academia,
Shevchenko Str., 23, Poltava, 36024

Матеріал надійшов до редакції 12.10.05.

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

© Треумова С.И.
УДК 616.993.1-0532

УРОВЕНЬ МЕТАБОЛИТОВ ОКСИДА АЗОТА У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ХРОНИЧЕСКОГО ЛЕГОЧНОГО СЕРДЦА

Треумова С.И.

Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава

У роботі було досліджено вміст метаболітів оксиду азоту у хворих із синдромом хронічного легеневого серця. Показано, що розвиток важкості перебігу захворювання супроводжується їх зменшенням. Ці зміни були найбільш виражені у період декомпенсації, чому сприяли гіпоксія та збільшення вільних радикалів.

Ключові слова: легеневе серце, дисфункція ендотелію, оксид азоту.

Исследованиями последнего десятилетия доведено, что одной из причин развития эндотелиальной дисфункции (ЭД) у больных с заболеваниями внутренних органов является нарушение синтеза оксида азота [3, 2, 6, 1].

Оксид азота (NO) образуется в эндотелии из аминокислоты L-аргинина. Он имеет короткое время полужизни, менее чем 5 секунд, почему его трудно выявить в биологических жидкостях [5]. NO дифундирует в сосудистые гладкомышечные клетки, где активирует гуанилатциклазу. После освобождения от связи с этим ферментом NO превращается в нитрит (NO^-_2), попадает в плазму и затем в красные кровяные клетки. Здесь нитрит после реакции с гемоглобином доводится до нитрата (NO^-_3) [7]. Нитрат поступает обратно в плазму и экскретируется почками.

В литературе о содержании оксида азота и его роли в оценке тяжести патологического процесса большинство работ касается исследований при сердечно-сосудистых заболеваниях, болезнях почек и недостаточно при заболеваниях легких.

Цель исследования – определить в плазме крови больных с синдромом хронического легочного сердца (ХЛС) на фоне хронических обструктивных заболева-

ний легких, концентрацию стабильных метаболитов NO, оценить их диагностическое значение.

Материалы и методы исследования

Обследовано 55 больных из синдромом ХЛС, из которых 32 больных в стадии компенсации, 23 больных – в стадии декомпенсации. Мужчин – 18, женщин – 14, в среднем возрасте $54,2 \pm 2,2$ года.

О наличии оксида азота свидетельствовала концентрация в крови его метаболитов – нитритов и нитратов, которые определялись спектрофотометрическим методом с реактивом Грисса, сульфаниловой кислотой и 1-нафтоламином.

Изучали суммарную концентрацию NO^-_2 и NO^-_3 и отдельно NO^-_2 . Контрольную группу составили 10 здоровых лиц аналогичного возраста. Статистическую обработку материала проводили с использованием таблицы Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

У всех больных с синдромом ХЛС наблюдалось снижение показателей, характеризующих метаболизм нитроксида, что указывает на дефицит NO (табл.).

Таблица
Уровни нитритов и нитратов у больных с синдромом ХЛС в зависимости от стадии компенсации

Показатель	Здоровые (n=10)	Больные с синдромом ХЛС	
		стадия компенсации (n=32)	стадия декомпенсации (n=23)
NO^-_2 , мкмоль/л	$8,9 \pm 0,4$	$3,7 \pm 0,2^*$	$2,8 \pm 0,3^*$
NO^-_3 , мкмоль/л	$29,4 \pm 0,6$	$26,8 \pm 0,6^*$	$24,8 \pm 0,4^*$
$\text{NO}^-_2 + \text{NO}^-_3$, мкмоль/л	$38,7 \pm 0,8$	$30,5 \pm 0,9^*$	$26,8 \pm 0,6^*$

* Достоверность в сравнении с группой здоровых ($P < 0,05$).

Так, уровень метаболитов NO у больных с синдромом ХЛС в стадии компенсации по сравнению с группой здоровых лиц был ниже на 7,8 (20,4%) мкм/л, в стадии декомпенсации – 11,5 (30,0%) мкм/л ($P <$

0,05), что обусловлено в большей мере выраженностью гипоксии, разрушением NO свободными радикалами и противодействует его вазодилаторному эффекту.

Полученные данные о снижении NO имеют практическое значение, так как при его низких концентрациях констатируется более тяжелое клиническое течение заболевания и особенно неблагоприятный прогноз. Наши данные совпадают с исследованиями кардиологов [5], выявивших обратную корреляционную зависимость между содержанием нитритов / нитратов в крови и тяжестью клинического течения инфаркта миокарда, сердечной недостаточности.

В результате экспериментальных исследований инфаркта миокарда [4] получили, что снижение метаболитов NO ведет к снижению тока крови через кальциевые каналы.

Мы изучили зависимость содержания NO от уровня кислородных радикалов по данным определения диеновых конъюгат, малонового диальдегида и пришли к выводу, что активация свободно-радикальных процессов приводит к истощению NO, особенно в период декомпенсации.

Выводы

1. У больных с синдромом ХЛС наблюдается снижение концентрации нитритов и нитратов в зависимости от тяжести течения заболевания.

2. Снижение концентрации метаболитов оксида азота имело прямую зависимость от выраженности свободных радикалов.

Литература

1. Горобець Н.М., Серкова В.К. Стабільні метаболіти оксиду азоту у хворих на артеріальну гіпертензію // Укр. тер. журнал. – 2005. - №2. – С. 22-24.
2. Коломиец В.В., Тюринс С.Н. Влияние различных форм нитроглицерина на бронхиальную проходимость // Вісник проблем біології і медицини. – 2001. - №4. – С. 48-53.
3. Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковая Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. – Х.: Торсинг, 2000. – 432 с.
4. Рахматуллина Ф.Ф., Насырова А.Г., Зефирова А.Л. Течение экспериментального инфаркта в условиях угнетения и усиления синтеза NO // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2005. - №4. – С. 371-375.
5. Синяченко О.В., Звягина Т.В. Оксид азота в терапевтической практике. – Донецк, 2001. – 258 с.
6. Целуйко В.И., Кравченко Н.А. Биохимические механизмы развития сердечной недостаточности // Укр. тер. журнал. – 2004. - №4. – С. 70-76.
7. Evans H.J. Human red blood cell inhibit endothelium-derived relaxing factor (EDRF) activity // Eur. J. Pharmacol. – 1989. – Vol.163. – P.361-364.

Summary

NO METABOLITE LEVEL IN PATIENTS WITH CHRONIC PULMONARY HEART SYNDROME

Treumova S.I.

Key words: pulmonary heart, desfunction, endothelium, NO (nitric oxide).

The paper represents studying of NO metabolite level in patients with chronic pulmonary heart syndrome. It has been found out that the progress of the disease was accompanied with exhausting. These alterations were the most pronounced during the period of decompensation because of hypoxia and free radicals growth.

Ukrainian Ministry of the Health Public Service, Ukrainian Medical Stomatological Academia,
Shevchenko Str., 23, Poltava, 36024

Матеріал надійшов до редакції 9.09.05.

ПАМ'ЯТНІ ДАТИ

70 РІЧНИЙ ЮБІЛЕЙ ПРОФЕСОРА І.В.РЕДЧИЦЯ



13 грудня 2005 року сповнюється 70 років доктору медичних наук, професору кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб з доглядом за хворими, завідувачу курсом геронтології та геріатрії Української медичної стоматологічної академії (м.Полтава) **Редчицю Івану Васильовичу**.

І.В.Редчиць народився на Поліссі в селі Л.-Романи Овруцького району Житомирської області в селянській сім'ї. Після закінчення середньої школи він став студентом Вінницького медичного інституту ім. М.Пірогова, який з відзнакою закінчив в 1958 році.

Трудову діяльність І.В.Редчиць розпочав на рідному Поліссі, де відкрив Ігнатпільську дільничу лікарню на 25 ліжок і був її головним лікарем.

Уже з перших років роботи лікарня була по всім показникам кращою на Житомирщині. У лікарні впроваджено рентгенологічне, електрокардіографічне дослідження, відкрита клінічна і біохімічна лабораторії, де визначались такі показники активності ревматичного процесу як гіалуронідаза, гіалуронові кислоти, мукопротеїни, С-реактивний білок, проводились проба Вальдмана, проба Нестерова, капіляроскопія.

Інтерес до наукової роботи у майбутнього лікаря проявився ще в студентські роки під впливом відомого на Україні професора Б.С. Шкляра.

Клінічну і наукову школу Іван Васильович особливо пройшов під керівництвом академіка І.Д.Мішеніна на кафедрі пропедевтики внутрішніх хвороб Мінського медичного інституту, де він був заочним аспірантом. Багаті клініч-

ні дослідження хворих ревматизмом, постійна наполеглива праця дозволили сільському лікарю-науковцю виконати кандидатську дисертацію „Профілактика рецидивів ревматизму в умовах сільської лікарської дільниці“, успішно захистити її в м. Вільнюсі.

Наступний, важливий етап в житті І.В.Редчиця. Протягом 8 років (1969-1976 рік) він працює в санаторіях Криму. В 1969р. Іван Васильович працює в Ялтинському санаторії ім. Куйбишева, де вперше в Криму після спеціалізації по алергології в акад. А.Д.Адо (Москва) відкриває алергологічний кабінет, а в 1971 році алергопульмонологічне відділення в Судакському військовому санаторії.

Наукова робота - це його кредо. Під безпосереднім керівництвом проф. О.Б.Шахназарова (Симферопіль), професора О.М.Кокосова (С. Петербург) він успішно вивчає вплив природних факторів на алергічний процес у хворих бронхіальною астмою і вже в 1975 році подає до захисту докторську дисертацію „Реабілітація хворих з предастмою і бронхіальною астмою на санаторному етапі“.

У 85 роботах з цієї теми, монографії „Лікування хворих бронхіальною астмою“ практичний лікар дає чіткі, клінічно обумовлені рекомендації по лікуванню хворих бронхіальною астмою курортними факторами, поєднані із багатьма іншими методами.

Третій етап в житті І.В.Редчиця - робота в Українській медичній стоматологічній академії, де він з 1976 р. починає працювати асистентом кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб. До речі, все життя Івана Васильовича пов'язане з цією першою терапевтичною кафедрою (Мінськ, Симферопіль, Чернівці, Полтава).

Після затвердження докторської дисертації в 1983 році І.В.Редчиць призначений завідувачем кафедрою пропедевтики внутрішніх хвороб.

Велику увагу він приділяє лікувальній, навчальній, науковій роботі. Діапазон наукових досліджень І.В.Редчиця широкий - ревматологія, пульмонологія, курортологія і фізіотерапія, гастроентерологія, алергологія, геронтологія та геріатрія.

На кафедрі виконано 7 кандидатських, 2 докторських дисертації. Великий внесок зроблений у вивчення антиоксидантного забезпечення та стану перекисного окислення ліпідів у хворих бронхолегеневою патологією.

У 1983 році йому присвоєно звання професора, а в 1997 році -Академіка міжнародної академії наук екології та безпеки (МАНЕБ).

І.В.Редчиць — автор 170 наукових робіт, із них дві монографії, 8 навчальних посібників, два винаходи, 10 рацпропозицій.

На кафедрі пропедевтики внутрішніх хвороб він вперше відкриває курс догляду за хворими, а з 1997 року очолює курс геронтології та геріатрії, де виконано також дві кандидатські дисертації з питань геріатричної пульмонології.

Іван Васильович творчо, активно зустрічає своє 70-річчя, готує посібник для лікарів з лікувального голодування, ряд навчальних посібників по пульмонології, артрології.

Він користується великою повагою серед студентів, колективу академії.

Редакція журналу, колектив кафедри, академії вітають Івана Васильовича із 70 річчям, бажають здоров'я, успіхів в роботі.