

Вищий державний навчальний заклад України  
«Українська медична стоматологічна академія»

Українська Академія наук національного прогресу

# Проблеми екології та медицини

Том 15 №3-4 2011

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Заснований в 1997

році

Виходить 1 раз на 2 місяці

## Зміст

### КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИЙ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У ЛИЦ С РАЗЛИЧНЫМ СОЧЕТАНИЕМ КРИТЕРИЕВ  
МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

**Беловол А.Н., Савченко Ю.Г. .... 3**

ИЗУЧЕНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ МОДИФИКАЦИИ БЕЛКОВ У БОЛЬНЫХ С ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ И  
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ГОРТАНО-ГЛОТКИ

**Безрук В.А., Воронцова Л.Л. .... 7**

ЗАСТОСУВАННЯ САЛЬБУТАМІНУ (ЕНЕРІОНУ) В ЛІКУВАННІ АСТЕНІЧНИХ СТАНІВ

**Литвиненко Н.В., Пінчук В.А., Блажівська Ю.В. .... 10**

РІВЕНЬ 8-ІЗОПРОСТАНОУ ТА АКТИВНІСТЬ АНТИОКСИДАНТНИХ ФЕРМЕНТІВ У ХВОРИХ НА  
ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

**Ковальова О.М., Герасимчук Н.М., Сафаргаліна-Корнілова Н.А., Смирнова В.І.,  
Потабенко С.В. .... 13**

ХАРАКТЕРИСТИКА ПЛАЗМАТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ IL-6 ТА IL-10 У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ  
ГІПЕРТЕНЗІЮ ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ НАДМІРНОЇ МАСИ ТІЛА, ОЖИРІННЯ ТА БРОНХІАЛЬНОЇ  
ОБСТРУКЦІЇ

**Ситник К.О. .... 18**

ПОСТПРАНДІАЛЬНИЙ СТАН ВУГЛЕВОДНОГО ТА ЛІПІДНОГО МЕТАБОЛІЗМУ У ХВОРИХ НА  
АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З ОЖИРІННЯМ.

**Піонова О.М., Ковальова О.М. .... 22**

ПОКАЗНИКИ КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ У ЗДОРОВИХ ЖІНОК ТА ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ В  
РЕПРОДУКТИВНОМУ І КЛІМАКТЕРИЧНОМУ ПЕРІОДАХ

**Фролова Л. О., Фуштей І. М., Фролов О.К. .... 28**

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

БІОХІМІЧНІ ЗМІНИ В СТЕГНОВИХ АРТЕРІЯХ ЩУРІВ ЗА ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЇ, ЇЇ КОМБІНАЦІЇ З  
ІНГІБУВАННЯМ СИНТЕЗУ ОКСИДУ АЗОТУ ТА КОРЕКЦІЇ ДЕКАМЕВІТОМ

**Безсмертний Ю.О.<sup>1</sup>, Заїчко Н.В.<sup>1</sup>, Мельник А.В.<sup>2</sup> ..... 33**

ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ У ЛЕГЕНЯХ ЩУРІВ ПРИ ДІЇ ІОНІЗУЮЧОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ І  
ВВЕДЕННЯ ЦИКЛОФОСФАМІДУ

**Хурані І.Ф. .... 38**

## КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

© Belovol A.N., Savchenko U.G.

УДК 616.211-008.4-073-008.9-056.52

### ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИЙ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У ЛИЦ С РАЗЛИЧНЫМ СОЧЕТАНИЕМ КРИТЕРИЕВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Беловол А.Н., Савченко Ю.Г.

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков

*Досить не існує єдиної думки щодо складових, які виконують домінуючу роль в поєднанні метаболічних порушень при метаболічному синдромі, що потребує подальшого дослідження та обговорення. Мета нашого дослідження – вивчення показників функцій зовнішнього дихання (ФЗД) в осіб з метаболічним синдромом за даними спірометрії. Обстежено 90 чоловік організованої популяції віком 40-55 років, що були розділені на шість груп по 15 чоловік з абдомінальним ожирінням та різним поєднанням критеріїв метаболічного синдрому. У 54,4% осіб з метаболічним синдромом встановлено порушення функцій показників спірометрії, з них у 45,5% - помірне, у 35,6% - за рестриктивним типом. При кореляційному аналізі виявлений зв'язок між даними спірометрії і значеннями ліпідного спектра (ТГ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ), ІМТ, статі. Показники ФЗД варіювали в групах з різним поєднанням критеріїв МС в межах 10%, при цьому найнижчі значення були виявлені в групі з поєднанням абдомінального ожиріння, артеріальної гіпертензії та підвищеної кількості тригліцеридів. Порушення ФЗД залежить від поєднання критеріїв метаболічного синдрому у обстежених осіб.*

**Ключові слова:** метаболічний синдром, спірометрія, ФЗД, артеріальна гіпертензія, абдомінальне ожиріння

В начале XXI века несбалансированное питание, гиподинамия, психо-эмоциональные нагрузки и частые стрессы становятся основополагающими элементами развития кардиоваскулярной патологии, которая в свою очередь является основной причиной смертности, как на Украине, так и за рубежом. [1,2]. Современные ученые установили, что возникающие при этом ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия (АГ) находятся в тесной взаимосвязи [3,4]. Сочетание этих патологических состояний получило название метаболический синдром (МС) [5]. Медицинские организации NCEP ATP [6] и Международная диабетическая федерация (IDF) [7] дали определение метаболическому синдрому, как наличию не менее 3 факторов риска, включающих абдоминальное ожирение (как главный компонент), - для европейцев окружность талии у мужчин >94см и у женщин >88см, артериальную гипертензию >130/80 мм рт ст, повышение уровня глюкозы в плазме крови >5,6 ммоль/л, повышение уровня триглицеридов >1,7 ммоль/л в сыворотке крови и снижение концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) <1 ммоль / л для мужчин и <1,3 ммоль/л у женщин. При этом некоторые ученые-медики относят к МС подагру, другие - жировую дистрофию печени, третьи – поликистоз яичников и эректильную дисфункцию [8]. Поэтому единого мнения о том, какие ещё составляющие выполняют доминирующую роль в со-

четании этих метаболических нарушений нет, следовательно, данная патология требует дальнейшего изучения и обсуждения [9].

Наименее изучен вопрос о влиянии метаболического синдрома на бронхолегочную систему [10]. В связи с этим целью нашей работы явилось изучение функции внешнего дыхания у лиц с данной патологией, базируясь на данных спирометрии.

#### Материалы и методы исследования

Для выполнения поставленной цели был проведен скрининг лиц организованной популяции с использованием критериев IDF. Выбрана когорта людей с наличием метаболического синдрома (основная группа) и здоровых лиц (контрольная группа). Основная группа составила 90 человек. Эти лица были выбраны из ранее отобранных 117 человек организованной популяции, имеющих абдоминальное ожирение для удобства равноценного разделения их на 6 групп по 15 человек. Таким образом, лица, имели абдоминальное ожирение в комплексе с 1) АГ+ повышенный уровень триглицеридов (ТГ), 2) АГ+ гликемия натощак, 3) АГ+ сниженный уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), 4) повышенный уровень ТГ + гликемия натощак, 5) повышенный уровень ТГ + сниженное содержание ХС ЛПВП, 6) повышенное содержание глюкозы + сниженное содержание ХС ЛПВП. В основной группе было 20 мужчин

(22%) и 70 женщин (78%), а контрольная группа – 15 человек – 4 (27%) мужчины и 11 (73%) женщин. Средний возраст общей группы составил  $48,5 \pm 0,97$ , а контрольной  $47,5 \pm 2,19$ .

Всем лицам основной и контрольной групп было проведено исследование функции внешнего дыхания (ФВД) на аппарате «Комплекс диагностический «Спектр+» с блоком спирографических сигналов «Спиро-спектр+» включающий оценку жизненной емкости легких (ЖЕЛ), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), индекса Тиффно (ОФВ1/ЖЕЛ), пиковой объемной скорости, мгновенных объемных скоростей (МОС 25,50,75), максимальной вентиляции легких (МВЛ). Норма показателей составляла 80-120%.

Статистический анализ полученных результатов проводили в системе Statistica, v. 6,0 (Statsoft, USA). Средние величины представлены как ( $M \pm sd$ ). Нормальное распределение подтверждали с помощью w-теста Шапиро-Вилка. Для сравнения средних величин

между группами данных использовали непарный t-тест. Взаимосвязь между параметрическими показателями устанавливали с помощью линейной регрессии, а для непараметрических показателей использовали статистический анализ по Кендаллу. Результаты считались статистически достоверными при  $P < 0,05$ .

### Результаты и обсуждения

Нарушения ФВД были выявлены у 54,4% лиц с метаболическим синдромом, при этом у 54,3% женщин и 55% мужчин. У 45,5% больных обнаружены умеренные изменения спирометрии, у 6,67% значительные и у 2,2% выраженные. Данные наблюдений свидетельствуют об изменениях ФВД по рестриктивному типу у 35,6% обследуемых с МС, по обструктивному у 11,1% и по смешанному у 7,8%.

При сравнении группы лиц с МС с группой контроля выяснилось, что показатели ФВД хотя и были в пределах нормы, но были ниже, чем таковые у контрольной группы (табл. 1).

*Таблица 1  
Сравнительная характеристика средних значений показателей спирометрии у лиц с метаболическими нарушениями и здоровых*

Показатель, %	Общая группа (n=90)	Контрольная группа (n=15)	p
ЖЕЛ	$84,9 \pm 1,29$	$104,0 \pm 2,57$	$< 0,05$
ФЖЕЛ	$82,62 \pm 1,37$	$99,6 \pm 3,07$	$< 0,05$
ПОС	$85,8 \pm 1,29$	$94,3 \pm 3,58$	$< 0,05$
ОФВ1	$87,54 \pm 1,17$	$106,2 \pm 2,14$	$< 0,05$
ОФВ1/ЖЕЛ	$105,2 \pm 1,75$	$105,3 \pm 3,24$	$> 0,05$
МОС 25	$85,32 \pm 1,24$	$94,3 \pm 3,4$	$< 0,05$
МОС 50	$86,07 \pm 1,32$	$103,9 \pm 2,72$	$< 0,05$
МОС 75	$86,8 \pm 1,13$	$105,3 \pm 2,72$	$< 0,05$
МВЛ	$72,3 \pm 1,74$	$83,8 \pm 1,7$	$< 0,05$

Так показатель ЖЕЛ у больных с метаболическим синдромом был ниже, чем у группы сравнения на 22,5%, ФЖЕЛ на 20,6%, ПОС на 9,9%, ОФВ1 на 21,3%, МОС 25 на 10,5%, МОС 50 на 20,7%, МОС 75 на 21,3%, а МВЛ на 15,9% (при этом МВЛ в общей группе было ниже допустимых норм). Показатель ОФВ1/ЖЕЛ у группы больных и контрольной группы существенно не отличались. Все показатели, кроме ОФВ1/ЖЕЛ и изменялись достоверно.

При корреляционном анализе данных ФВД и показателей липидного, углеводного обменов, артериального давления, признаков ожирения была выявлена следующая зависимость: ФЖЕЛ находился в обратной зависимости от количества триглицеридов ( $r = -0,29, p < 0,05$ ); ОФВ1 прямо коррелировал с полом ( $r = 0,21, p < 0,05$ ) и обратно с количеством триглицеридов ( $r = -0,26, p < 0,05$ ) и индексом массы тела (ИМТ) ( $r = -0,27, p < 0,05$ ); также обратная взаимосвязь наблюдалась между ИМТ и МОС 50 ( $r = -0,27, p < 0,05$ ), МОС 75 ( $r = -0,21, p < 0,05$ ); МВЛ и ТГ ( $r = -0,22, p < 0,05$ ). Все показатели ФВД достоверно коррелировали между собой (кроме ОФВ1/ЖЕЛ, корреляционная связь которого установлена только с ОФВ1, ЖЕЛ и МВЛ).

Был проведен анализ изменения функций внешнего дыхания ФВД у основных групп больных с раз-

личным сочетанием критериев метаболического синдрома. Наиболее часто изменения ФВД было выявлено в группе АО+АГ+ТГ – у 73,3%, при этом у 100% мужчин и 63,6% женщин. В группах АО+АГ+ХС ЛПВП и АО+ТГ+ХС ЛПВП по 60%. В первой группе у 33,3% мужчин и 66,6% женщин, а во второй у 75% мужчин и 54,5% женщин. В группе АО+ТГ+Г изменения дыхательных параметров наблюдалось у 53,3% – 33,3% мужчин и 58,3% женщин. В группах АО+АГ+Г и АО+ХС ЛПВП+Г по 40% больных имели нарушения ФВД.

Жизненная емкость легких была меньше, чем у контрольной группы, в группе АО+АГ+ХС ЛПВП на 17,5%, в группе АО+ТГ+Г на 20,7%, в группе АО+Г+ХС ЛПВП на 21,2%, в группе АО+АГ+Г на 21,9%, в группе АО+ТГ+ХС ЛПВП на 25,9%, а в группе АО+АГ+ТГ на 28,2%. Самый низкий показатель ФЖЕЛ наблюдался также в группе АО+АТ+ТГ –  $78 \pm 2,72$ , что было ниже, чем в группе сравнения на 27,7% (в других группах: АО+Г+ХС ЛПВП на 11,2%; АО+АГ+ХС ЛПВП на 15,2%; АО+АГ+Г на 21,2%; АО+ТГ+ХС ЛПВП на 22,1%; АО+ТГ+Г на 23,7%) (табл. 2).

Таблиця 2  
Сравнительная характеристика средних значений показателей спирометрии у лиц с различным сочетанием критериев метаболического синдрома

Показатель	АО+АГ+ глюкоза	АО+ХС ЛПВП+Г	АО+АГ +ТГ	АО+ТГ+ глюкоза	АО+АГ+ ХС ЛПВП	АО+ТГ+ ХС ЛПВП	Контроль
	1	2	3	4	5	6	
	n=15	n=15	n=15	n=15	n=15	n=15	
ЖЕЛ	85,3±2,69*	85,8±3,51*	81,1±2,67*	86,1±3,72*	88,5±2,75*	82,6±3,53*	104±2,57
ФЖЕЛ	82,2±3,35*	86,9±3,35*	78±2,72*	80,5±3,3*	86,5±4,19*	81,6±3,12*	99,6±3,07
ПОС	82,7±2,64*	84,7±3,53	83,3±3,38*	88,3±3,81	87,7±2,98	88,5±2,56*	94,33±3,58
ОФВ1	88,7±3,17*	91,3±2,16*	85±3,06*	85,13±3,44*	88,5±3,03*	86,6±2,23*	106,2±2,14
ОФВ1/ЖЕЛ	106,4±3,62	108,3±3,49	107,8±5,9	100,7±4,12	101,8±3,77	106,3±4,62	105,33±3,24
МОС 25	84,1±2,89*	85,8±3,23	81,8±3,68*	86,4±3,07	86,5±3,05	87,3±2,39	94,27±3,4
МОС50	86,2±4,2*	86,7±2,55*	84,6±3,01*	86,93±3,45*	86,5±3,46*	85,5±2,94*	103,93±2,72
МОС75	87,3±3,28*	84,8±1,9*	86,9±2,63*	90,13±3,15*	85,1±3,14*	86,5±2,41*	105,33±2,72
МВЛ	71,4±4,62*	77,6±3,77	64,4±3,86*	77,2±3,87*	71,1±4,81*	72,1±4,34*	83,8±1,7

\*-p<0,05–достовірність між групою контролю і групами осіб з різними ознаками МС

ПОС самым низким оказалось в группе АО+АГ+Г - 82,7±2,64, что на 14,1% ниже, чем у контрольной группы, у группы АО+АГ+ТГ показатель был ниже на 13,2%, у лиц с преобладанием АО+ХС ЛПВП+Г на 11,4%, АО+АГ+ХС ЛПВП на 7,6%, АО+ТГ+Г на 6,8%, а АО+ТГ+ХС ЛПВП на 6,6%. Показатель ОФВ1 у больных с МС отличался от такового у группы сравнения на 24,9% в группе АО+АГ+ТГ, на 24,8% в группе АО+АГ+Г, на 22,6% в группе АО+ТГ+ХС ЛПВП, на 20% в группе АО+АГ+ ХС ЛПВП, на 19,7% в группе АО+АГ+Г и на 16,3% в группе АО+Г+ХС ЛПВП. Т.о. наибольшее снижение показателей ЖЕЛ, ФЖЕЛ и ОФВ1 наблюдалось у лиц со сниженным количеством ТГ.

При изучении максимальных объемных скоростей дыхания у больных с сочетанием различных критериев МС наибольшие нарушения выявлены на уровне бронхов большого и среднего калибров – показатели МОС 50 и МОС 75. Т.е., если МОС 25 изменялось в различных группах от 8% до 15%, то МОС 50 и МОС 75 в пределах 20%-25%. Самые значительные изменения установлены в группе АО+АГ+ТГ (МОС 25 ниже, чем у контрольной группы на 15,3%, МОС 50 на 22,8% и МОС 75 на 21,2%). Показатель МОС 75 самый низкий наблюдался в группах АО+Г+ХС ЛПВП, был меньше, чем у группы сравнения на 24,2% и в группе АО+Г+ХС ЛПВП на 23,8%.

Наибольшие нарушения, выявленные при изучении ФВД, касались вентиляции легких. Показатель МВЛ во всех группах был ниже нормы, при этом максимально отличался от группы контроля в группе АО+ТГ+АГ на 30,1%.

Во всех группах большая часть лиц, имеющих изменения функций внешнего дыхания, характеризовалась умеренными нарушениями, при этом у 3 человек отмечались значительные и у 1 выраженные изменения.

Как и в общей группе больных, так и у лиц с различным сочетанием критериев МС преобладали рестриктивные нарушения, чаще встречающиеся в группах АО+АГ+ТГ -72,7% от всех лиц с изменениями ФВД, группе АО+ТГ+ХС ЛПВП – 77,8%, в группе АО+ТГ+Г – 62,5% и в группе АО+АГ+ХС ЛПВП – 66,7%. Нарушения по обструктивному типу чаще всего встречались в группе АО+АГ+ХС ЛПВП – 33,3%, по смешанному типу в группе АО+АГ+Г – 50%.

## Выводы

1) у 54,4% лиц с метаболическим синдромом были выявлены нарушения функций внешнего дыхания: у 45,5% лиц - умеренные, у 6,7% - значительные, у 2,2% -выраженные; 2) при общем, индивидуальном анализе и оценке по группам обнаружено снижение показателей ФВД по рестриктивному типу (у 35,6% обследуемых); 3) при корреляционном анализе выявлена связь между данными спирометрии и значениями липидного спектра (ТГ, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП), ИМТ, пола; 4) показатели ФВД варьировали в группах с различным сочетанием критериев МС в пределах 10%, при этом самые низкие значения были обнаружены в группе с сочетанием абдоминального ожирения, артериальной гипертензии и повышенного количества триглицеридов.

## Литература

1. Ковалева О.Н., Амбросова Т.Н. Метаболический синдром как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний // Практична ангіологія. – 2008.- №3(14). – С.28-30.
2. Friyschi C., Richlin D. The metabolic syndrome – early action to decrease risks for cardiovascular disease // AAONH J. - 2004. - Vol. 52(8). - P. 320-322
3. Б. Н. Маньковский. Метаболический синдром – самостоятельное заболевание или совокупность симптомов // Терапия. –2007. –№4. –С. 29-31
4. Kahn R., Buse J., Ferrannini, Stern M. Метаболический синдром: время критической оценки// Артериальная гипертензия. - 2006. – Т.12,№2. – С.99-116
5. Albert KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome – a new worldwide definition // Lancet. - 2005; 366: 1059-62.
6. Deedwania PC. Metabolic syndrome and vascular disease: is nature or nurture leading the new epidemic of cardiovascular disease?// Circulation.- 2004; 109: 2-4.
7. Third report of National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adults Treatment Panel III) //JAMA. – 2001. – Vol.285. – P.683-689.
8. Boulogne A., Vantyghem M.C. Epidemiological data and screening criteria of the metabolic syndrome // Presse Med. - 2004. - Vol. 33 (10)/ - P. 662-681.
9. Magliano D.J., Shaw J.E., Zimmet P.Z. How to best define the metabolic syndrome // Ann. Med. – 2006. – Vol.38. – P.34-41.
10. Coughlin S. Mawdsley, L., Mugarza, JA et al. Obstructive sleep apnoea is independently associated

### Summary

#### CHANGES OF RESPIRATORY FUNCTIONS IN PATIENTS WITH DIFFERENT COMBINATION OF METABOLIC SYNDROME CRITERIA

A.N. Belovol, Yu.G. Savchenko.

Keywords: metabolic syndrome, spirometry, respiratory functions, arterial hypertension, abdominal obesity

Up to now there is no agreement of opinion as to the components performing the dominant role in the combinations of metabolic disorders in metabolic syndrome, which requires further research and discussion. The aim of our study was to study the respiratory function parameters (RFP) in patients with metabolic syndrome according to spirometry. The study involved 90 persons of organized populations aged 40-55 who were divided into six groups of 15 people with abdominal obesity and different criteria for metabolic syndrome. In 54.4% of persons with metabolic syndrome the dysfunction of spirometry indicators was detected, of which 45.5% are of moderate, and 35.6% are of the restrictive type. In the correlation analysis the relationship between the spirometry data and lipid spectrum (TG, LDL HDL, LDL cholesterol), with BMI and sex was revealed. The RFP figures varied in groups with different combination of criteria for metabolic syndrome within 10%, while the lowest values were revealed in the group with combination of abdominal obesity, hypertension and increased triglycerides. The RFP disorder depends on combination of metabolic syndrome criteria in the examined persons.

Ministry of Public Health of Ukraine

The Kharkov national medical university

*Матеріал надійшов до редакції 9.09.2011 р.*



© Bezruk V.A, Vorontzova L.L.

УДК [616.22+616.321] – 006 – 074:577.112.34

## ИЗУЧЕНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ МОДИФИКАЦИИ БЕЛКОВ У БОЛЬНЫХ С ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ГОРТАНО-ГЛОТКИ

Безрук В.А., Воронцова Л.Л.

Запорожская медицинская академия последипломного образования, г. Запорожье

*В умовах надмірної генерації активних форм кисню, яка супроводжує будь-який патологічний процес, розвивається неконтрольована модифікація білків, що викликає їх фрагментацію і денатурацію. Все це призводить до втрати білками їх біологічної активності. Однак, характер і вираженість цих процесів при доброякісних і злоякісних пухлинах гортано-глотки практично не вивчені. Мета: визначити рівень показників окисної модифікації білків плазми крові у хворих з доброякісними і злоякісними пухлинами гортано-глотки. Нами було досліджено 20 донорів, 20 хворих з доброякісними і 20 хворих із злоякісними пухлинами гортано-глотки. Проведено визначення окисної модифікації і ступеня фрагментації білків за здатністю амінокислотних залишків білків взаємодіяти 2,4-дінітрофенілгідрозоліном з утворенням похідних 2,4-дінітрофенілгідрозоліна, їх оптичну щільність визначали за допомогою спектрофотометра. У хворих із злоякісними та доброякісними пухлинами гортано-глотки відмічено підвищення спонтанної окисної деструкції білків, було збільшено вміст альдегідних груп. Інтенсивність стимульованої ОМБ перевищувала значення донорів і в одній і в іншій групах. Вивчення ступеня фрагментації спонтанно окислених білків у хворих із злоякісними та доброякісними пухлинами показало збільшення кількості продуктів фрагментації альдегідних і кетонних груп. При дослідженні інтенсивності метал-каталізованого ступеня фрагментації окислених білків у хворих із злоякісними пухлинами відзначено зниження альдегідних груп. Показники альдегідних і кетонних груп збільшені в обох групах. Аналіз одержаних даних свідчить про складний і системний характер порушень антиоксидантної системи як при злоякісних, так і при доброякісних пухлинах. Зміна досліджуваних показників окислення білків у хворих із злоякісними новоутвореннями виражена сильніше, ніж у хворих з доброякісними пухлинами.*

Ключові слова: злоякісні новоутворення, доброякісні новоутворення, окисна модифікація білків.

### Введение

Среди онкологических заболеваний новообразования гортани составляют существенную часть, встречаясь среди опухолей других органов с частотой от 0,9 до 8 %. Причем преобладает рак гортани, которым страдают 60-70 % всех больных злокачественными опухолями ЛОР-органов [6]. Несмотря на большое количество исследований, касающихся этой проблемы, остается множество вопросов, связанных с диагностикой данной патологии [4]. Гомеостаз в организме во многом зависит от соотношения интенсивности свободнорадикального окисления (СРО) [3] и мощности биооксидантных систем, в норме поддерживающих этот процесс на стационарно низком уровне. Патологические процессы сопровождаются более или менее выраженной активацией СРО, приобретающих при истощении антиоксидантных резервов взрывной, декомпенсированный характер.

В условиях чрезмерной генерации активных форм кислорода (АФК), сопровождающей любой патологический процесс, развивается неконтролируемая модификация белков, вызывающая их фрагментацию и денатурацию, а также образование первичных аминокислотных радикалов, которые потом вступают во вторичное взаимодействие с соседними аминокислотными остатками, что в целом образует достаточно сложную картину повреждающего действия АФК на белковые макромолекулы. Все это приводит к утрате белками их биологической активности [2, 9, 8]. Белки плазмы, подвергшиеся окислительной деструкции, имеют длительный период распада, по сравнению с

продуктами перекисного окисления липидов, что делает их перспективным маркером интенсивности свободнорадикального окисления [1]. Однако, характер и выраженность этих процессов при доброкачественных и злокачественных опухолях гортано-глотки практически не изучены.

Целью работы явилось определение уровня показателей окислительной модификации белков плазмы крови у больных с доброкачественными и злокачественными опухолями гортано-глотки.

### Материалы и методы исследования

Нами было исследовано 20 доноров и 40 больных, которые были разделены на две группы: вторая группа (20 чел.) – больные с доброкачественными опухолями гортано-глотки и третья группа – 20 больных с диагностированными злокачественными новообразованиями гортано-глотки с гистологически подтвержденным диагнозом – плоскоклеточная форма рака. Кровь забиралась из локтевой вены в гепаринизированные пробирки, утром натощак. Плазма крови отделялась центрифугированием, после чего в ней проводилось определение окислительной модификации и степени фрагментации белков по способности окисленных аминокислотных остатков белков взаимодействовать с 2,4-динитрофенілгідрозоліном с образованием производных 2,4-динитрофенілгідрозоліна, их оптическую плотность определяли с помощью спектрофотометра [5, 7].

Статистический анализ данных проводился по общепринятой методике методом вариационной статистики с помощью пакета прикладных программ

«Excel». Вычисляли среднее арифметическое (M), ошибку средней (m). Достоверность результатов исследования определяли по 1-критерию Стьюдента. Сравнительный результат считался достоверным при  $P < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

У больных со злокачественными и доброкачественными опухолями гортано-глотки отмечено повышение спонтанной окислительной деструкции белков, в частности, содержания альдегидных групп (270 нм), которое превышало показатели доноров на 17 % и на

13 % соответственно. В то время как показатели кетонных групп (360 нм) в обеих группах соответствовали значениям доноров (табл. 1).

Интенсивность стимулированной ОМБ, характеризующей резервные возможности организма, у больных со злокачественными опухолями гортано-глотки превышала значения доноров в среднем на 27 %. У больных с доброкачественными опухолями содержание альдегидных групп было увеличено на 15 %, а кетонных групп на 18 % превышало значения доноров.

Таблица 1  
Показатели окислительной модификации белков у больных с доброкачественными и злокачественными опухолями гортано-глотки ( $M \pm m$ )

Показатели		Доноры n = 20	Доброкачественные опухоли n = 20	Злокачественные опухоли n = 20
Спонтанная ОМБ	270 нм на 1 мг белка	51,7 $\pm$ 1,7	58,7 $\pm$ 1,3	60,5 $\pm$ 1,8 <sup>*</sup>
	363 нм на 1 мг белка	88,4 $\pm$ 2,6	88,6 $\pm$ 2,0	89,3 $\pm$ 3,0
Металл-катализируемая ОМБ	270 нм на 1 мг белка	427,3 $\pm$ 14,5	492,8 $\pm$ 28,5	542,1 $\pm$ 54,1 <sup>*</sup>
	363 нм на 1 мг белка	464,3 $\pm$ 11,2	548,4 $\pm$ 21,1	603,2 $\pm$ 6,1 <sup>*,**</sup>

Примечания: \* - достоверная разница ( $P < 0,05$ ) относительно группы доноров;

\*\* - достоверная разница ( $P < 0,05$ ) относительно группы с доброкачественными опухолями

Что касается степени фрагментации спонтанно окисленных белков, то у больных со злокачественными новообразованиями отмечалось увеличение количества продуктов фрагментации альдегидных и кетонных групп на 100 % и 25 % соответственно. При исследовании этих же показателей у больных с доб-

рокачественными опухолями выявлено увеличение альдегидных групп на 60 %, кетонных на 13 % по отношению к донорским значениям. Незначительное повышение содержания алкильных групп до 5 % во внимание не принималось, так как являлось статистически недостоверным (табл. 2).

Таблица 2  
Степень фрагментации окисленных белков плазмы крови у больных с доброкачественными и злокачественными опухолями гортано-глотки ( $M \pm m$ )

Показатели		Доноры n = 20	Доброкачественные опухоли n = 20	Злокачественные опухоли n = 20
Спонтанное окисление	254 нм на 1 мг белка	1,80 $\pm$ 0,01	1,85 $\pm$ 0,03	1,90 $\pm$ 0,01 <sup>*</sup>
	272 нм на 1 мг белка	0,10 $\pm$ 0,03	1,16 $\pm$ 0,01	0,20 $\pm$ 0,02 <sup>*</sup>
	280 нм на 1 мг белка	0,08 $\pm$ 0,002	0,09 $\pm$ 0,004	0,10 $\pm$ 0,02 <sup>*</sup>
Металл-катализируемое окисление	254 нм на 1 мг белка	1,50 $\pm$ 0,01	1,6 $\pm$ 0,02	1,30 $\pm$ 0,01 <sup>*,**</sup>
	272 нм на 1 мг белка	0,30 $\pm$ 0,07	0,45 $\pm$ 0,01	0,50 $\pm$ 0,03 <sup>*</sup>
	280 нм на 1 мг белка	0,20 $\pm$ 0,002	0,23 $\pm$ 0,05	0,30 $\pm$ 0,03 <sup>*</sup>

Примечания: \* - достоверная разница ( $P < 0,05$ ) относительно группы доноров;

\*\* - достоверная разница ( $P < 0,05$ ) относительно группы с доброкачественными опухолями

При изучении интенсивности металл-катализируемой степени фрагментации окисленных белков плазмы крови у больных со злокачественными опухолями было отмечено снижение количества фрагментации алкильных групп на 13 %. В группе с доброкачественными опухолями отмечается лишь тенденция к увеличению на 7 % этого показателя по отношению к значениям доноров. Что касается изучения показателей альдегидных и кетонных групп у больных со злокачественными опухолями выявлено увеличение на 66 % и 50 % соответственно. У больных с доброкачественными опухолями отмечено увеличение альдегидных групп на 50 % и

кетонных на 15 % по отношению к показателям доноров.

### Выводы

Полученные данные свидетельствуют о сложном и системном характере нарушений антиоксидантной системы при доброкачественных опухолях и раке гортано-глотки. В ходе трансформации происходит изменение всех исследуемых показателей окисления белков, причем у больных со злокачественными новообразованиями окислительное повреждение биологических молекул выражено сильнее, чем у больных с доброкачественными опухолями. Вероя-



тно, такая закономерность окислительных процессов связана с тем, что опухоль в процессе своего роста потребляет большое количество необходимых для этого веществ, в том числе и антиоксидантов, тем самым снижая общую антиоксидантную активность крови. Таким образом, изучение показателей ОМБ в плазме крови больных злокачественными и доброкачественными опухолями гортаноглотки позволяет использовать их для прогнозирования развития и течения заболеваний.

### Литература

1. Хрусталева Е.В. Изменение состояния иммунной системы у больных раком гортани с различной вы-

раженностью опухолевого процесса / Е.В. Хрусталева // Вестник оториноларингологии. – 2005. - № 4. – С.22-24.

2. Шварковский И.В. Показники про- та антиоксидантного стану тканин шлунково-стравохідного переходу при експериментальній гастроезофагеальній рефлюксній хворобі / І.В. Шварковский, І.Ф. Мешишен // Клінічна хірургія. – 2008. - № 3. – С. 51-54.
3. Biomarkers of free radical damage applications in experimental animals and in humans / L.L. Zwart, J.H. Meerman, J.N. Commandeur [et al.] // Free Radic. Biol. Med. – 1999. - Vol. 26. – P. 202-226.
4. Protein carbonyl measurements show evidence of early oxidative stress in critically ill patients / C.C. Winterbourn, I.H. Buss, T.P. Chan [et al.] // Crit. Care Med. – 2000. – Vol. 28. – P. 143-149.

### Summary

THE STUDY OF OXIDATIVE MODIFICATION OF PROTEINS IN PATIENTS WITH BENIGN AND MALIGNANT TUMORS OF LARYNGOPHARYNX

V.A. Bezruk, L.L. Vorontsova

Key words: malignant neoplasms, benign neoplasms, oxidative modification of proteins

In conditions of excessive generation of active forms of oxygen, accompanying any pathological process, the uncontrollable modification of proteins develops, causing their fragmentation and denaturation. All this leads to the loss of proteins' biological activity. However, the character and degree of expressiveness of these processes at benign and malignant tumors of larynx and throat practically have not been investigated yet. The aim of research was to determine the level of proteins oxidative modification parameters in plasma of blood in patients with benign and malignant tumors of laryngopharynx. To achieve this aim, 20 donors, 20 patients with benign and 20 patients with malignant tumors of laryngopharynx were examined. Determination of oxidative modification and fragmentation degree of proteins has been performed as per the ability of aminoacid residuals of proteins to react on 2,4-dinitrophenylhydrazolium with formation of derivatives of 2,4-dinitrophenylhydrazolium, their absorbancy determined with the help of spectrophotometer. In patients with malignant and benign tumors of larynx and throat the increase of spontaneous oxidative destruction of proteins is revealed, the content of aldehyde groups has been increased. The intensity of stimulated OMP exceeded values of donors both in one and in other group. Study of fragmentation degree of spontaneously oxidized proteins in patients with malignant and benign tumors has shown the increase in amount of products of a fragmentation aldehyde and keto groups. During the research of the metal-catalysed fragmentation degree intensity the oxidized proteins in patients with malignant tumors the decrease of alkyl groups is detected. The parameters of aldehyde and keto groups are increased in both groups. The analysis of the received data displays that damages of antioxidant systems have difficult and systemic character both at malignant and benign tumors. Change of the researched parameters of oxidation of proteins at patients with malignant neoplasms is expressed more strongly, than at patients with benign tumors.

Ministry of Public Health of Ukraine

Zaporizhzhya Medical Academy of Postgraduate Education, Zaporizhzhya

*Матеріал надійшов до редакції 12.09.2011 р.*

© N.V. Litvinenko, V.A. Pinchuk, J.V. Blazhivs'ka

УДК 616.8–009.17–085.21

## ЗАСТОСУВАННЯ САЛЬБУТАМІНУ (ЕНЕРІОНУ) В ЛІКУВАННІ АСТЕНІЧНИХ СТАНІВ

Литвиненко Н.В., Пінчук В.А., Блажівська Ю.В.

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*Было проведено исследование эффективности и переносимости препарата «Энерион» при функциональной астении. К исследуемой группе были включены 32 пациента женского пола в возрасте от 25 до 55 лет. Все пациенты находились на амбулаторном лечении на базе 5 ГКБ с диагнозами - вегето-сосудистой дисфункции (20 человек) и дисциркуляторной энцефалопатии I стадии (12 человек). В клинической картине у данных больных доминировали астенические симптомы течения 1-3 лет, при этом пациенты не принимали против астенические препараты в последние 3 месяца. Эффективность действия препарата «энерион» определялось с изменением субъективного самочувствия пациентов, динамике показателей психологических тестов до лечения и через 20 дней после проведенной терапии. Выраженность астении оценивали с помощью шкалы субъективной оценки MFI-20 и визуальной аналоговой шкалы астении. Состояние психической сферы оценивали с помощью теста Спилберга (определение реактивной и личностной тревожности), теста Цунга (определение наличия и выраженности депрессии). Установлена эффективность и безопасность препарата «энерион», с достоверным снижением субъективной астенической симптоматики, что позволяет рекомендовать его для лечения функциональных астенических состояний.*

**Ключевые слова:** астенический синдром, диагностика, лечение.

### Актуальність теми

Останнім часом астеничні стани різної етіології мають неухильну тенденцію до зростання. Скарги на швидко стомлюваність, загальну слабкість, що виникають без значних фізичних та інтелектуальних навантажень і не зникають після відпочинку. Емоційна лабільність, порушення сну, зниження пам'яті та уваги зустрічаються у більшості пацієнтів на прийомі у лікарів усіх спеціальностей, особливо неврологів. Астенія значно знижує якість життя пацієнтів та призводить до стійкої дезадаптації [1,2].

Актуальність даної проблеми обумовлена необхідністю пошуку нових ефективних методів терапії, а саме - препаратів із збалансованою протиастеничною дією. Цим вимогам відповідає препарат «Енеріон» представлений лабораторією «Серв'є» (Франція). «Енеріон» (сальбутамін) є синтетичним препаратом, який створений на основі з'єднання двох молекул діізобутірата тіаміну дісульфідною групою. Препарат володіє ліпофільними властивостями, швидко всмоктується в шлунково-кишковому тракті, проникає через гематоенцефалічний бар'єр, накопичуючись в структурах лімбіко-ретикулярного комплексу, особливо в ретикулярній формації, гіпокампі, зубчатій звивині, клітинах Пуркін'є мозочка. Препарат потенціює серотонінегічну активність і сприяє ресинхронізації циркадних ритмів.

Враховуючи дані вітчизняних та закордонних дослідників про сприятливі результати застосування енеріону при астенії різної етіології [3,4,5], метою нашого дослідження було визначити ефективність та переносимість даного препарату при функціональній астенії.

### Матеріали та методи дослідження

Після попереднього загальноклінічного обстеження (оцінка соматичного та неврологічного статусу, загальний аналіз крові та сечі, рівень глікемії, електрокардіографія) у досліджувану групу були включені 32 пацієнта жіночої статі у віці від 25 до 55 років (середній вік -  $\pm 38,4$  років). Всі пацієнти знаходились на амбулаторному лікуванні на базі 5 МКЛ з діагнозами - вегето-судинної дисфункції (20 осіб) та дисциркуляторної енцефалопатії I стадії (12 осіб). В клінічній картині у даних хворих домінували астеничні симптоми.

Всі пацієнти страждали на астенію протягом 1-3 років, не приймали протиастеничні препарати в останні 3 місяці.

Ефективність дії препарату «Енеріон» оцінювали за змінами суб'єктивного самопочуття пацієнтів, динамікою \* показників психологічних тестів до лікування та через 20 днів після проведеної терапії.

Вираженість астенії оцінювали за допомогою шкали суб'єктивної оцінки MFI-20 та візуальної аналогової шкали астенії. Стан психічної сфери оцінювався за допомогою тесту Спілберга (визначення реактивної та особистісної тривожності), тесту Цунга (визначення наявності та вираженості депресії). «Енеріон» призначався у вигляді монотерапії по 2 пігулки на добу (200 мг зранку та в обід) протягом 20 днів.

### Результати дослідження та їх обговорення

Скарги пацієнтів були представлені наступним чином: загальна слабкість (100%), втомлюваність (100%), відчуття постійної втоми (75%), зниження працездатності (90%), порушення концентрації уваги (80%), погіршення пам'яті (50%), підвищена тривож-

ність (75%), зниження фону настрою (50%), порушення сну (25%).

Через 20 днів після проведеного лікування у пацієнтів відмічали зменшення вираженості суб'єктивних клінічних симптомів. Динаміка суб'єктивних клінічних симптомів у хворих представлена в таблиці 1.

Таблиця 1  
Динаміка суб'єктивних клінічних симптомів у пацієнтів з астенічними станами на фоні лікування «Енеріоном» (%)

Симптоми	До лікування	Після лікування
Загальна слабкість	100%	74%
Втомлюваність	100%	60%
Відчуття постійної втоми	75%	44%
Зниження працездатності	90%	50%
Порушення концентрації уваги	80%	40%
Погіршення пам'яті	50%	26%
Підвищена тривожність	75%	25%
Зниження фону настрою	25%	15%
Порушення сну *	50%	30%

Звертало на себе увагу стійке та достовірне зменшення вираженості клінічних проявів у пацієнтів через 20 днів лікування сальбутаміном за даними анкетного тестування. За візуальною аналоговою шкалою астенії спостерігалася позитивна динаміка з достовірним зниженням балу з 5,3  $\pm$  0,2 до 4,3  $\pm$  0,3 після лікування ( $p < 0,05$ ).

За шкалою MFI-20 на початку лікування астенія діагностована у всіх 32 пацієнтів (68,75  $\pm$  3,83 балів). Після курсу лікування сальбутаміном астенічний синдром залишився у 3 пацієнтів, зменшення проявів астенії було статистично значним в порівнянні з початковим рівнем за всіма під шкалами (табл. 2).

Таблиця 2  
Динаміка об'єктивних даних у пацієнтів з астенічними станами на фоні лікування «Енеріоном» (M  $\pm$  m)

Шкала астенії	До лікування	Після лікування
ВАН астенії (бали)	5,3 $\pm$ 0,2	4,3 $\pm$ 0,3*
MTI-20(бали)	68,75 $\pm$ 3,83	54,1 $\pm$ 4,84*

Примітка: \* - достовірність відмінностей показників до та після лікування,  $p < 0,05$

Згідно теста Спілбергера у пацієнтів до лікування спостерігалася виражена тривога, були підвищені показники як реактивної так і особистісної тривожності. Через 20 днів лікування енеріоном відмічене достовірне зниження рівня реактивної тривоги з 47,9  $\pm$  3,06 балів до лікування до 35,8  $\pm$  1,98 балів після лікування та особистісної тривоги - з 43,2  $\pm$  3,06 балів до 32,6  $\pm$  2,09 балів (табл. 3).

Таблиця 3  
Результати психічного тестування у пацієнтів з астенічними станами на фоні лікування сальбутаміном (M  $\pm$  m)

Показники	До лікування	Після лікування
Особистісна тривога (бали)	43,2 $\pm$ 3,06	32,6 $\pm$ 2,09*
Реактивна тривога (бали)	47,9 $\pm$ 3,06	35,8 $\pm$ 1,98*
Шкала депресії Цунга (бали)	12,2 $\pm$ 0,58	9,21 $\pm$ 0,43*

Примітка: \* - достовірність відмінностей показників до та після лікування,  $p < 0,05$

В той же час виявлено і достовірне зменшення рівня депресивних проявів за шкалою Цунга з 12,2  $\pm$  0,58 балів до лікування сальбутаміном до 9,21  $\pm$  0,43 балів після проведеної терапії.

Під час прийому препарату не реєструвалось ні одного побічного явища, всі пацієнти закінчили повний курс лікування.

### Висновки

Проведене дослідження підтвердило ефективність та безпечність препарату «енеріон», виявило достовірне зниження суб'єктивної астенічної симптоматики, що дозволяє рекомендувати його для лікування функціональних астенічних станів в дозі 200 мг 2 рази на добу зранку та в обід протягом 20 днів.

### Література

1. Бухановский А.О., Галкин К.Ю., Мирзаева Л.М., Бухановская О.А. Энерион (сальбутамин) в лечении функциональной астении (отчет о клиническом изучении эффективности и переносимости препарата) // Южно-Рос. Мед.журн. - 2002. - №5. - с.5-6.
2. Вейн А.М., Густов А.В., Руднев В.А. и др. Энерион в лечении астении в рамках психовегетативного синдрома (мультицентровое исследование) // Лечение нервных болезней. - 2003. - №2. - с. 1-3.
3. Acuna V. The use of sulbutamine in a group of university students presenting with a psychosomatic fatigue syndrome // Gas.med.- 1985.- № 92.-p.1-3.
4. Archard J. A polyvalent approach to the treatment of post-infection asthenia// Arcalion Ther. Pharm.Clin.- 1985. - №4.- p.23-27.
5. Daniel J., Cristol R. The rehabilitation of patient with coronary artery disease: contribution of a new drug // Med. Int. -1974.- I.9.p.-53-54.
6. Вейн А.М. Заболевания вегетативной нервной системы.- М.Медицина, 1991.-655с.
7. Spilberger CD., Gorsuch R.L., Lushene R.E. STAI manual for the State -Trait Anxiety Inventory. Consulting Psychologist Press Palo Alto, CA.-1970.- 38 p.

### Summary

#### APPLICATION OF SALBUTAMIN (ENERION) IN TREATING THE ASTHENICAL STATES

N.V. Litvinenko, V.A. Pinchuk, J.V. Blazhiv'ska

Keywords: asthenic syndrome, diagnostics, treatment.

The study of effectiveness and tolerability of *Enerion* at functional asthenia has been performed. The examined group included 32 female patients aged 25 to 55 years. All persons were at outpatient treatment on the basis of 5 city clinical hospitals with the following diagnoses - vegetative-vascular dysfunction (20 patients) and circulatory encephalopathy stage I (12 patients). In the clinical picture in these patients the asthenic symptoms dominated within 1-3 years, whereby

the patients did not take medications against asthenic during last 3 months. The effectiveness of *Enerion* was determined by changes in subjective well-being of patients, performance indicators of psychological tests before treatment and after 20 days of therapy. The expressiveness of asthenia was determined with the help of behaviorally anchored rating scale MFI-20 and visual analogue asthenia scale. The psychic condition was evaluated via Spilberger test (the determination of reactive and trait anxiety), Zung test (the determination of existence and intensity of depression). The efficiency and safety of *Enerion* medication have been revealed, with significant decrease of subjective symptoms of asthenia, which allows recommending it for treatment of functional asthenia states.

*Матеріал надійшов до редакції 19.09.2011 р.*

© Kovalyova O.M., Gerasimchuk N.M., Safargalina-Kornilova N.A., Smirnova V.I., Potabenko S.V.

УДК 616.12--008.331.1 : 577.16

## РІВЕНЬ 8-ІЗОПРОСТАНОУ ТА АКТИВНІСТЬ АНТИОКСИДАНТНИХ ФЕРМЕНТІВ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

Ковальова О.М., Герасимчук Н.М., Сафаргаліна-Корнілова Н.А., Смирнова В.І., Потабенко С.В.

Харківський національний медичний університет, м. Харків

*Определено состояние прооксидантной и антиоксидантной систем на основе изучения уровня 8-изопростана, как основного маркера ОС, и активности супероксиддисмутазы и каталазы у больных с гипертонической болезнью. Было обследовано 100 пациентов с ГБ в возрасте от 32 до 70 лет (средний возраст  $54,54 \pm 0,91$  года) и 16 практически здоровых лиц (средний возраст  $43,68 \pm 14,23$  года). Состояние антиоксидантной системы оценивали по активности СОД и каталазы в сыворотке крови, определяемых биохимическим методом. Уровень 8-изопростана (8-iso-Pg  $F_{2\alpha}$ ) в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментного метода. У обследуемых больных было выявлено достоверно снижение активности СОД в 1,17 раза (или на 15%) в сравнении с показателями группы контроля. При анализе активности СОД у больных с разной степенью АГ, была установлена тенденция к снижению активности СОД у пациентов 1-й степени на 13% ( $p > 0,05$ ) и достоверное снижение у пациентов 2-й и 3-й степени на 16,7% и 14,8% соответственно, в сравнении с показателями группы контроля. Было отмечено достоверное увеличение уровня 8-изопростана в сыворотке крови пациентов с ГБ в сравнении с показателями группы контроля: ( $17,15 \pm 3,12$ ) и ( $1,41 \pm 0,81$ ) нг/мл, соответственно. При сравнении уровня 8-изопростана в сыворотке крови больных с ГБ в зависимости от уровня АД, отмечалось статистически достоверное увеличение уровня последнего показателя в 3,17 раза у лиц с АГ 1-й степени, в 7,1 раза у лиц с АГ 2-й степени и в 18,4 раза у лиц с АГ 3-й степени в сравнении с показателями контрольной группы. Полученные результаты о повышении уровня 8-изопростана в сыворотке крови, могут трактоваться как формирование при ГБ состояния ОС, что имеет важное значение для объяснения агрегации сердечно-сосудистых заболеваний в этой категории больных. У больных ГБ имело место снижение активности антиоксидантной системы на основании уменьшения активности СОД и каталазы.*

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, оксидативный стресс, 8-изопростан, супероксиддисмутаза, каталаза.

Гіпертонічна хвороба (ГБ) – одне з найпоширеніших хронічних захворювань людини. За статистичними даними Міністерства охорони здоров'я, в Україні у 2007 році зареєстровано понад 11 млн. людей з ГХ, що складає 29,9% дорослого населення.

Гіпертонічна хвороба залишається актуальною проблемою кардіології в зв'язку з значною поширеністю та розвитком ураження органів-мішеней. Перспективні дослідження встановили взаємозв'язок між захворюваністю і смертністю, обумовлену артеріальною гіпертензією та акумуляцією в популяції певних факторів, які підвищують ризик фатальних наслідків [6,8].

Для хворих гіпертонічною хворобою характерні виражена активація продукції вільних радикалів і формування стану оксидативного стресу [9]. На сучасному етапі терміном „оксидативний стрес” (ОС), розуміють стан, при якому кількість вільних радикалів, що утворюються в організмі, істотно перевищує активність ендогенних антиоксидантних систем, що забезпечують їх елімінацію [1,3,7]. До вільних радикалів належать сполуки, що містять неспарені електрони і володіють значно більшою реакційною здатністю щодо їхніх нерадикальних аналогів [2].

Визначення оксидативного стресу базується на комплексному вивченні прооксидантного стану (продукти перекисного окислення ліпідів (ПОЛ)) та ступеня антиоксидантного захисту організму за рівнем супероксиддисмутази (СОД), каталази та інших показників [4]. Сучасним методом оцінки розвитку оксидативного стресу є визначення в плазмі крові продукту вільнорадикального окислення арахідонової кислоти 8-

ізопростагландину  $F_{2\alpha}$  (8-ізопростану), як чутливого та специфічного маркера підвищення ПОЛ в організмі. На теперішній час існують малочислені дослідження 8-ізопростану при кардіальній та поєднаній патології. Виявлено, що у осіб з ожирінням, порівняно з особами з нормальною масою тіла, підвищений рівень 8-ізопростану асоціюється із зростанням рівня циркулюючого СД 40L [5].

### Матеріали та методи дослідження

Для визначення активності СОД та каталази було обстежено 100 пацієнтів на ГХ та 16 практично здорових осіб. Вік хворих в обстеженій вибірці склав від 32 до 70 років (середній вік  $54,54 \pm 0,91$  років) та суттєво не відрізняється від такого в контрольній групі ( $43,68 \pm 14,23$ ). Жінок було 81%, чоловіків 19%. Здорових осіб чоловіків було 8 (50%), жінок – 8 (50%). Хворі проходили обстеження на базі терапевтичного відділення міської клінічної лікарні № 11 міста Харкова. Верифікацію діагнозу, визначення ступеня та стадії артеріальної гіпертензії (АГ) проводили на підставі клініко-анамнестичного та лабораторно-інструментального досліджень з використанням критеріїв, рекомендованих Українським товариством кардіологів (2007 рік) та Європейським товариством гіпертензії / Європейським товариством кардіології (ESH/ESC).

В дослідження не включали пацієнтів з вторинною АГ, супутньою онкопатологією, гострими та хронічними запальними захворюваннями, цукровим діабетом.



До включення в дослідження усі хворі протягом останнього року нерегулярно приймали антигіпертензивні препарати.

Тривалість захворювання коливалася від 1 місяця до 30 років та в середньому становила  $9,0 \pm 0,71$  років.

За рівнем АТ обстежені хворі були розподілені таким чином: 18% - з АГ 1 ступеня. 27% - з АГ 2 ступеня, 55% - з АГ 3 ступеня. В залежності від ураження органів-мішеней, АГ I стадії встановлено у 4 хворих (4%); II стадії – у 80 хворих (80%) та III стадія АГ спостерігалася у 16 пацієнтів (16%).

В умовах стаціонару було обстежено 34 пацієнта на рівень 8-ізопростану. З АГ 1-3 ступенів у віці від 30 до 65 років (середній вік  $55,3 \pm 1,33$  років), котрим раніше не проводили регулярну антигіпертензивну терапію. В контрольну групу увійшло 10 здорових осіб, за статтю та віком порівняні з хворими основної групи.

Активність СОД, каталази визначали біохімічним методом. Рівень 8-ізопростану (8-iso-Pg  $F_{2\alpha}$ ) у сироватці крові виміряли за допомогою імуноферментного методу.

### Результати досліджень та їх обговорення.

Перевірка нормальності розподілу СОД та каталази у пацієнтів на АГ виявлялася при візуальному аналізі гістограм, а також при використанні тестів Колмогорова –Смірнова, Шапіро-Уїлка та Лілієфорса (рис. 1 та рис. 2).

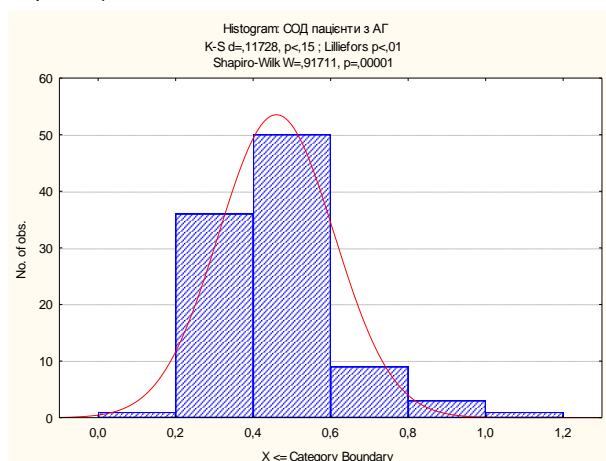


Рис. 1. Гістограма: СОД у пацієнтів на ГХ.

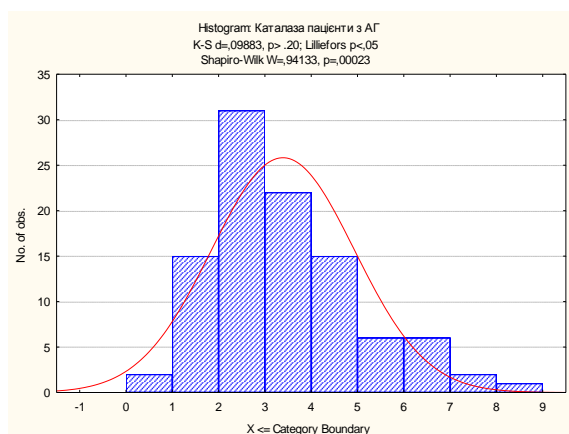


Рис. 2 Гістограма: каталаза у пацієнтів на ГХ.

У обстежених хворих було виявлено достовірне зниження активності СОД у понад 1,17 рази (або на 15%) порівняно з показниками групи контролю, де  $p < 0,05$  (рис. 3).

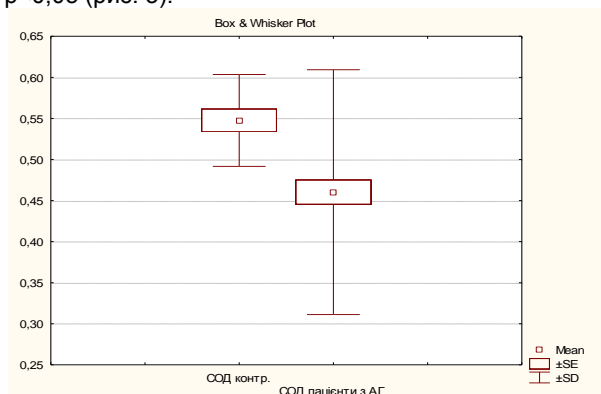


Рис. 3. Активність СОД у пацієнтів на ГХ та в групі контролю.

Зміни активності каталази у обстежених хворих порівняно з нормотензивними особами виявлено не було (рис.3.)

При аналізі активності СОД у хворих із різними ступенями АГ, була встановлена тенденція до зниження активності СОД у пацієнтів 1-го ступеня на 13% ( $p > 0,05$ ) та достовірне зниження у пацієнтів 2-го та 3-го ступенів на 16,7% та 14,8% відповідно, порівняно з показниками групи контролю, де  $p < 0,05$

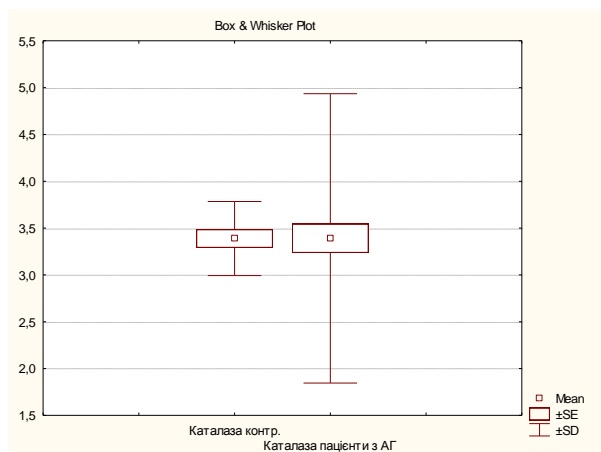


Рис. 4 Активність каталази у пацієнтів на ГХ та в групі контролю.

При визначенні активності каталази у хворих по ступеням АГ не було виявлено вірогідних розбіжностей порівняно з показниками групи контролю, але встановлена тенденція до зниження активності каталази пацієнтів з АГ 3-го ступеня на 3,6%, де  $p > 0,05$ .



Звертала увагу також тенденція до підвищення активності останнього показника у пацієнтів 1-го та 2-го ступенів АГ на 5% проти показників групи контролю, де  $p > 0,05$  (таб. 1).

Таблиця 1  
Активність СОД та каталази у пацієнтів з різним ступенем АГ (Mean±SD)

Показник	Супероксиддисмутаза (мккатал/л)	Каталаза (мккатал/л)
Контроль (n=16)	0,54±0,05	3,388±0,39
Пацієнти на АГ (n=100)	0,46±0,14*	3,389±1,54
1-й ступінь АГ (n=18)	0,47±0,22	3,53±2,02
2-й ступінь АГ (n=27)	0,45±0,13*	3,54±1,57
3-й ступінь АГ (n=55)	0,46±0,12*	3,26±1,35

Примітка: \* -  $p < 0,05$  достовірність різниці порівняно з групою контролю.

Тенденцію до підвищення активності каталази у хворих на ГХ 1-го та 2-го ступенів в порівнянні з показниками групи контролю можна пояснити активацією антиоксидантного захисту на тлі вираженої напруги ОС. Але у хворих на ГХ з 3-ім ступенем, тоді як буде відмічено максимальне підвищення рівня 8-ізопростану, як чутливого маркера ОС, спостерігалось виснаження активації антиоксидантного захисту.

Таким чином, у хворих на ГХ мало місце зниження активності антиоксидантної системи.

Нормальність розподілу оцінювали візуально по графікам на імовірному папері (рис. 4).

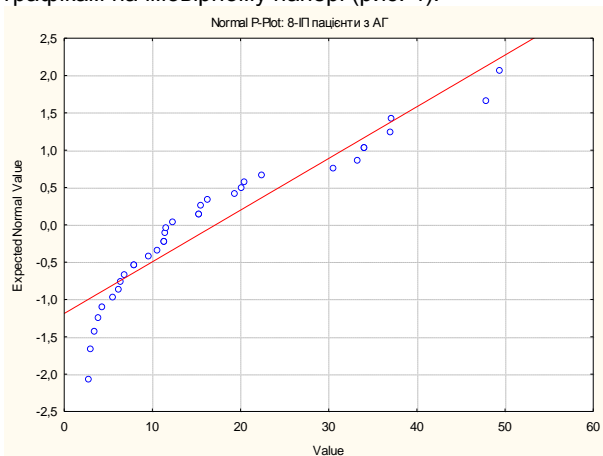


Рис. 4. Нормальність розподілу показника 8-ізопростану у пацієнтів на ГХ

Масштаб вертикальної осі вибирали так, щоб нормальному розподілу відповідали прямі лінії (імовірна шкала). Наглядна близкість експериментальних крапок до прямої лінії дозволяє говорити про нормальність розподілу варіаційного ряду.

Під час аналізу ОС в даному дослідженні відмічалось достовірне збільшення кількості 8-ізопростану у сироватці крові пацієнтів на ГХ порівняно з групою контролю: (17,15±3,12) та (1,41±0,81) пг/мл відповідно, де  $p < 0,05$ .

При цьому рівень 8-ізопростану у хворих на ГХ в 12,16 разів перевищував показник групи контролю (рис. 5).



Рис. 5. Рівень 8-ізопростану у пацієнтів на ГХ порівняно з показниками групи контролю.

Кількість 8-ізопростану у сироватці крові обстежених хворих з різним ступенем АГ та осіб контрольної групи показано у таблиці 2.

При зіставленні кількості 8-ізопростану в сироватці крові хворих на ГХ в залежності від рівня АТ відмічалось статистично достовірне збільшення кількості 8-ізопростану: в 3,17 рази у осіб з АГ 1-го ступеня, в 7,1 рази у осіб з АГ 2-го ступеня та в 18,4 рази у осіб 3-го ступеня порівняно з показниками контрольної групи, де  $p < 0,001$ . У пацієнтів з АГ 3-го ступеня останній показник перевищував аналогічний у 5,8 рази (де  $p < 0,001$ ) та у 2,59 рази (де  $p < 0,01$ ) відповідно, у пацієнтів 1-го та 2-го ступенів. У пацієнтів з АГ 2-го ступеня величина показника 8-ізопростану була на 123,7% вища порівняно з пацієнтами на АГ 1-го ступеня, а у осіб на АГ 3-го ступеня величина вказаного параметру на 158,9% перевищувала аналогічний у пацієнтів з АГ 2-го ступеня.

Таблиця 2  
Рівень 8-ізопростану у пацієнтів на ГХ з різним ступенем АГ та у осіб контрольної групи (Mean±SD)

Показник	Контроль (n=10)	Обстежені на АГ (n=34)		
		1 ступінь АГ	2 ступінь АГ	3 ступінь АГ
8-ізопростан (пг/мл)	1,41±0,81	4,48±1,56*	10,02±2,8* <sup>Δ</sup>	25,94±12,2* <sup>Δ#</sup>

Примітка: \* - достовірність різниці порівняно з показниками контрольної групи  $p < 0,001$ ; <sup>Δ</sup>  $p < 0,001$  порівняно з показниками пацієнтів на АГ 1-го ступеня; <sup>#</sup>  $p < 0,01$  порівняно з показниками пацієнтів на АГ 2-го ступеня.

## Висновки

Отримані дані про підвищення рівня 8-ізопростану у сироватці крові, можуть трактуватися як формування при ГХ стану ОС, що має важливе значення для пояснювання агрегації серцево-судинних захворювань в цій категорії хворих.

Тенденцію до підвищення активності каталази у хворих на ГХ 1-го та 2-го ступенів в порівнянні з показниками групи контролю можна пояснити активацією антиоксидантного захисту на тлі вираженої напруги ОС. Але у хворих на ГХ з 3-ім ступенем, тоді як було відмічено максимальне підвищення рівня 8-

ізопростану, як чутливого маркеру ОС, спостерігалось виснаження активації антиоксидантного захисту. Таким чином, у хворих на ГХ мало місце зниження активності антиоксидантної системи на підставі зниження активності СОД та каталази.

#### **Література**

1. Активность внутриклеточных антиоксидантных ферментов у больных гипертонической болезнью / С.А. Ельчанинова, Л.П. Галактионова, Н.В. Толмачева [и др.] // Тер. архив. – 2000. – № 4. – С. 51-53.
2. Барабой В. А. Биоантиоксиданты / Барабой В. А. – К.: 2006. – 461с.
3. Ковалёва О.Н. Роль оксидативного стресса в кардиоваскулярной патологии / О.Н. Ковалёва, А.Н. Беловол, М.В.Зайка // Журн. АМН України, 2005, т.11. - № 4. – С. 660-670.

4. Оксидативний стрес. Прооксиданти та антиоксиданти / [Є.Б. Менщикова, В.З. Ланкин, Н.К. Зенков та ін.] - М. "Соова". – 2006. – 553 с.
5. Decideri G. Effects of obesity and weight loss on soluble CD 40 L levels / G. Decideri, C. Ferry // JAMA. – 2003. – Vol. 289. – P. 1781-1782.
6. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systemic analysis of population health data // A.D. Lopez, C.D., Mathers, M. Ezzati [et al.] // Lancet. – 2006. – Vol. – 367. P. 1747-1575.
7. Romero J.C. Role of angiotensin and oxidative stress in essential hypertension / J.C. Romero, J.F. Reckelhoff // Hypertension. – 1999. –Vol. 34(part 2). – P. 943-949.
8. Ruilope L.M. Reducing Cardiovascular Risk in hypertension patients / L.M. Ruilope // - 2007. – P. 53.
9. Superoxide excess in hypertension and aging: a common cause of endothelial dysfunction / C.A. Hamilton, M.J. Brosnan, M. McIntyre [et al.] // Hypertension. – 2001. - Vol. 37. – P.529-534.

#### **Summary**

#### **LEVELS OF 8-ISOPROSTANE AND ANTIOXIDANT ENZYME ACTIVITY IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION**

O.M. Kovalyova, N.M. Gerasimchuk, N.A. Safargalina-Kornilova, V.I. Smirnova, S.V. Potabenko

Key words: arterial hypertension, oxidant stress, 8-isoprostane, superoxidedismutase, catalase.

The status of prooxidant and antioxidant systems by examining the level of 8-isoprostane, a key marker of the OS, and superoxide dismutase and catalase in patients with hypertension has been determined. 100 patients with AH aged 32 to 70 years (average age  $54,54 \pm 0,91$ ) and 16 healthy subjects (average age  $43,68 \pm 14,23$ ) were examined. The antioxidant system condition was evaluated based on the activity of SOD and catalase in blood serum, determined by biochemical method. The level of 8-isoprostane (8-iso-Pg F<sub>2α</sub>) in serum was determined by ELISA. In the examined patients the significant decrease in SOD activity in 1.17-fold (or 15%) compared with control group performance was detected. In the analysis of SOD activity in patients with varying degrees of hypertension, the tendency of SOD activity decrease by 13% ( $p > 0.05$ ) in patients of 1<sup>st</sup> degree and significant decrease by 16.7% and 14.8% in patients of the 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> degree respectively, compared with rates of the control group has been revealed. The significant increase in the level of 8-isoprostane in the serum of patients with AH in comparison with indicators of monitoring: ( $17,15 \pm 3,12$ ) and ( $1,41 \pm 0,81$ ) pg / ml, respectively has been noted. When comparing the levels of 8-isoprostane in the serum of patients with AH depending on the level of blood pressure, there was the statistically significant increase in the level of the last figure on 3.17 times in subjects with hypertension of 1<sup>st</sup> degree, 7.1 times in people with hypertension of 2<sup>nd</sup> degree, and 18.4 times in patients with hypertension of 3<sup>rd</sup> degree, as compared with the control group. The obtained results on increase of -isoprostane level 8 in the serum can be interpreted as the formation of a AH in the state of OS, which is important to explain the aggregation of cardiovascular disorders in this category of patients. In patients with AH the decreased activity of antioxidant systems on the basis of SOD and catalase decreasing activity has been detected.

Kharkiv National Medical University

*Матеріал надійшов до редакції 08. 09.2011 р.*

© К.О. Sytnik K.O.

УДК 616.12-008.331.1-056.52:616.23-007.272-092:612.017.1

## ХАРАКТЕРИСТИКА ПЛАЗМАТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ IL-6 ТА IL-10 У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ НАДМІРНОЇ МАСИ ТІЛА, ОЖИРІННЯ ТА БРОНХІАЛЬНОЇ ОБСТРУКЦІЇ

Ситник К.О.

Харківський національний медичний університет, м. Харків

*На данный момент все больше исследователей придерживаются мнения что высокая частота ассоциации легочной патологии и заболеваний сердечно-сосудистой системы это не просто результат сочетанного течения нозологий, а отражение наличия общих звеньев патогенеза, которые требуют детального изучения и своевременного терапевтического вмешательства. Целью нашей работы стало изучение плазматической активности, выявление корреляционных взаимосвязей между IL-6 и IL-10 и нарушениями функции внешнего дыхания, и индекса массы тела (ИМТ) у больных АГ. Было обследовано 89 больных АГ, которые были разделены на группы в зависимости от ИМТ и ОФВ<sub>1</sub>: в I группу включены 19 больных АГ с нормальным весом и ОФВ<sub>1</sub> >80%, во II группу- 10 больных АГ с повышенной массой тела и ОФВ<sub>1</sub> <80%, в III группу- 10 пациентов с АГ и повышенной массой тела ОФВ<sub>1</sub> >80%, IV группу-19 больных АГ с ожирением и ОФВ<sub>1</sub> <80 %, V группу 17 больных с АГ, ожирением и ОФВ<sub>1</sub> >80%. В результате проведенных исследований наименьшая концентрация IL-6 наблюдается у больных АГ с нормальной массой тела и постепенно повышается по мере нарастания массы тела пациентов и развития бронхиальной обструкции. Наивысшие уровни IL-10 наблюдались у больных АГ с нормальной массой тела, а самые низки у больных АГ с ожирением и бронхообструктивным синдромом. Был проведен анализ корреляционных матриц для выявления взаимосвязей между исследуемыми цитокинами и спирометрическими показателями. В V группе нами была выявлена отрицательная корреляционная связь высокой интенсивности между ОФВ<sub>1</sub> и IL-6 ( $r=-0,96, p<0,05$ ) и положительная взаимосвязь высокой интенсивности между ОФВ<sub>1</sub> и IL-10 ( $r=0,96, p<0,05$ ). Результаты нашего клинического исследования свидетельствуют о повышении уровня IL-6 и снижении концентрации IL-10, которые ассоциируются с развитием у больных АГ с ожирением бронхообструктивного синдрома.*

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ожирение, бронхиальная обструкция, IL-10, IL-6.

Гіпертонічна хвороба є одним з найпоширеніших хронічних неінфекційних захворювань дорослого населення. Згідно зі статистичними даними у 2009 році в Україні захворюваність на АГ становила 36,3 %. Крім того, на долю АГ припадає до 0,1 % усіх випадків смерті від патології органів кровообігу [1]. За даними епідеміологічних досліджень відомо, що погіршення респіраторної функції легень є досить сильним предиктором розвитку кардіальної смертності, на ряду з такими факторами ризику як гіперхолестеринемія, АГ, ожиріння та ін.[2,3]. На сьогодні все більшого підтвердження отримує той факт, що висока частота асоціації легеневої патології та серцево-судинних захворювань є не просто результатом поєданого перебігу нозологій, а відображає існування взаємозв'язків між ними, свідчить про наявність спільних ланок патогенезу, які потребують ретельного вивчення та своєчасного лікування. За даними дослідників, частота поєднання АГ та хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) коливається у широкому проміжку досягаючи 76,3 %, та у середньому складає 34,3% [4]. На цей час доведено роль цілої низки факторів ризику, які відіграють важливу роль у формуванні, перебігу та прогресуванні як АГ, так і ХОЗЛ. До спільних факторів прогресування цих захворювань відносять: тютюнопаління, системне запалення, ожиріння. Результати досліджень останніх років демонструють існування взаємозв'язку між ожирінням, іншими патологічними станами, що патогенетично з ним пов'язані та

хронічною запальною реакцією різної інтенсивності. Існують відомості про підвищення концентрації в крові прозапальних цитокинів, а саме інтерлейкіну-6, фактору некрозу пухлин  $\alpha$  та С-реактивного пептиду у хворих на артеріальну гіпертензію з ожирінням [5]. IL-6 здатен стимулювати гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову систему та підсилювати активність запальної реакції активуючи синтез білків гострої фази у печінці, а саме С-реактивного пептиду викликаючи тим самим розвиток дисфункції ендотелію. З іншого боку ендотеліальна дисфункція та хронічне запалення різної інтенсивності є одним із провідних чинників у формуванні хронічного обструктивного захворювання легень [6,7,8,9]. Таким чином можна зробити припущення про можливість розвитку легеневої патології у хворих на АГ з ожирінням, а саме обструктивних змін функції зовнішнього дихання.

Метою нашої роботи стало вивчення плазматичної активності та виявлення взаємозв'язків між концентрацією IL-6 та IL-10 з порушенням функції зовнішнього дихання та ИМТ у хворих на АГ.

### Матеріали та методи дослідження

Нами було обстежено 89 хворих на АГ, що знаходились на лікуванні у кардіологічному та поліклінічному відділеннях Куп'янської ЦМЛ Харківської області. Верифікація діагнозу артеріальної гіпертензії проводилася згідно наказу МОЗ України №499 та наказу МОЗ України № 247. Ожиріння діагностували на підставі ви-

значення ІМТ згідно критеріїв (ВООЗ, 1997 р.). Вентиляційні порушення по обструктивному типу діагностували на підставі наказу МОЗ України від 19 березня 2007 р. № 128. Критерієм бронхіальної обструкції було зниження показника ОФВ<sub>1</sub> менше 80 % від належної величини, після проведення триразового дослідження функції зовнішнього дихання та на підставі проведення тесту на зворотність бронхіальної обструкції. Спірометричне дослідження проводилось у ранкові години на спірометрі „Спиро Спектр” (ООО. Нейрософт, Росія). Вміст ІL-10 та ІL-6 визначали у сироватці крові за допомогою імуноферментного аналізу з використанням тест систем фірми «Вектор Бест». Обробка отриманих результатів проводилась за допомогою редактору електронних таблиць MS Excel 7,0 та пакету програм Statistica for Windows V.6.1 (StatSoft, USA). Результати наведені, як  $M \pm sm$ , де  $M$  – середнє значення показника, а  $sm$  – стандартне відхилення. Достовірність відмінностей між показниками, що вивчаються визначалася за допомогою критерію Стюдента з поправкою Бонфероні для міжгрупового порівняння, та критерію Даннету для порівняння з контрольною групою, відмінності вважали достовірними при  $p < 0,05$ .

### Результати та обговорення

На підставі класифікації ожиріння згідно ІМТ та за результатами даних спірометричного дослідження з

обстежених пацієнтів нами були сформовані такі групи хворих: до першої групи увійшли 19 хворих на АГ з нормальною масою тіла, ІМТ знаходився у межах від 18,5 до 24,9 кг/м<sup>2</sup>. Основні спірометричні показники у хворих цієї групи відповідали нормальним значенням та статистично не відрізнялися від показників групи контролю. До другої групи увійшло 10 хворих на АГ з надмірною масою тіла та зниженням показника ОФВ<sub>1</sub> менше 80% від належної величини. Середнє значення ОФВ<sub>1</sub> у цій групі хворих дорівнювало 67,7±7,2%. До третьої групи увійшли 10 пацієнтів з АГ та надмірною масою тіла. Середній показник ОФВ<sub>1</sub> у хворих цієї групи становив 107,0±15,5%. Четверту групу хворих було сформовано з 19 хворих на АГ з ожирінням, які мали показник ОФВ<sub>1</sub> менше 80 % від належної величини. Значення показника ОФВ<sub>1</sub> у середньому 65,9±13,2%. До складу п'ятої групи потрапило 17 хворих на АГ з ожирінням та показником ОФВ<sub>1</sub>, що знаходився у межах норми, та мав середні значення 102,9±18,5 %. Контрольну групу складали 14 практично здорових осіб з нормальним артеріальним тиском, без серцево-судинних та ендокринних захворювань. Хворим, які були включені у дослідження, нами було проведено визначення вмісту СРП, ФНП-α та ІL-6 у сироватці крові. Дані стосовно концентрації СРП, ФНП-α та ІL-6 у сироватці обстежених пацієнтів наведені у таблиці.

Таблиця 1  
Середні значення ІL-6 та ІL-10 у хворих на АГ залежно від ІМТ та ОФВ<sub>1</sub>

Показники	АГ з нормальною масою тіла (I)	АГ з надмірною масою тіла		АГ з ожирінням		Здорові особи
		ОФВ <sub>1</sub> <80% (II)	ОФВ <sub>1</sub> >80% (III)	ОФВ <sub>1</sub> <80% (IV)	ОФВ <sub>1</sub> >80% (V)	
ІL-6 пкг/мл	10,27±3,2 ** *****	21,23±0,6 Λ **	11,75±2,4 ** *****	25,42±2,9 Λ * * * * *	18,29±1,4 Λ * * * *	10,02±2,3
ІL-10 пкг/мл	9,25±1,8 ** *****	5,49±0,1 Λ **	8,96±1,0 ** *****	4,05±0,9 Λ * * * * *	6,57±0,5 Λ * * * *	10,58±3,7

^достовірність відмінностей при порівнянні з групою контролю;  
\* достовірність відмінностей при порівнянні з I групою;  
\*\* достовірність відмінностей при порівнянні з II групою;  
\*\*\* достовірність відмінностей при порівнянні з III групою;  
\*\*\*\* достовірність відмінностей при порівнянні з IV групою  
\*\*\*\*\* достовірність відмінностей при порівнянні з V групою

За наведеними даними видно, що найнижчі показники ІL-6 спостерігаються у хворих на АГ з нормальною масою тіла та поступово підвищуються по мірі зростання маси тіла пацієнтів та в залежності від наявності бронхіальної обструкції. Найвища концентрація ІL-6 була виявлена в групі хворих на АГ з ожирінням. Рівені ІL-10 у обстежуваних хворих різних груп відрізнялися один від одного, так найвищі показники ІL-10 спостерігалися у хворих на АГ з нормальною масою тіла, а найнижчі у хворих на АГ з ожирінням та бронхообструктивним синдромом.

При порівнянні виділених груп хворих на АГ з пацієнтами з контрольною групою можна зробити висновок, що хворі на АГ з нормальною масою тіла на пацієнти з артеріальною гіпертензією, надмірною масою тіла та ОФВ<sub>1</sub>>80% не мали достовірних відмінностей у рівнях ІL-6 та ІL-10 у порівнянні з пацієнтами контрольної групи. Пацієнти з АГ, надмірною масою тіла та бронхообструктивним синдромом і хворі на АГ з ожирінням, як з бронхіальною обструкцією, так і без неї мали

статистично достовірні відмінності у концентрації ІL-6 та ІL-10 у порівнянні з контрольною групою.

За результатами міжгрупового порівняння нами були отримані такі дані. При порівнянні групи пацієнтів, які мають АГ з нормальною масою тіла з групою хворих на АГ з надмірною масою тіла без обструктивних змін функції зовнішнього дихання достовірних відмінностей між відповідними показниками ІL-10 та ІL-6 немає. Порівнюючи між собою групи хворих на АГ з нормальною масою тіла та тих, які мають надмірну масу тіла та бронхіальну обструкцію, нами виявлена достовірна відмінність між значеннями ІL-10 та ІL-6. При порівнянні пацієнтів з АГ та нормальною масою тіла і хворих на АГ з ожирінням за наявності обструктивного типу вентиляційних порушень та без них нами виявлені достовірні відмінності між рівнями ІL-10 та ІL-6. При порівнянні групи хворих на АГ з надмірною масою тіла та показником ОФВ<sub>1</sub> > 80 % і пацієнтів з артеріальною гіпертензією та нормальною масою тіла щодо рівнів ІL-10 та ІL-6 достовірних відмінностей між ними не було. При порівнянні хворих на АГ з надмір-

ною масою тіла без бронхіальної обструкції та тих, які мали обструктивний тип вентиляційних порушень, спостерігалася достовірна відмінність між рівнями IL-10 та IL-6 у цих пацієнтів. Порівнюючи рівні IL-10 та IL-6 у групі хворих на АГ з надмірною масою тіла та ОФВ<sub>1</sub> > 80 % із хворими на АГ та ожирінням, як за наявності бронхообструктивного синдрому так і без нього, спостерігається достовірна відмінність між досліджуваними критеріями. При порівнянні групи хворих на АГ з надмірною масою тіла та ОФВ<sub>1</sub> < 80 % з пацієнтами, які страждали на АГ без підвищеної маси тіла, виявлено достовірні відмінності у рівнях IL-10 та IL-6. Також достовірна відмінність у рівнях IL-10 та IL-6 спостерігалася при порівнянні хворих на АГ з надмірною масою тіла як за наявності обструктивного синдрому, так і без нього. При порівнянні пацієнтів з артеріальною гіпертензією, надмірною масою тіла та бронхіальною обструкцією із хворими на АГ з ожирінням з показником ОФВ<sub>1</sub> > 80%, та хворими на АГ асоційовану з ожирінням за наявності обструктивних змін функції зовнішнього дихання достовірних відмінностей між рівнями IL-10 та IL-6 виявлено не було. У хворих на АГ з ожирінням та показником ОФВ<sub>1</sub> > 80 % виявлені достовірні відмінності у рівнях IL-10 та IL-6 при порівнянні з групами хворих на АГ з нормальною масою тіла та пацієнтами, які страждали на АГ з надмірною масою тіла і не мали бронхообструктивного синдрому. Відмінності між рівнями IL-10 та IL-6 у хворих на АГ з ожирінням та ОФВ<sub>1</sub> > 80 % у порівнянні з групами хворих на АГ з надмірною масою тіла та бронхообструктивним синдромом були не достовірними. Нами виявлена достовірна відмінність між рівнями IL-10 та IL-6 при порівнянні груп хворих на АГ з ожирінням як за наявності вентиляційних порушень по обструктивному типу, так і без них. При порівнянні хворих на АГ асоційовану з ожирінням та бронхообструктивним синдромом стосовно рівню IL-10 та IL-6 з пацієнтами, які страждають на АГ з нормальною та надмірною масою тіла без обструктивних порушень, виявляється статистично достовірна відмінність досліджуваного показника. Статистично достовірні відмінності у рівнях досліджуваних цитокінів також визначалися при порівнянні зазначеної групи пацієнтів з групою хворих на АГ з надмірною масою тіла та бронхообструктивним синдромом і групою хворих на АГ з ожирінням без бронхіальної обструкції.

Для більш детального аналізу взаємозв'язків між прозапальними цитокінами, а саме IL-6 та спірометричними даними нами був проведений аналіз кореляційних матриць у виділених групах хворих. У групі хворих на АГ з надмірною масою тіла та бронхіальною обструкцією спостерігалася низька кореляційна залежність між ОФВ<sub>1</sub> та концентрацією досліджуваного цитокіну, саме  $r = -0,24$ ,  $p < 0,05$ . У групі пацієнтів з АГ, ожирінням та бронхообструктивним синдромом нами був встановлений негативний взаємозв'язок високої інтенсивності між значенням ОФВ<sub>1</sub> та концентрацією IL-6, а саме  $r = -0,96$ ,  $p < 0,05$ . При аналізі кореляційної матриці хворих на АГ з підвищеною масою тіла та бронхіальною обструкцією, виявлявся негативний кореляційний зв'язок високої інтенсивності між концентрацією досліджуваного цитокіну та значенням ОФВ<sub>1</sub>, а саме  $r = -0,80$ ,  $p < 0,05$ . При аналізі впливу ІМТ на формування бронхіальної обструкції нами були отримані такі результати: у всіх групах обстежених

пацієнтів з АГ спостерігалися негативні кореляційні зв'язки між ІМТ пацієнтів та значенням ОФВ<sub>1</sub>. Для хворих на АГ з нормальною масою тіла та показником ОФВ<sub>1</sub> більше 80% значення  $r = -0,52$ ,  $p < 0,05$ . У групі хворих на АГ з надмірною масою тіла та показником ОФВ<sub>1</sub> більше 80% виявлено негативний кореляційний зв'язок середньої інтенсивності, а саме  $r = -0,51$ ,  $p < 0,05$ . Також негативний кореляційний зв'язок середньої інтенсивності між досліджуваними показниками спостерігався у хворих на АГ з надмірною масою тіла та бронхіальною обструкцією, про це свідчить значення  $r = -0,62$ ,  $p < 0,05$ , у хворих на АГ з ожирінням та бронхообструктивним синдромом визначався негативний кореляційний зв'язок високої інтенсивності, а саме  $r = -0,95$ ,  $p < 0,05$ . Для пацієнтів з АГ, явищами бронхіальної обструкції та підвищеною масою тіла був характерним розвиток негативних кореляційних зв'язків високої інтенсивності,  $r = -0,84$ ,  $p < 0,05$ . Нами були проаналізовані можливі кореляційні зв'язки між рівнем IL-6 та ІМТ. Так нами виявлені кореляційні зв'язки між зазначеними показниками у групах хворих на АГ з підвищеною масою тіла та бронхообструктивним синдромом, а також у хворих на АГ з ожирінням, за наявності бронхіальної обструкції, а саме:  $r_1 = 0,94$ ,  $p < 0,05$ ,  $r_2 = 0,94$ ,  $p < 0,05$ . Для більш детального аналізу взаємозв'язків між протизапальними цитокінами, а саме IL-10 та спірометричними даними нами був проведений аналіз кореляційних матриць у виділених групах хворих на АГ. У групі пацієнтів з АГ, ожирінням та бронхообструктивним синдромом нами був встановлений позитивний взаємозв'язок високої інтенсивності між значенням ОФВ<sub>1</sub> та концентрацією IL-10, а саме  $r = 0,96$ ,  $p < 0,05$ . При аналізі кореляційної матриці хворих на АГ з підвищеною масою тіла та бронхіальною обструкцією, виявлявся позитивний кореляційний зв'язок високої інтенсивності між концентрацією досліджуваного цитокіну та значенням ОФВ<sub>1</sub>, а саме  $r = 0,76$ ,  $p < 0,05$ . Враховуючи існування взаємозв'язків між прозапальними та протизапальними цитокінами нами були досліджені кореляційні зв'язки між досліджуваними інтерлейкінами. Так у групі пацієнтів з АГ, ожирінням та бронхообструктивним синдромом нами був встановлений негативний взаємозв'язок високої інтенсивності між рівнем IL-6 та концентрацією IL-10, а саме  $r = -0,98$ ,  $p < 0,05$ . При аналізі кореляційної матриці хворих на АГ з підвищеною масою тіла та бронхіальною обструкцією, виявлявся негативний кореляційний зв'язок високої інтенсивності між концентрацією досліджуваного IL-6 та рівнем IL-10, а саме  $r = -0,98$ ,  $p < 0,05$ .

Таким чином, підсумовуючи данні аналізу, щодо рівнів IL-6 та IL-10 у хворих на АГ можна зазначити, що спостерігається достовірна відмінність між їх концентраціями у сироватці хворих на АГ у порівнянні з контрольною групою. Оскільки IL-6 є одним з прозапальних цитокінів, який відіграє провідну роль у формуванні бронхообструктивного синдрому у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, а запалення у даній категорії хворих має не лише місцевий, а й системний характер, рівні IL-6 залишаються завжди підвищеними не зважаючи на характер перебігу захворювання. Отримані нами результати щодо концентрації IL-6 у сироватці крові хворих на АГ не суперечать літературним даним та демонструють достовірне підвищення його рівнів у хворих з бронхообструк-



тивним синдромом. Крім того рівень IL-6 у хворих на АГ з ожирінням без обструктивних змін функції зовнішнього дихання був достовірно вищим у порівнянні з хворими на АГ з нормальною масою тіла, та статистично не відрізнявся при порівнянні з хворими на АГ за наявності бронхообструктивного синдрому. Аналіз рівнів IL-10 у сироватці крові обстежених пацієнтів з АГ свідчать про достовірне зниження його концентрації у хворих на АГ асоційовану з підвищенням маси тіла та розвитком бронхообструктивного синдрому та дозволяє зробити висновки про порушення у системі протизапальних цитокінів у даній категорії хворих, які можуть сприяти формуванню бронхіальної обструкції.

#### **Висновки**

1. Отримані нами дані демонструють підвищення рівнів IL-6 у хворих на АГ, що досягають найвищих значень у хворих на АГ з підвищеною масою тіла та обструктивними змінами функції зовнішнього дихання;
2. Результати вивчення плазматичної активності IL-10 у сироватці крові обстежених пацієнтів з артеріальною гіпертензією свідчать про зміни в стані системи протизапальних цитокінів у даній категорії хворих, та проявляється поступовим зниженням рівнів досліджуваного показника в залежності від підвищення маси тіла пацієнтів та розвитку бронхіальної обструкції;
3. Результати нашого клінічного дослідження свідчать що підвищення рівню IL-6 та зниження концентрації IL-10 асоційовано з розвитком у хворих на арте-

ріальну гіпертензію з підвищеною масою тіла бронхообструктивного синдрому.

#### **Література**

1. Демографія і стан здоров'я народу України (аналітично-статистичний збірник). – К. : Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска, 2010. – 375 с.
2. Mannino DM, Brown C, Giovino GA. Obstructive lung disease deaths in the United States from 1979 through 1993. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 814–8.
3. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J. Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 333–9.
4. Адашева Т. В. Артериальная гипертония и ХОБЛ – рациональный выбор терапии / Т. В. Адашева, В. С. Задионченко, В. В. Ли // ПМЖ. – 2006. – № 14(10). – С. 795–800.
5. Wewers M.D. Cytokines and macrophages, In: Remick D.G., Friedland J.S., eds. *Cytokines in health and disease*. New York: Marcel Dekker, 1997: 339–356.
6. Wouters E.F.M. The systemic face of airway diseases: the role of C-reactive protein. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 877–879;
7. Agusti A.G.N., Noguera A., Sauleda J. et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 347–360;
8. Gan W.Q., Man S.F., Senthilselvan A. et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004; 59: 574–580;
9. Sin D.D., Man S.F. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003;107: 1514–1519.

#### **Summary**

CHARACTERISTICS OF PLASMA ACTIVITY OF IL-10 AND IL-6 IN PATIENTS WITH HYPERTENSION RELATED TO OVERWEIGHT, OBESITY AND BRONCHIAL OBSTRUCTION.

K.O. Sytnik

Key words: hypertension, obesity, bronchial obstruction, IL-10, IL-6.

Currently more and more researchers share the opinion that the high frequency of association of left-lung pathology and diseases of the cardiovascular system is not simply a result of the combined course of nosology, but a reflection of the presence of common links of pathogenesis, which require detailed analysis and timely-term therapeutic intervention. The aim of the study was to determine the plasma activity and the relationship between the concentration of IL-10 and IL-6 with changes in lung function and BMI in patients with hypertension. To achieve this aim, 89 patients with hypertension were examined. They were divided into groups according to BMI and FEV<sub>1</sub>: the I group included 19 patients with hypertension, normal weight and FEV<sub>1</sub> > 80%; the II group – 10 hypertensive patients with high body mass and FEV<sub>1</sub> < 80%; the III group – 10 patients with hypertension, high body mass and FEV<sub>1</sub> > 80%; the IV group – 19 group of hypertensive patients with obesity and FEV<sub>1</sub> < 80%, the V group – 17 patients with hypertension, obesity and FEV<sub>1</sub> > 80 %. The research resulted in the lowest concentration of IL-6 is observed in hypertensive patients with normal body weight and it gradually increases in proportion to the body weight of patients and the development of bronchial obstruction. The highest levels of IL-10 were observed in hypertensive patients with normal body weight, and the lowest – in patients with hypertension, obesity and broncho-obstructive syndrome. The analysis of the correlation matrix to identify relationships between the studied cytokines and spirometry indicators was performed. In the V group the negative correlation of high intensity between the FEV<sub>1</sub> and IL-6 ( $r = -0,96$ ,  $p < 0,05$ ) and a positive correlation between high-intensity FEV<sub>1</sub> and IL-10 ( $r = 0,96$ ,  $p < 0,05$ ) were identified. The results of the study suggest that bronchial obstruction, overweight and obesity in hypertensive patients is associated with the increased activity of IL-6 and decreased IL-10 activity.

Ministry of Public Health of Ukraine  
Kharkiv National Medical University

*Матеріал надійшов до редакції 09.09.2011 р.*

© Pionova O., Kovalyova O.

УДК: 616.12-008.331.1. – 056.52:616.153.45:616.153.915:616.153.96.

## ПОСТПРАНДІАЛЬНИЙ СТАН ВУГЛЕВОДНОГО ТА ЛІПІДНОГО МЕТАБОЛІЗМУ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З ОЖИРІННЯМ.

Піонова О.М., Ковальова О.М.

Харківський національний медичний університет, м. Харків

*Изучали особенности метаболизма углеводов и липидов в базальных и постпрандиальных условиях у больных АГ с сопутствующим ожирением. Обследовано 102 пациента с АГ и ожирением и 20 здоровых лиц. Абдоминальный тип ожирения (АОЖ) устанавливали согласно критериям IDF, 2005. С целью оценки углеводного обмена определяли уровень инсулина, глюкозы, гликозилированного гемоглобина (HbA1c) и определения инсулинорезистентности (ИР). Концентрацию общего холестерина (ОХС), ТГ, ХС ЛПВП в плазме венозной крови определяли ферментативным методом, ХС ЛПНП рассчитывали по формуле WT Friedewald, холестеринный коэффициент атерогенности вычисляли по формуле А.М. Климова. В качестве нагрузки использовали 75г глюкозы, которые приравниваются к стандартизированному завтраку. У пациентов с АГ выявлено базальную гиперинсулинемию, инсулинорезистентность (ИР), атерогенную дислипидемию, а также нарушение метаболизма липидов в постпрандиальной фазе, которая проявляется повышением уровня ОХ на 20,07%, ХС ЛПНП на 18,84%, ХС ЛПОНП на 31,82% и ТГ на 32,23%. Для пациентов с АГ и сопутствующим ожирением характерна базальная и постпрандиальная гиперинсулинемия и ИР, в частности концентрация базального уровня инсулина 17,26 мкОд / мл, постпрандиального-45, 71 мкОд / мл, НОМА-4,37. Нарушение постпрандиального метаболизма углеводов связано с длительностью артериальной гипертензии. Выявлено наличие позитивных корреляций между уровнем HbA1c и показателями углеводного обмена в постпрандиальной фазе, а также положительную корреляцию Индекса НОМА с базальными уровнями ХС ЛПНП и отрицательную с концентрацией ХС ЛПВП. Данные нашего исследования показывают, что наличие сопутствующего абдоминального ожирения у больных АГ способствует нарушению углеводного обмена, повышает атерогенный потенциал крови, особенно в постпрандиальный период.*

**Ключові слова :** постпрандіальний стан, артеріальна гіпертензія, ожиріння, глікемія, ліпемія.

Артеріальна гіпертензія (АГ) зберігає своє значення в якості найбільш поширеної серцево – судинної патології у світі і одного із провідних факторів високого кардіоваскулярного ризику [18]. За даними офіційної статистики, в Україні у 2009 році зареєстровано понад 11,9 млн. людей з АГ, що складає 30,1% дорослого населення [1]. Увага до складних патогенетичних механізмів виникнення і розвитку ускладнень, що виникають на фоні підвищеного АТ, обумовлена високою розповсюдженістю АГ в Україні та інших державах.

Аліментарні харчові навантаження – важлива складова життя людини. Протягом доби велику частину часу навіть здорова людина перебуває в стані постпрандіальної гіперглікемії (ППГ) і постпрандіальної гіперліпидемії, іншими словами, людина є «постпрандіальний суб'єкт». Останнім часом збільшується кількість доказів, що постпрандіальний стан важливий додатковий фактор ризику розвитку атеросклерозу і пізніх діабетичних ускладнень. Проведені останніми роками епідеміологічні і клінічні дослідження продемонстрували, що екзогенно-індуковані постпрандіальні гіперглікемія і ліпемія беруть участь в розвитку і прогресуванні атеросклерозу і підвищують ризик серцево-судинних ускладнень [14].

У роботах Перовой Н.В. і Бубновой М.Г. було показано, що їда, багата тваринними насиченими жирами (у вигляді вершків) здійснює проатерогенний вплив на метаболізм ліпідів і протромбогену дію на систему гемостазу. Причому, здорові особи мали високу толерантність ліпідного обміну до атерогенної дії насичених жирів. Проте у хворих ішемічною хворобою серця

(ІХС) асоційованою з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу виявлена низька толерантність до насиченого жиру їжі і виражені проатеротромбогенні порушення в постпрандіальній стадії. Крім того, встановлено, що прийом харчових насичених жирів у хворих ІХС пов'язаний з розвитком латентної поспрандіальної гіперінсулінемії (ГІ) і інсулінорезистентності (ІР), що може впливати на процеси прогресування атеросклерозу і його ускладнень у цих пацієнтів [ 6 ].

Окрім тваринних жирів, основним елементом їжі людини є вуглеводи. Деякі дослідження показали зв'язок між ризиком розвитку серцево-судинних захворювань і ППГ [27, 21]. Спільність ланок патогенетичного формування АГ, ожиріння та ЦД 2 типу надають можливість розглядати зміни метаболізму ліпідів та вуглеводів крізь призму ЦД 2 типу. Погранична гіперглікемія натщесерце і порушення толерантності до глюкози, запропоновано позначити терміном «предіабет» [18], щоб акцентувати увагу і підкреслити високий ризик розвитку захворювання надалі, приблизно 4–9 % випадків в рік. Так, при ЦД 2 типу, для якого властива ІР, після прийому їжі постпрандіальна фаза характеризується стрімким та значним підвищенням рівня глюкози в крові - постпрандіальні гіперглікемічні піки, це можливо має відношення до патофізіології розвитку ускладнень [13]. Розвиток ППГ співпадає з недостатністю або відсутністю першої фази секреції інсуліну, зниженням чутливості до інсуліну в периферичних тканинах і зниженням пригнічення продукції глюкози печінкою після їди із-за дефіциту інсуліну [29]. У відповідь на гіперглікемію для підтримки гомеостазу глюкози розвивається ГІ, яка призводить до ожиріння.

ріння. Разом з цим, порушення регуляції глюкози відбувається в комбінації з іншими відомими серцево-судинними факторами ризику, такими як центральне ожиріння, підвищений АТ, низький рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) і високий рівень тригліцеридів (ТГ) [30]. ППГ призводить до розвитку оксидативного стресу [26], активує процеси запалення, ендотеліальної дисфункції, активації протеїнази С [26], експресії молекул адгезії і факторів росту [12, 13]. З високим ступенем доказовості можливо стверджувати, що ППГ, ІР і вільні жирні кислоти асоціюються із товщиною комплексу інтима-медіа загальних сонних артерій [19].

Завдяки STOP-NIDDM Trial Research Group стали відомі такі факти: лікування пацієнтів з порушенням толерантності до вуглеводів інгібітором альфа-глюкозидази, яка призводить до редукції рівня ППГ, знижує ризик розвитку на 36% ЦД 2 типу, на 34% виникнення нових випадків АГ і на 49% серцево – судинних подій [15].

Таким чином, незважаючи на достатню велику кількість праць в останні роки по вивченню впливу постпрандіальних змін на розвиток атеросклерозу [11] та його наслідків, питання щодо впливу цих показників на прогноз і розвиток ускладнень у хворих на АГ та супутнім ожирінням сьогодні остаточно не з'ясовані. Результати досліджень, які проводилися в цьому напрямку нечисленні, а отримані в них дані вельми суперечливі, а в деяких випадках і протилежні. Тому на підставі вищезазначеного визначення вкладу постпрандіальних змін вуглеводного та ліпідного метаболізмів в генезі розвитку і прогресування АГ з супутнім ожирінням та її ускладнень досить актуальне.

Мета дослідження: вивчення особливостей метаболізму вуглеводів і ліпідів в базальних і постпрандіальних умовах у хворих на АГ з супутнім ожирінням.

#### Матеріали та методи дослідження

Проведене дослідження 102 пацієнтів з АГ, які проходили лікування в міському центрі з діагностики та лікування артеріальної гіпертензії м. Харкова. Контрольна група складала 20 здорових осіб

Верифікацію діагнозу та ступінь АГ проводили згідно критеріям рекомендованим Української асоціації кардіологів (2008) та Європейського товариства артеріальної гіпертензії (ESH)/Європейським товариством кардіології (ESC) (2009) [7, 22]. До дослідження не включали пацієнтів з вторинною АГ, із наявністю в анамнезі таких ускладнень, як інфаркт міокарда, порушення мозкового кровообігу, із психічними розладами; з онкологічними захворюваннями; з інфекційними захворюваннями та із наявністю ендокринної патології.

Тип розподілу жирової тканини визначали шляхом вимірювання обхвату талії. Об'єм талії (ОТ) вимірювали в положенні стоячи на середині відстані між нижнім кінцем грудної клітки та гребенем клубової кістки по середньоаксиллярній лінії. Абдомінальний тип ожиріння (АОЖ) вважали згідно критеріїв IDF, 2005 при ОТ у чоловіків  $\geq 94$  см, у жінок  $\geq 80$  см [20]. Співвідношення окружності талії до окружності стегон (індекс Т/С) використовувалося як додатковий критерій, що характеризує тип розподілу жирової тканини. Розра-

ховувався цей показник за формулою [32]: Індекс

$$T/C = \frac{T}{C}$$

Усім пацієнтам та особам контрольної групи проводилось визначення показників вуглеводного та ліпідного профілю натщесерце та після навантаження. В якості навантаження використовували 75 г глюкози, які дорівнюють стандартизованому сніданку [24].

З метою оцінки вуглеводного обміну використовували такі показники: рівень інсуліну, глюкози, гліколізованого гемоглобіну (HbA1c) та визначення ІР. Інсулін у сироватці крові натще визначали за допомогою імуноферментного аналізу з використанням набору Insulin Elisa, DRG (Німеччина) на апараті Fax Sturt (США). З метою визначення ІР розраховували HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance):

$$HOMA - IR = \frac{\text{Глікемія натще (ммоль/л)} \times \text{Інсулін натще (мкОд/мл)}}{22,5} [23].$$

ІР вважали доведеною при значенні індексу HOMA – IR  $>2,77$  ум.од. Концентрацію глюкози (ммоль/л) у плазмі венозної крові визначали глюкозооксидантним методом [5]. Вуглеводний обмін оцінювали згідно критеріїв класифікації порушень метаболізму глюкози BOO3 (1999), яка модифікована IDF (2007) [20]. Як інформативний метод характеристики довгострокового глікемічного контролю використовували визначення HbA1c згідно з реакцією з тіобарбітуровою кислотою. Підвищеним вважали рівень HbA1c, що перевищував 7 % [16].

Концентрацію загального холестерину (ЗХС), ТГ, ХС ЛПВЩ у плазмі венозної крові визначали ферментативним методом з використанням набору фірми "Ольвекс Диагностикум" (DDS, Росія). Вміст холестерину в складі ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) (ммоль/л) розраховували за формулою W.T. Friedewald [17]:  $ХС\ ЛПНЩ = ЗХС - (ХС\ ЛПВЩ + ТГ/2,22)$ .

Холестериновий коефіцієнт атерогенності (КА) обчислювали за формулою А.М. Климова [3]:  $КА = (ЗХС - ХС\ ЛПВЩ) / ХС\ ЛПВЩ$ .

Обмін ліпідів оцінювали згідно рекомендацій Європейського товариства артеріальної гіпертензії (ESH) / Європейським товариством кардіології (ESC) (2009) [22].

Статистичну обробку отриманих результатів проведено стандартними методами варіаційної статистики з використанням пакета статистичних програм Statistica 6.0. Результати наведені як ( $M \pm \sigma$ ), де М — середнє значення показника,  $\sigma$  — стандартне відхилення. Для дослідження взаємозв'язків між показниками, що аналізуються, проведено кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів кореляції Спєрмена (R).

#### Результати та їх обговорення

Загальна група обстежених представлена 102 пацієнтами з АГ віком від 25 до 79 років, середній вік  $54,9 \pm 9,94$  років, із них 56,86% жінок та 43,13% чоловіків. Контрольна група складала 20 здорових осіб віком від 21 до 65 років, середній вік  $53,40 \pm 11,78$ , серед яких 10 (47,62%) – були чоловіки, 11 (52,38%) – жінки.

ГХ І стадії діагностовано у 9 (8,82%) пацієнтів, ІІ стадії – у 93 (91,18%). Переважна більшість хворих (53 (51,96%)) мали 2-й ступінь АГ, 1-й і 3-й ступені АГ – 10 (9,8%) та 39 (38,23%) пацієнтів, відповідно. ХСН І

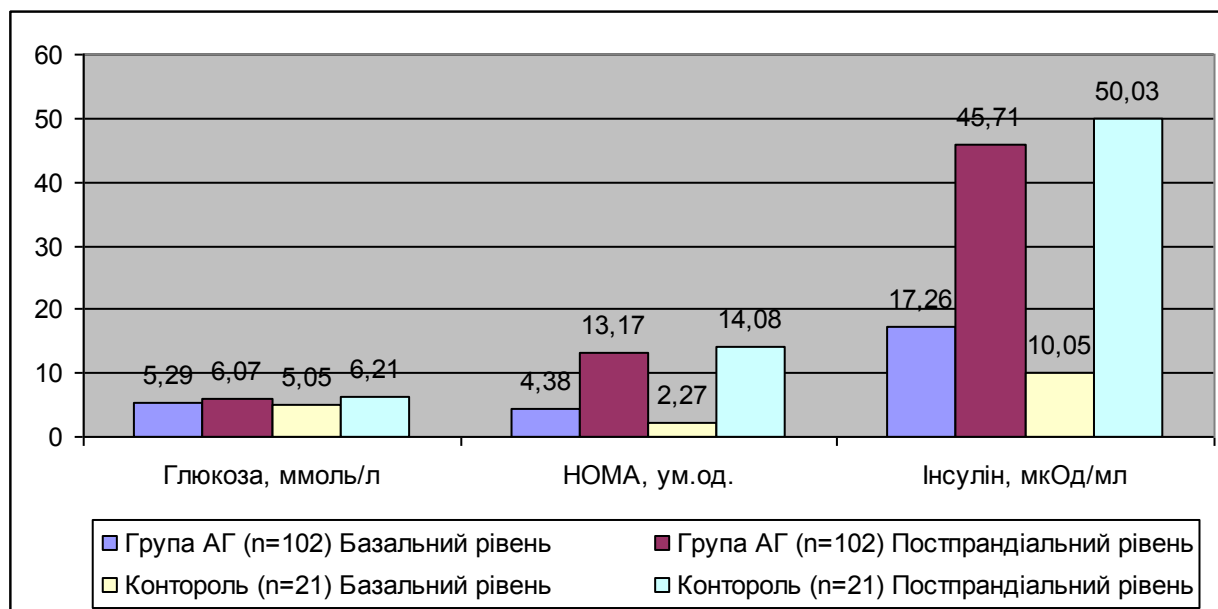
стадії (за класифікацією М.Д.Стражеска і В.Х.Василенка (1935 р.) I-II ФК (за критеріями Нью-Йоркської Асоціації серця (NYHA)) була виставлена 60 (58,82%) хворим, II-III ФК – 42 (41,18%). Тривалість захворювання коливалась від 1 до 30 років і середньому складала  $(7,28 \pm 6,63)$  років.

ОТ у обстежених хворих становив  $98,54 \pm 15,08$  м, при цьому у чоловіків –  $99,76 \pm 14,48$  м, а у жінок ОТ –  $97,54 \pm 15,57$  м, ОТ контрольної групи знаходився в межах норми та становив  $82,80 \pm 6,50$  м, при цьому у чоловіків –  $88,4 \pm 4,55$  м, а у жінок ОТ –  $77,73 \pm 2,49$  м. Співвідношення об'єму талії до об'єму стегон (Т/С) у обстежених контрольної групи знаходилось в межах фізіологічної норми та становило  $0,80 \pm 0,09$ .

Динаміка показників вуглеводного обміну у хворих з АГ і осіб контрольної групи в залежності від вуглеводного навантаження представлені на рис. 1. При оцінці вуглеводного спектру в базальних умовах у хворих АГ виявлено достовірні відмінності в порівнянні з контрольною групою, а саме стійко підвищувалася

концентрація інсуліну, рівня HbA1c і глюкози натще ( $p < 0,05$ ). Показники індексу IP - HOMA також мали достовірне підвищення ( $p < 0,05$ ) у хворих АГ. Постпрандіальний період у хворих АГ характеризувався підвищенням рівня глюкози на 14,74%, рівня інсуліну в 2,65 рази і збільшення індексу HOMA в 3 рази ( $P < 0,05$ ). Таким чином, отримані дані свідчать, що пацієнтам з АГ притаманна виражена гіперінсулінемія, наявність IP [18]. В літературі досить часто зустрічаються роботи, які підтверджують взаємозв'язок між IP, ГІ та АГ, причому у хворих із гіпертонічною хворобою рівень інсуліну достовірно вищий, ніж у осіб з нормальним рівнем АТ та хворих із вторинними гіпертензіями. [4, 31], навіть при врахуванні маси тіла [9]. У проведеному дослідженні Джанашия П.Х та співавт.[2] виявили ознаки, як мінімум прихованої гіперінсулінемії у 61,5% молодих хворих АГ без прикмет метаболічного синдрому.

Показники вуглеводного обміну у обстежених хворих з АГ в залежності від навантаження. Рис.1.



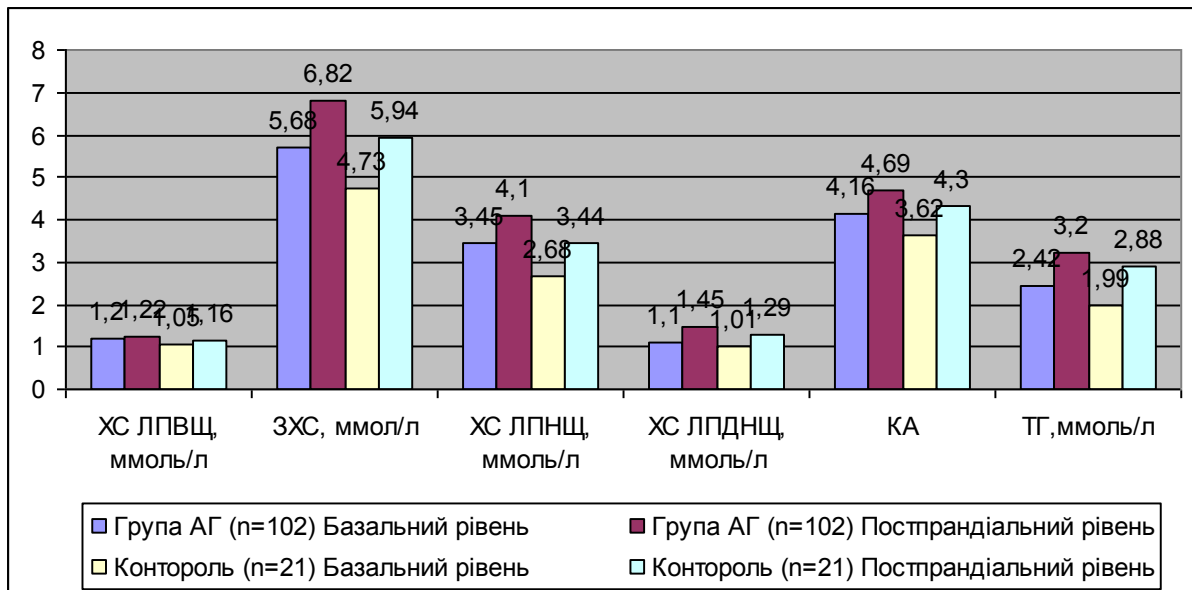
У осіб контрольної групи постпрандіальний період характеризувався значною гіперінсулінемією при нормоглікемії, зокрема рівень інсуліну підвищився в 5 разів, а концентрація глюкози на 22,97%. Постпрандіальна гіперінсулінемія в фізіологічних умовах в відповідь на пікову гіперглікемію, що виникла після навантаження, свідчить про нормальну функцію  $\beta$ -клітин підшлункової залози [8]. Слід відзначити, що гостре підвищення вмісту глюкози в сироватці крові викликає зміни не тільки у хворих ЦД 2 типу на фоні хронічної гіперглікемії, а у здорових осіб [11]. Постпрандіальні глікемічні піки, фонові та постпрандіальна гіперглікемія, навіть в фізіологічних умовах після прийому їжі, супроводжуються інтенсивним утворенням активних вільних радикалів, які через оксидативні механізми [10] зв'язуються з молекулами ліпідів та приводять до збільшення продуктів перекисного окислення ліпідів і сприяють ранньому розвитку атеросклерозу, формуванню високих цифр АТ, підвищенню ризику ІХС.

Показники ліпідного обміну у обстежених хворих з АГ в залежності від навантаження. Рис.2.

Динаміка показників ліпідного обміну у хворих з АГ і осіб контрольної групи в залежності від вуглеводного навантаження представлені на рис. 2. При оцінці ліпідного спектру в базальних умовах у хворих АГ виявлено атерогенну дисліпідемію, яка характеризувалася гіперхолестеринемією за рахунок підвищення рівня ХС ЛПНЩ, і гіпертригліцеридемією. Зокрема концентрація ЗХС  $5,68$  ммоль/л, ХС ЛПНЩ  $3,45$  ммоль/л, ТГ  $2,42$  ммоль/л. При аналізі змін ліпідного профілю після навантаження виявлено, що концентрація ЗХС підвищилася на 20,07%, ХС ЛПНЩ на 18,84%. ХС ЛПДНЩ на 31,82% і ТГ на 32,23%, при цьому рівень ХС ЛПВЩ лише на 1,67%. Що надає нам можливість стверджувати, що для пацієнтів з АГ притаманні атерогенна дисліпідемія, порушена толерантність ліпідного обміну до навантаження. Ймовірно це обумовлено порушенням ліпопротеїнолілізу і катаболізму апопротеїну В, атерогенними зсувами в системі зворотного транспорту ХС [6], наслідками таких порушень є більш тривалі гіпертригліцеридемія і зниження рівня ХС ЛПВЩ. Поряд з цим, у осіб контрольної групи постпрандіальна ліпемія характеризувалась підвищен-

ням рівня ЗХС на 25,58%, ХС ЛПНЩ на 28,36 %, ХС ЛПДНЩ на 27,72% і концентрації ТГ на 44%, при цьому рівень ХС ЛПВЩ підвищився на 10,48%. Моhanty з співавт. показали, що вживання 75 г глюкози стимулює активні форми поліморфноядерних лейкоцитів і

мононуклеарних клітин та субодиниці р 47rhoх НАДФН-оксидази, що в свою чергу підвищує окислювальне навантаження [25], а також вживання жиру та білків стимулюють утворення активних форм лейкоцитів та перекисне окиснення ліпідів [25].



При кореляційному аналізі виявлено, що постпрандіальний рівень глюкози і НОМА позитивно корелював з тривалістю АГ  $R=0,27$  і  $R=0,21$  відповідно,  $p < 0,05$ . Також виявлено позитивну залежність між постпрандіальним рівнем інсуліну, глюкози і індексом НОМА з рівнем HbA1c  $R=0,27$ ,  $R=0,23$  і  $R=0,27$  відповідно,  $p < 0,05$  [28]. На додаток аналіз взаємозв'язків між показниками показав, що індекс НОМА, який розраховували в постпрандіальному періоді негативно корелював з рівнем ХС ЛПВЩ, так  $R=-0,30$  і позитивно корелював з базальним рівнем ХС ЛПНЩ  $R=0,32$ ,  $p < 0,05$ .

### Висновки

1. В нашому дослідженні виявлено, що для пацієнтів з АГ та супутнім ожирінням характерна базальна та постпрандіальна гіперінсулінемія та ІР, зокрема концентрація базального рівня інсуліну 17,26 мкд/мл, постпрандіального-45,71 мкд/мл, НОМА- 4,37.

2. Пацієнтам з АГ характерні атерогенна дисліпідемія в вигляді гіперхолестеринемії, гіпертригліцеридемії та підвищення концентрації ХС ЛПНЩ і ХС ЛПДНЩ, а також порушення толерантності метаболізму ліпідів в постпрандіальну фазу, що проявляється підвищенням рівня ЗХ на 20,07%, ХС ЛПНЩ на 18,84%. ХС ЛПДНЩ на 31,82% і ТГ на 32,23%, а рівня ХС ЛПВЩ лише на 1,67%.

3. У пацієнтів з АГ виявлено позитивну кореляцію між постпрандіальною глікемією і індексом НОМА і тривалістю АГ.

4. Рівень гліколізованого гемоглобіну позитивно корелює з постпрандіальною концентрацією інсуліну і глюкози у хворих артеріальною гіпертензією з ожирінням.

5. Показано вплив постпрандіальних змін вуглеводного обміну на метаболізм ліпідів у хворих на АГ, що проявляється позитивною кореляцією між НОМА і рівнем ХС ЛПНЩ і негативною з ХС ЛПВЩ.

### Література

1. Демографія і стан здоров'я народу України. Аналітично-статистичний посібник – рекомендований для кардіологів, ревматологів, терапевтів, організаторів охорони здоров'я та лікарів загальної практики. // За ред. Коваленка В.М., Корнацького В.М. – Київ. – 2010. – с.143.
2. Джанашия П.Х. Оценка состояния инсулинового обмена у больных артериальной гипертонией, как метод ранней диагностики сопутствующего метаболического х-синдрома / П.Х. Джанашия, В.А. Диденко // Российский кардиологический журнал - № 5. – 1999. – с.4-6
3. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. Руководство для врачей. – СПб.: ПитерКом, 1999. – 512 с.
4. Ковалева О.Н. Влияние инсулинорезистентности на течение артериальной гипертензии / О.Н. Ковалева, К.М. Сокол, Т.В. Ащеулова // Український кардіологічний журнал. – 2004. -№6. – с.42-44.
5. Комаров Ф.И., Коровкин Б.Ф., Меньшиков В.В. Биохимические исследования в клинике. – Элиста: АПП «Джангар», 1999. – 250 с.
6. Перова Н.В. Влияние ловастатина на концентрацию липидов и аполипопротеидов сыворотки крови после алиментарной жировой нагрузки у больных ишемической болезнью сердца / Н.В. Перова, М.Г. Бубнова, Д.М. Аронов и др. // Кардиология. – 1993. – № 4. – С. 8-10.
7. Рекомендації Української Асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. 4-е видання, виправлене і доповнене. – Київ: ППВМБ, 2008. – 80 с.
8. Шестакова М.В. Инсулинорезистентность: патофизиология, клинические проявления, подходы к лечению / М.В. Шестакова, О.Ю. Брескина // Consilium medicum. – 2002. – № 10. – С. 523-527..
9. Bjorntorp P. Hypertension and the metabolic syndrome: closely related central origin? / P. Bjorntorp, G. Holm, B. Folkow // Blood pressure. – 2000. – Vol. 2. – P. 71-82.
10. Ceriello A. Cardiovascular effects of acute hyperglycemia: pathophysiological underpinnings / A. Ceriello // Diab Vasc Dis Res. – 2008. – Vol.5(4). – P.260-68.



11. Ceriello A. Postprandial Hyperglycaemia and Cardiovascular Complications of Diabetes / A. Ceriello // *European Endocrine Disease*. - 2006. - P.23-26.
12. Ceriello A. The post-prandial state and cardiovascular disease: relevance to diabetes mellitus / A. Ceriello // *Diab Metaab Res*. - 2000. - Vol.16. - P.125-132.
13. Ceriello A. Postprandial glucose regulation and diabetic complications / A. Ceriello, M. Hanefeld, L. Leiter et al. // *Arch. Intern. Med.* - 2004. - Vol.164. - p. 2090-2095.
14. Charpentier G. Should postprandial hyperglycaemia in prediabetic and type 2 diabetic patients be treated? / G. Charpentier, J. P. Riveline, D. Dardari, M. Varroud-Vial // *Drugs*. - 2006. - Vol.66(3). - P.273-286.
15. Chiasson J. L. STOP-NIDDM Trial Research Group: Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial / J. L. Chiasson, R. G. Josse Gomis, M. Hanefeld A. Karasik, M. Laakso // *JAMA*. - 2003. - Vol.290. - p. 486-494.
16. Gerstein H.C. Glycosylated hemoglobin: finally ready prime time as a cardiovascular risk factor / H.C. Gerstein // *Ann. Intern. Med.* - 2004. - Vol. 141, N 6. - P. 475 - 476.
17. Gotto A.M. Contemporary diagnosis and treatment of lipid disorders. - Pennsylvania: Handbooks in Health Care Co., 2001. - 238 p.
18. Grundy S.M. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement / S.M. Grundy, J.I. Cleeman, S.R. Daniels // *Circulation*. - 2005. - Vol. 112. - P. 2735-2752.
19. Hanefeld M. Postprandial plasma glucose is an independent risk factor for increased carotid intima-media thickness in non-diabetic individuals / M. Hanefeld, C. Koehler, F. Schaper // *Atherosclerosis*. - 1999. - Vol.144. - P.229-35.
20. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome [article online] 2005. Available from [http://www.idf.org/webdata/docs/metac\\_syndrome\\_def.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/metac_syndrome_def.pdf)
21. Levitan E.B. Is non-diabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies / E.B. Levitan, Y. Song, E.S. Ford, S. Liu // *Arch Intern Med.* - 2004. - Vol.164. - P.2147-55.
22. Mancia G. Reappraisal of European guidelines on hypertension: a European Society of Hypertension Task Force document / G. Mancia, S. Laurent, E. Agabiti - Rosei et al. // *J. Hypertens.* - 2009. - Vol. 27. - P. 2121 - 2158.
23. Matthews D.R.. Homeostasis model assessment: insulin resistance and betacell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man / D.R. Matthews, J.P. Hosker, A.S. Rudenski et al. // *Diabetologia*. - 1985. - N 28 (7). - P. 412 - 419.
24. Meier J.J. Nauck Excess glycaemic excursions after an oral glucose tolerance test compared with a mixed meal challenge and self-measured home glucose profiles: is the OGTT a valid predictor of postprandial hyperglycaemia and vice versa? / J.J. Meier, B. Baller, B. A. Menge et al. // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. - 2009 - Vol. 11. - Issue 3. - p. 213-222.
25. P. Mohanty Glucose challenge stimulates reactive oxygen species (ROS) generation by leucocytes / Mohanty P., Hamouda W., Garg R. et al. // *J Clin Endocrinol Metab*. - 2000. - Vol. 85. - P. 2970-2973.
26. Monnier L. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with Type 2 diabetes / L. Monnier, E. Mas, C. Ginet et al. // *J Am Med Assoc*. - 2006. - Vol.295. - P.1681-7.
27. Nakagami T. Screen-detected diabetes, hypertension and hypercholesterolemia as predictors of cardiovascular mortality in five populations of Asian origin: the DECODA study / T. Nakagami, Q. Qiao, J. Tuomilehto et al. // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil*. - 2006. - Vol. 13. - P. 555 - 561.
28. S. Ozmen, Simple way to estimate mean plasma glucose and to identify Type 2 diabetic subjects with poor glycaemic control when a standardized HbA1c assay is not available. / Ozmen S., Cil T., Atay A.E. et al. // *Diabet Med*. - 2006. - Vol.23(10). - P.1151-1154.
29. Pratley R.E. The role of impaired early insulin secretion in the pathogenesis of Type II diabetes mellitus / R.E. Pratley, C. Weyer // *Diabetologia*. - 2001. - Vol.44(8). - P.929-45.
30. Sattar N. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. / N. Sattar et al. // *Circulation*. - 2000. - Vol.108. - P.414-419.
31. Sowers J.R. Insulin resistance and hypertension / J.R. Sowers // *Am. J. Physiol*. - 2004. - Vol.286. - P. 1597-1602.
32. Suwaidi J. Association between obesity and coronary atherosclerosis and vascular remodeling / J. Suwaidi, S. T. Higana // *The am. j. of cardiology*. - 2001. - V.8. - P. 1300-1304.

### Summary

#### CARBOHYDRATE AND LIPIDIC METABOLISM OF POSTPRANDIAL STATE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND OBESITY

Pionova O., Kovalyova O.

Key words: postprandial state, arterial hypertension, obesity, glycemia, lipemia.

The peculiarities of carbohydrate and lipidic metabolism in basal and postprandial conditions in patients with arterial hypertension and associated obesity have been studied. 102 patients with AH and associated obesity and 21 healthy individuals were examined. Abdominal type of obesity has been detected according to the IDF criteria, established in 2005. In order to assess the glucose metabolism, the level of insulin, glucose, glycosylated hemoglobin (HbA1c) and insulin-resistance rates (IR) were determined. The concentration of total cholesterol, triglycerides, HDL cholesterol in plasma of venous blood was determined via enzymatic method, LDL cholesterol was calculated by the WT Friedewald formula, cholesterol atherogenic factor was calculated via the formula of A.M. Klimov. 75 g of glucose which amounts to a standardized breakfast were used as a load. In patients with AH, the basal hyperinsulinemia, insulin resistance (IR), atherogenic dyslipidemia, as well as violation of metabolism in postprandial lipid phase which is manifested by increased levels of total cholesterol at 20.07%, LDL cholesterol by 18.84%, VLDL cholesterol to 31.82% and 32.23% for TG have been detected. For patients with AH and associated obesity the basal and postprandial hyperinsulinemia and IR are characteristic, in particular the concentration of basal insulin level at 17.26 McU / mL, postprandial – 45, 71 McU / mL, HOMA-4, 37. The violation of postprandial carbohydrate metabolism is related to the duration of arterial hypertension. The presence of positive correlations between the level of HbA1c and indices of carbohydrate metabolism in the postprandial phase, as well as the positively correlated Index HOMA with basal levels of LDL cholesterol and negative correlation with the concentration of HDL cholesterol have been revealed. The data of our study displayed that the presence of concomitant abdominal obesity in patients with arterial hypertension contributes to the disruption of carbohydrate metabolism, increases the atherogenic potential of blood, especially within the postprandial period.



Ministry of Public Health of Ukraine  
Kharkiv National Medical University

*Матеріал надійшов до редакції 09.09.2011 р.*

© Frolova L.O., Fushtei I.M., Frolov O.K.

УДК 616.12 – 008. 331.1:618.173

## ПОКАЗНИКИ КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ У ЗДОРОВИХ ЖІНОК ТА ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ В РЕПРОДУКТИВНОМУ І КЛІМАКТЕРИЧНОМУ ПЕРІОДАХ

Фролова Л. О., Фуштей І. М., Фролов О. К.

Запорізька медична академія післядипломної освіти, м. Запоріжжя

Запорізький національний університет\*, м. Запоріжжя

*Репродуктивні процеси в жіночому організмі проходять при участі імунної системи. Воспалення і зміна імунної реактивності пояснюють різні аспекти патогенезу гіпертонічної хвороби. У здорових жінок в фазі перименопаузи клімактеричного періоду спостерігається достовірне збільшення кількості клітин, в тому числі активованих, основних субпопуляцій лімфоцитів СЭ2+, СЭ3+, СЭ16+, СЭ22+ і СЭ25+, порівняно з репродуктивним періодом ( $p < 0,01$ ). У жінок з ГХ в клімактеричному періоді (2 - а і 3 - а групи) порівняно із здоровими жінками того ж періоду виявлена тенденція до зниження відносної та абсолютної кількості СЭ2+-, СЭ3+ і СБ4+-лімфоцитів і підвищення СБ8+ лімфоцитів, а також достовірні аналогічні зміни активованих клітин вказаних субпопуляцій ( $p < 0,05$ ).*

Ключевые слова: иммунитет, лимфоциты, артериальная гипертензия, климактерический период

### Вступ

Тендерні відмінності в імунній відповіді чітко простежуються, починаючи з моменту статевого дозрівання [9]. Гуморальний і клітинний імунітет агресивніший у жінок, в порівнянні з чоловіками, супроводжується вищими рівнями сироваткових імуноглобулінів [2, 3, 9]. На думку деяких авторів, кількість Т-лімфоцитів, та їх співвідношення залежить від гормонального фону і віку жінок [8, 9]. Для здорових жінок характерні високі рівні CD4+ - лімфоцитів і низькі - CD16+ - лімфоцитів, тоді як в постменопаузі відбувається збільшення CD8+ - лімфоцитів [8]. Експериментальні дані останнього десятиліття поглибили знання про участь імунної системи в регуляції артеріального тиску [6]. Guzik T. [10] та спів/ дослідили, що у мишей виникає Т - та В - клітинний імунодефіцит при введенні ангіотензину 2, що супроводжувалося підвищенням рівня ФНП -  $\alpha$  в крові, також Т - клітинний запальний процес при модулюванні АГ продемонстровано в дослідженні Magvar P. та спів. [7]. При дослідженні стану клітинного імунітету в клініці при гіпертонічній хворобі деякими авторів відмічено також зниження змісту Т - і В - лімфоцитів [1, 2, 3]. Однак у вітчизняних та іноземних літературних джерелах недостатньо інформації про зміни у жінок клітинного складу імунної системи при гіпертонічній хворобі в клімактеричному періоді, а також особливостей імунного статусу в репродуктивному періоді у жінок. Вивчення цих питань стало метою нашого дослідження.

### Матеріали і методи дослідження

Було обстежено 115 жінок в віці від 19 до 69 років, середній вік склав  $45,8 \pm 12,3$  роки. Серед обстежених 61 жінка знаходилась в фазі перименопаузи та 30 жінок - в фазі постменопаузи клімактеричного періоду. У 65 обстежених діагноз гіпертонічної хвороби (ГХ) I чи II стадії був встановлений згідно класифікації ВОЗ. Також було обстежено 23 практично здорових жінок. Жінки в фазі перименопаузи у віці від 38 до 52 років (сер. вік  $51,2 \pm 6,1$  р.) були розподілені в дві групи: I групу склали 27 здорових жінок (сер. вік  $44,2 \pm 3,35$  р.); II групу - 34 жінки з встановленим діагнозом ГБ I

або II стадії (сер. вік  $49,2 \pm 3,47$  р.). III групу обстежених склали 31 жінка в фазі постменопаузи в віці від 50 до 69 років (сер. вік  $58,9 \pm 4,17$  р.) з встановленим діагнозом ГБ I чи II стадії. Групу контролю склали 23 здорові жінки (сер. вік  $24 \pm 4,3$  р.).

Для дослідження використовувалася венозна кров, стабілізована гепарином (2 мг/мл, Строфа), в якій визначалася кількість лейкоцитів, лейкоцитарна формула. Лімфоцити сепарувались на фіколлаверографічному градієнті ( $\rho = 1,078$  г/см), з отриманих клітин готувалася суспензія в концентрації 2 млн/мл на живильній суміші [4], із якої ставили два типи реакцій: 1) реакція спонтанного розеткоутворення (Е-РОКсп) з еритроцитами барана (ЕБ) для виявлення CD2+ - лімфоцитів, до яких відносяться Т-лімфоцити та натуральні кілери; 2) реакція МКАТв CD-залежному тесті розеткоутворення з ЕБ до CD3, CD4, CD8, CD16, CD22, CD25 структур (Е - РОК - МКАТ - CD), виробництва НПО «Гранум», м. Харків. При постановці Е - РОК створювали оптимальні умови для рецептор - лігандних зв'язків з певним режимом фіксації, зберігаючи первинну кількість розеток. В багатьох вітчизняних та іноземних літературних джерелах наводяться результати співставлення розеткоутворюючого методу, флюоресцентного методу та показників, отриманих методом цитометрії, що показують високу достовірність та інформативність реакції МКАТв CD-залежному тесті розеткоутворення з ЕБ до відповідних структур лімфоцитів з метою типування окремих популяцій та субпопуляцій [4]. Попередні наші дослідження показали, що у високоафінних лімфоцитів до ЕБ має місце висока щільність відповідних CD структур, що корелює зі ступенем активації лімфоцитів після контакту з певними антигенами [5]. Отже при аналізі 200 лімфоцитів, окрім загальної кількості Е - РОК, підраховували долю активованих лімфоцитів, тобто клітин, які прикріпили 8 і більше ЕБ ( $L > 8$  ЕБ) [4].

Статистичне опрацювання результатів проводили параметричними методами з використанням програм MedStat, Statistica ver. 6.0.

### Результати та їх обговорення

В усіх обстежених жінок показники в загальному аналізі крові знаходилися в межах норми і не мали статистично значущої різниці в значеннях між групами

(табл.1). Відсутність лейкоцитозу, зрушень в лейкоцитарній формулі свідчить про відсутність гострого запалення або ж хронічного запального процесу у стадії загострення.

Таблиця 1  
Показники формули крові у жінок в групах дослідження,  $M \pm t$

Показники	Групи дослідження			
	Репродуктивний період (контроль)	Клімактеричний період		
		Періменопауза		Постмено-пауза
		1-а група	2-а група	3-я група
Лейкоцити, Г/л	5,97 $\pm$ 0,25	5,91 $\pm$ 0,36	5,69 $\pm$ 0,37	5,43 $\pm$ 0,28
Лімфоцити, % Г/л	31,76 $\pm$ 1,82	32,29 $\pm$ 2,3	31,33 $\pm$ 2,13	33,21 $\pm$ 2,13
	1,87 $\pm$ 0,11	1,81 $\pm$ 0,14	1,73 $\pm$ 0,08	1,73 $\pm$ 0,12
Еозинфіли, %	1,91 $\pm$ 0,15	2,66 $\pm$ 0,80	2,71 $\pm$ 0,41	2,97 $\pm$ 0,55
Нейтрофіли: П, % С, %	4,58 $\pm$ 0,38	3,81 $\pm$ 0,41	2,79 $\pm$ 0,32	4,10 $\pm$ 0,67
	54,37 $\pm$ 2,67	55,40 $\pm$ 2,91	56,76 $\pm$ 1,82	53,24 $\pm$ 2,02
Моноцити, %	6,6 $\pm$ 0,49	5,75 $\pm$ 0,48	6,10 $\pm$ 0,35	5,84 $\pm$ 0,35

Враховуючи той факт, що в нашому дослідженні брали участь клінічно здорові жінки, які знаходилися в різні періоди життєвого циклу, -репродуктивному і клімактеричному, тобто складали групу контролю і 1-у основну групу відп., перед аналізом отриманих показників необхідно було вирішити питання нормальних

параметрів значення імуннограми, відносно яких проводити подальше порівняння. В нашому дослідженні нормальні показники іммунограми у здорових жінок в різні періоди життєвого циклу мали істотні відмінності (табл. 2).

Таблиця 2  
Зміни в клітинному складі імунної системи у жінок в групах дослідження,  $M \pm t$

Показники		Групи обстежених			
		Репродуктивний період (контроль)	Клімактеричний період		
			Періменопауза		Постменопауза
			1 -а група	2-а група	3-я група
CD2	Всього: %	64,2 $\pm$ 1,2	74,6 $\pm$ 2,8 <sup>p<sub>1</sub></sup>	72,3 $\pm$ 1,2 <sup>p<sub>1</sub></sup>	70,15 $\pm$ 1,35 <sup>p<sub>1</sub></sup>
	Г/л	1,22 $\pm$ 0,08	1,30 $\pm$ 0,13	1,29 $\pm$ 0,06	1,21 $\pm$ 0,08
	Актив.: %	28,0 $\pm$ 2,4	40,6 $\pm$ 2,2 <sup>p<sub>1</sub></sup>	35,8 $\pm$ 2,2 <sup>p<sub>1</sub></sup>	35,52 $\pm$ 1,97 <sup>p<sub>1</sub></sup>
	Г/л	0,53 $\pm$ 0,05	0,74 $\pm$ 0,08 <sup>p<sub>1</sub></sup>	0,64 $\pm$ 0,05 <sup>p<sub>1</sub></sup>	0,62 $\pm$ 0,05 <sup>p<sub>1</sub></sup>
CD3	Всього: %	55,3 $\pm$ 0,7	63,68 $\pm$ 1,7 <sup>p<sub>1</sub></sup>	61,18 $\pm$ 1,09 <sup>p<sub>1</sub></sup>	61,47 $\pm$ 1,32 <sup>p<sub>1</sub></sup>
	Г/л	1,05 $\pm$ 0,06*	1,13 $\pm$ 0,11	1,09 $\pm$ 0,06	1,07 $\pm$ 0,08
	Актив.: %	7,4 $\pm$ 0,6	24,34 $\pm$ 2,3 <sup>p<sub>2</sub></sup>	22,52 $\pm$ 0,8 <sup>p<sub>2</sub></sup>	28,91 $\pm$ 1,4 <sup>p<sub>2</sub></sup>
	Г/л	0,14 $\pm$ 0,01*	0,42 $\pm$ 0,06 <sup>p<sub>2</sub></sup>	0,40 $\pm$ 0,02 <sup>p<sub>2</sub></sup>	0,49 $\pm$ 0,04 <sup>p<sub>2</sub></sup>
CD4	Всього: %	39,2 $\pm$ 1,9	43,48 $\pm$ 1,8	41,62 $\pm$ 1,2	39,73 $\pm$ 1,3
	Г/л	0,074 $\pm$ 0,06	0,078 $\pm$ 0,08	0,074 $\pm$ 0,04	0,069 $\pm$ 0,04
	Актив.: %	8,7 $\pm$ 0,8	20,6 $\pm$ 2,0 <sup>p<sub>2</sub></sup>	18,3 $\pm$ 0,9 <sup>p<sub>2</sub></sup>	17,85 $\pm$ 1,2 <sup>p<sub>2</sub></sup>
	Г/л	0,17 $\pm$ 0,02	0,39 $\pm$ 0,06 <sup>p<sub>2</sub></sup>	0,33 $\pm$ 0,03 <sup>p<sub>2</sub></sup>	0,31 $\pm$ 0,03 <sup>p<sub>2</sub></sup>
8	Всього: %	18,5 $\pm$ 1,1	22,54 $\pm$ 2,0	24,18 $\pm$ 1,0 <sup>p<sub>1</sub></sup>	23,77 $\pm$ 1,54 <sup>p<sub>1</sub></sup>
	Г/л	0,35 $\pm$ 0,03	0,38 $\pm$ 0,03	0,43 $\pm$ 0,03 <sup>p<sub>1</sub></sup>	0,42 $\pm$ 0,02 <sup>p<sub>1</sub></sup>
	Актив.: %	4,2 $\pm$ 0,4	5,3 $\pm$ 0,7	7,84 $\pm$ 0,7 <sup>p<sub>1</sub></sup>	11,44 $\pm$ 1,14 <sup>p<sub>2</sub></sup>
	Г/л	0,08 $\pm$ 0,02	0,09 $\pm$ 0,01	0,14 $\pm$ 0,02 <sup>p<sub>1</sub></sup>	0,21 $\pm$ 0,01 <sup>p<sub>2</sub></sup>
CD16	Всього: %	19,5 $\pm$ 0,9	25,13 $\pm$ 1,0 <sup>p<sub>1</sub></sup>	24,53 $\pm$ 0,9 <sup>p<sub>1</sub></sup>	26,55 $\pm$ 1,2 <sup>p<sub>1</sub></sup>
	Г/л	0,37 $\pm$ 0,03	0,44 $\pm$ 0,04	0,44 $\pm$ 0,03	0,47 $\pm$ 0,02
	Актив.: %	5,6 $\pm$ 0,07	11,35 $\pm$ 0,9 <sup>p<sub>1</sub></sup>	9,7 $\pm$ 0,8 <sup>p<sub>1</sub></sup>	13,29 $\pm$ 1,16 <sup>p<sub>1</sub></sup>
	Г/л	0,11 $\pm$ 0,01	0,22 $\pm$ 0,03 <sup>p<sub>1</sub></sup>	0,18 $\pm$ 0,02 <sup>p<sub>1</sub></sup>	0,24 $\pm$ 0,04 <sup>p<sub>1</sub></sup>
CD22	Всього: %	16,8 $\pm$ 1,0	19,87 $\pm$ 1,3	20,28 $\pm$ 0,8 <sup>p<sub>1</sub></sup>	19,68 $\pm$ 1,0
	Г/л	0,32 $\pm$ 0,02	0,34 $\pm$ 0,03	0,36 $\pm$ 0,02	0,34 $\pm$ 0,03
	Актив.: %	3,33 $\pm$ 0,4	7,0 $\pm$ 0,8 <sup>p<sub>1</sub></sup>	6,74 $\pm$ 0,6 <sup>p<sub>2</sub></sup>	9,16 $\pm$ 0,9 <sup>p<sub>1</sub></sup>
	Г/л	0,06 $\pm$ 0,01	0,13 $\pm$ 0,02 <sup>p<sub>2</sub></sup>	0,12 $\pm$ 0,01 <sup>p<sub>1</sub></sup>	0,16 $\pm$ 0,02 <sup>p<sub>2</sub></sup>
CD25	Всього: %	18,3 $\pm$ 1,4	31,1 $\pm$ 1,5 <sup>p<sub>2</sub></sup>	25,68 $\pm$ 1,2 <sup>p<sub>2</sub></sup>	29,47 $\pm$ 1,4 <sup>p<sub>2</sub></sup>
	Г/л	0,35 $\pm$ 0,04	0,49 $\pm$ 0,06 <sup>p<sub>2</sub></sup>	0,46 $\pm$ 0,04 <sup>p<sub>2</sub></sup>	0,49 $\pm$ 0,04 <sup>p<sub>2</sub></sup>
	Актив.: %	6,2 $\pm$ 0,7	12,57 $\pm$ 1,3 <sup>p<sub>2</sub></sup>	11,1 $\pm$ 0,8 <sup>p<sub>2</sub></sup>	14,37 $\pm$ 1,1 <sup>p<sub>2</sub></sup>
	Г/л	0,12 $\pm$ 0,06	0,23 $\pm$ 0,04 <sup>p<sub>2</sub></sup>	0,20 $\pm$ 0,02 <sup>p<sub>2</sub></sup>	0,24 $\pm$ 0,02 <sup>p<sub>2</sub></sup>
T-PI		2,12 $\pm$ 0,06	2,16 $\pm$ 0,05	1,57 $\pm$ 0,04*	1,61 $\pm$ 0,05 <sup>p<sub>2</sub></sup>

Примітки: \* - достовірна відмінність з контролем,  $p_1 < 0,05$ ,  $p_2 < 0,05$ ;  
\*\* - достовірна відмінність з 1 групою,  $p < 0,05$ .

Спостерігається достовірне ( $p < 0,01$ ) відносної кількості основних субпопуляцій лімфоцитів CD2+заг., CD3+заг., CD16+заг., CD22+заг. і CD25+заг., у здорових жінок в перименопаузі порівняно з репродуктивним періодом. В абсолютних значеннях достовірне збільшення кількості лімфоцитів виявлено для CD16+заг ( $p < 0,05$ ) і CD25+заг ( $p < 0,01$ ) субпопуляцій. При аналізі вмісту активованих лімфоцитів виявлено збільшення їх відносної і абсолютної кількості з високим ступенем достовірності ( $p < 0,01$ ) у складі субпопуляцій CD2+акт., CD3+акт., CD4+акт., CD16+акт., CD22+акт. і CD25+акт. в перименопаузі (1-а група) в порівнянні з жінками репродуктивного періоду.

Таким чином, у здорових жінок у фазі перименопаузи (1-а група) в порівнянні із здоровими жінками репродуктивного періоду (контроль) відбувається позитивна активація імунітету, що пов'язано, на нашу думку, з морфологічною перебудовою організму жінки в умовах змін гормонального фону, що відбувається в клімактеричному періоді. Тому подальше порівняння показників імунного статусу у жінок з ГБ в клімактеричному періоді проводилося із здоровими жінками того ж періоду життєвого циклу, тобто результати імунограми у жінок 2-ї та 3-ї груп з 1-ю групою.

Наявність ГХ у жінок в перименопаузі (2-а група) в порівнянні зі здоровими жінками тієї ж фази клімактеричного періоду (1-а група) не має значущого впливу на відносну і абсолютну кількість субпопуляцій лімфоцитів. Проте спостерігається зниження відносної і абсолютної кількості CD25+заг -лімфоцитів, в 2 - й групі порівняно з 1-ою групою і 3-ою групами ( $p < 0,05$ ). Порівняння відносної і абсолютної кількості інших субпопуляцій лімфоцитів в 2-й і 3-й групах достовірних змін не виявило. Проте вважаємо важливими відмітити виявлену тенденцію до зниження відносної та абсолютної кількості CD2+заг -, CD3+заг - і CD4+заг- лімфоцитів і підвищення CD8+заг лімфоцитів у жінок з ГХ в клімактеричному періоді (2 - я і 3 - я групи) порівняно із здоровими жінками того ж періоду. Різниця в значеннях цих показників близькі до досто-

вірних (CD2+:  $p = 0,065$ , CD3+:  $p = 0,07$ , CD4+:  $p = 0,075$ , CD8+:  $p = 0,068$ ), що визначає необхідність подальшого вивчення виявленої тенденції. При аналізі активованих лімфоцитів було виявлено збільшення ( $p < 0,05$ ) відносної і абсолютної їх кількості у складі CD3+акт., CD8+акт, CD16+акт., CD22+акт. лімфоцитів у жінок з ГХ в постменопаузі (3 - я група) в порівнянні з обстеженими в перименопаузі здоровими жінками (1 - я група) і з ГХ (2 - я група). При цьому відносна і абсолютна кількість активованих CD2+акт і CD4+акт лімфоцитів достовірно знижувалися ( $p < 0,05$ ) в 2 - й і 3 - й групах в порівнянні з 1 - й групою дослідження.

Для аналізу балансу хелперної та супресорної ланок імунітету у жінок був розрахований Т - регуляторний індекс (Т - PI) по співвідношенню абсолютної кількості субпопуляції СБ4+ - лімфоцитів до абсолютної кількості субпопуляції СБ8+ - лімфоцитів (табл. 3). В усіх групах значення отриманого Т - PI знаходиться в межах норми, тобто 1,5 - 3,5. У здорових жінок в репродуктивному періоді (контроль) і в клімактеричному (1-а група) показники Т - PI статистично не розрізняються між собою, проте звертає на себе увагу, що в 1-й групі лівий довірчий інтервал (ДІ) складає 2,0, тоді як в 2-й групі таке значення має правий ДІ. Цей факт вказує на тенденцію до збільшення функції Т - супресорів у фазі перименопаузи у клінічно здорових жінок.

Приєднання ГХ в перименопаузі (2-а група) супроводжується достовірним зниженням Т - PI в порівнянні з контролем ( $p < 0,01$ ) і 1-ою групою ( $p < 0,05$ ) за рахунок зниження Т - хелперів і підвищення Т - супресорів (Табл. 1). Важливо відмітити, що значення правого ДІ в цій групі знаходиться на нижній межі норми, при цьому Т - PI зі значеннями нижче 1,5 виявлений у 11 жінок (31,4 %), що свідчить про значуще зниження імунної реактивності у третини обстежених жінок цієї групи. У жінок з ГХ в постменопаузі (3-я група) відбувається поглиблення цього процесу. Т - PI достовірно понижений в порівнянні з контролем ( $p < 0,01$ ) і 1-ою групою ( $p < 0,05$ ) також за рахунок зниження Т - хелперів і підвищення Т - супресорів (см. Табл. 1).

Таблиця 3  
Т - PI в групах дослідження, Ме  $\pm$  m Ме, (прав. ДІ - лів. ДІ)

Показники	Групи обстежених			
	Репродуктивний період (контроль)	Клімактеричний період		
		Перименопауза		Постменопауза
		1 -а група	2-а група	3-я група
Т-PI	2,26 $\pm$ 0,16 (2,0-2,81)	2,0 $\pm$ 0,19* (1,87-2,0)	1,93 $\pm$ 0,12* $\Delta$ (1,51-2,06)	1,63 $\pm$ 0,16* $\Delta$ (1,44-2,0)

Примітки: \* – відмінність з контролем,  $p < 0,01$ ,  $\Delta$  – відмінністю з 1-ю групою,  $p < 0,05$

Звертає увагу, що достовірна різниця 3 - ї групи з 2-ю групою відсутня, хоча є тенденція до зниження Т - PI (1,63  $\pm$  0,16 і 1,93  $\pm$  0,12 відп.). Слід особливо підкреслити, що в 3 - й групі значення правого ДІ знаходиться за нижній межі норми, а Т - PI зі значеннями нижче 1,5 виявлений у 12 жінок (38,7 %), що свідчить

про значуще зниження імунної реактивності у цих жінок.

Результати кореляційного аналізу кількості лейкоцитів та показників імунограми подано в таблиці 4.

Таблиця 4.  
Кореляційний аналіз показників лейкоцитів та імунограми ,

СОх, Г/л	Кореляція по Спірмену, r			P
	Лейкоцити, Г/л	Лімфоцити, Г/л	Еозинофіли, Г/л	
CD2+ заг.	0,357	0,911*	0,239	< 0,05
CD2+акт.	0,258	0,618*	0,246	< 0,05
CD3+ заг.	0,3	0,937*	0,196	< 0,05
CD3+акт.	-	0,402*	0,331	< 0,05
CD4+ заг.	0,316*	0,833*	-	< 0,05
CD4+акт.	0,19*	0,525*	0,247	< 0,05
CD8+ заг.	0,26	0,755*	0,205	< 0,05
CD8+акт.	-	0,477*	0,208	< 0,05
CD16+ заг.	-	0,791*	0,241	< 0,05
CD16+акт.	-	0,573*	0,296	< 0,05
CD22+ заг.	0,214	0,757*	-	< 0,05
CD22+акт.	-	0,464*	0,218	< 0,05
CD25+ заг.	0,286	0,604*	0,262	< 0,05
CD25+акт.	0,224	0,429*	0,265	< 0,05

Примітки: \* - відмінність r між загальною кількістю СОх та кількістю активованих клітин цієї ж популяції

Виявлені прямі позитивні зв'язки різного ступеня сили між показниками кількості лейкоцитів, окремо лімфоцитів, а також еозинофілів. Нейтрофіли та моноцити не показали існуючих прямих зв'язків з показниками імунотаксису. Звертає увагу той факт, що сила зв'язку показників кількості лімфоцитів та загальної кількості певної субпопуляції лімфоцитів вище, ніж кількості активованих клітин тієї ж субпопуляції.

Кореляційний аналіз показників імунотаксису та чинників ризику у жінок представлено в таблиці 5.

Таблиця 5  
Кореляційний аналіз показників імунотаксису та вибраних чинників загального ризику серцево - судинних захворювань, r (p < 0,05)

CDX, Г/л	Кореляція по Спірмену, r			
	вік	CAT	DAT	IMT
CD3+ акт.	0,507	0,487	0,439	0,411
CD4+акт.	0,249	0,256	0,262	0,342
CD8+заг..	-	-	-	0,202
CD8+заг.	0,276	0,312	0,315	0,356
CD16+заг..	-	-	-	0,193
CD16+акт.	0,191	0,189	0,196	0,333
CD22+акт.	0,244	0,249	0,284	0,258
CD25+заг..	-	-	-	0,233
CD25+акт.	0,212	0,214	0,208	0,232

Як видно з поданого матеріалу, встановлені кореляційні зв'язки переважно між вибраними чинниками ризику та показниками кількості активованих клітин в складі певних популяцій та субпопуляцій лімфоцитів. Виключенням є показники загальної кількості CD8+заг. - , CD16+заг. - , CD22+заг. та CD25+заг.-лімфоцитів, що мають прямі зв'язки з IMT. Показники CD3+акт., CD4+акт., CD8+акт., CD16+акт., CD22+акт., CD25+акт.. мають прямі зв'язки різного ступеня сили з показниками віку, рівнем CAT, DAT та IMT. Показники Т - PI та IPI продемонстрували зворотні зв'язки слабкої сили з віком, рівнем CAT та DAT.

Таким чином, у здорових жінок в клімактеричному періоді в порівнянні з репродуктивним періодом спостерігається достовірне збільшення (p < 0,01) відносної кількості лімфоцитів CD2+заг., CD3+заг., CD16+заг., CD22+заг., і CD25+заг. та абсолютної кількості лімфоцитів CD16+акт. та CD25+заг., а також ак-

тивованих клітин в складі всіх вивчених популяцій та субпопуляцій лімфоцитів (p < 0,01).

При гіпертонічній хворобі виявлена тенденція до зниження відносної та абсолютної кількості CD2+заг., CD3+заг., CD4+заг.-лімфоцитів і підвищення CD8+заг.-лімфоцитів у жінок з гіпертонічною хворобою порівняно зі здоровими жінками в клімактеричному періоді. У жінок з гіпертонічною хворобою в клімактеричному періоді Т-PI виявляється зниженим (Т-PI < 1,5) в 32,35 % випадків в перименопаузі та 38,7 % випадків в постменопаузі, причому ці зміни відбуваються за рахунок підвищення абсолютної кількості CD8+заг.-лімфоцитів (Т - супресорів), тоді як вміст CD4+заг.-лімфоцитів залишається без змін. Знахідкою виявився факт наявності прямих кореляційних зв'язків слабкої сили показників кількості еозинофілів з віком, рівнем САТ та ІМТ (r = 0,209, r = 0,236 та r = 0,277 відп., p < 0,05), а також кількості еозинофілів та рівнем СРБ, ІЛ - 8, ІЛ - 1β та ФНП - α (r = 0,358, r = 0,399, r = 0,39 та r = 0,26 відп. p < 0,05). Згідно з сучасними літературними даними [6], еозинофіли мають регулюючу дію на перебіг запального процесу в сполучній тканині шляхом синтезу прозапальних (ІЛ - 1, ІЛ - 2, ІЛ - 6) та регуляторних (ІЛ - 10) цитокінів, тому можна припустити, що ці клітини також приймають участь при запальній судинній реакції на тлі ГХ.

## Висновки

1. Показники імунотаксису людини мають тендерні та вікові відмінності, тому при їх аналізі у жінок необхідно враховувати життєвий період (репродуктивний або клімактеричний) та фазу клімактеричного періоду.

2. У здорових жінок в фазі перименопаузи клімактеричного періоду спостерігається достовірне збільшення кількості клітин, в тому числі активованих, основних субпопуляцій лімфоцитів CD2+, CD3+, CD16+, CD22+ і CD25+, порівняно з репродуктивним періодом (p < 0,01).

3. У жінок з ГХ в клімактеричному періоді (2-а і 3-а групи) порівняно із здоровими жінками того ж періоду виявлена тенденція до зниження відносної та абсолютної кількості CD2+, CD3+ і CD4+ лімфоцитів і підвищення CD8+ лімфоцитів, а також достовірні аналогічні зміни активованих клітин вказаних субпопуляцій (p < 0,05).

4. Приєднання ГХ в клімактеричному періоді супроводжується зниженням показників Т - PI менше 1,5 у 31,4 % випадків серед жінок в фазі перименопаузи та у 38,7 % випадків - в фазі пост менопаузи, свідчить про значуще зниження імунної реактивності.

5. Аналіз показників імунотаксису у жінок з гіпертонічною хворобою, що знаходяться в різних фазах клімактеричного періоду, надає можливість отримати дані щодо індивідуальних змін імунної реактивності, що дозволить більш раціонально планувати лікувальні - профілактичні заходи у таких хворих.

## Література

1. Ауэзова А.Н. Некоторые параметры иммунной системы при гипертонической болезни/ Ауэзова А.Н., Абдуллаев Т.А., Камалов З.С. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2008. - Т. 7, № 6. - С. 36.
2. Мухетдинова, Г. А. Стан імунної системи у хворих гіпертонічною хворобою: автореф. дис. на здобуття

- наук, ступеня канд.мед.наук: спец. 14.01.11 «Кардіологія»/ Г. А. Мухетдинова. - К., 1996.- 32с.
3. Радаева О.А. Иммунопатофизиологические реакции при эссенциальной артериальной гипертензии: автореф. дис. на здобуття наук, ступеня канд.мед.наук: спец. 14.00.16. «Патологическая физиология» / Радаева О.А. - Саранск, 2008.- 22с.
  4. Фролов О. К., Копійка В. В., Федотов С. Р., Фролова Л. О. Аналіз новоутворення та міграції активованих лімфоцитів у світлі основних принципів імуногенезного підходу до вивчення імунної системи / Фролов О. К., Копійка В. В., Федотов С. Р., Фролова Л. О. // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. - 2005. - Вип. 5 (68). - С. 68-83.
  5. Новиков Д.К. Методы определения Т- и В- лимфоцитов диагностикумами на основе моноклональных антител / Новиков Д.К., Говиков П.Д., Янченко В.В. // Иммунопатология, аллергол., инфектол. -2000.-№ 2.- С. 31-33.
  6. Harrison D.-G. Role of the Adaptive Immune System in Hypertension / Harrison D.-G., Vinh A., Lob H., Madhur S.- M.// Curr. Opin. Pharmacol. - 2010.-V 10, №2.-P. 203-207.
  7. Guzik T. J. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction / Guzik T.J., Hoch N.E., Brown K.A., McCann L.A.// J. Exp. Med. - 2007 - № 204 . - P. 2449-2460.
  8. Mahmoud F. Lymphocyte subpopulations in pregnancy complicated by hypertension / Mahmoud F., Omu A., Abul H., El-Rayes S. // J. Obstet. Gynaecol. -2003.- №23.-P. 20-26.

### Summary

#### LYMPHOCYTE SUBPOPULATIONS IN NORMOTENSIVE AND HYPERTENSIVE WOMEN IN REPRODUCTIVE AND CLIMACTERIC PERIODS

L.O. Frolova, I.M. Fushtei, O.K. Frolov

Key words: immunity, lymphocytes, arterial hypertension, climacterical period

The reproductive processes in the female organism are held with the participation of the immune system. Inflammation and changes in the immune reactivity with age and gender give the new aspect to the pathogenesis of essential hypertension. In healthy women in perimenopause the significant increase of cells, including the activated main lymphocyte subpopulations CD2+, CD3+, CD16+, CD22+ i CD25+ as compared to the reproductive period ( $p < 0.01$ ) has been detected. In women with AH in climacteric period (groups 2 and 3) as compared to healthy women of the same period the tendency of lower levels of CD2+, CD3+ i CD4+ lymphocytes and higher levels of CD8+ lymphocytes has been revealed, as well as the similar significant changes in activated cells of indicated subpopulations ( $p < 0.05$ ).

*Матеріал надійшов до редакції 4.10.2010 р.*



## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

© Bessmertnyj J.A., Zaichko N.V., Melnik A.V.

УДК: 612.398.192: 628.16. 098: 611.137.83: 661.982: 612.015.64

### БІОХІМІЧНІ ЗМІНИ В СТЕГНОВИХ АРТЕРІЯХ ЩУРІВ ЗА ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЇ, ЇЇ КОМБІНАЦІЇ З ІНГІБУВАННЯМ СИНТЕЗУ ОКСИДУ АЗОТУ ТА КОРЕКЦІЇ ДЕКАМЕВІТОМ

Безсмертний Ю.О.<sup>1</sup>, Заїчко Н.В.<sup>1</sup>, Мельник А.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>НДІ реабілітації інвалідів Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

<sup>2</sup>Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

*Исследовано влияние гипергомоцистеинемии (ГГЦ) и ее комбинации с введением ингибитора NO-синтазы L-NAME и коррекции декамевитом на биохимические показатели бедренных артерий крыс и оценено связь сосудистых нарушений с состоянием бедренных костей. ГГЦ вызывала снижение содержания вазоактивных молекул  $H_2S$  и NO в сыворотке крови и нарушала их синтез цистатионин-γ-лиазой и NO-синтазой в бедренных артериях крыс. В сосудах крыс с ГГЦ повышалась активность НАДФН-оксидазы, снижалась активность тиоредоксинредуктазы, увеличивалось содержание холестерина. Биохимические изменения в бедренных артериях ассоциировались со снижением плотности и относительной массы бедренной кости. ГГЦ-индуцируемые изменения в бедренных артериях ассоциировались с потерей костной массы: между плотностью кости и активностью НАДФН-оксидазы, содержанием холестерина в бедренной артерии существовала обратная корреляционная связь и прямая – с активностью NO-синтазы и цистатионин-γ-лиазы ( $r=0,47-0,50$ ,  $p<0,05$ ). Ингибитор NO-синтазы L-NAME усиливал, а декамевит эффективно уменьшал вазо- и остеотоксические эффекты ГГЦ.*

Ключевые слова: гипергомоцистеинемия, гидроген сульфид, оксид азота, бедренная артерия, кость, декамевит.

З кожним роком накопичується все більше доказів, що гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ) є незалежним фактором ризику остеопорозу та переломів. Механізми остеотоксичної дії високих рівнів ГЦ здебільшого пов'язують з активацією процесів демінералізації кісток, деградації колагену, хімічною модифікацією білків кісткової тканини тощо [14, 16]. Метаболічний стан кісткової тканини та перебіг репаративних процесів значною мірою залежить від її кровопостачання. Однак, роль судинних механізмів в реалізації негативно-го впливу ГГЦ на стан кісткової тканини остаточно не з'ясована. В процесі обміну сірковмісних амінокислот в тканинах утворюється біологічно-активна молекула гідроген сульфід ( $H_2S$ ), яка залучена до регуляції судинного тонуусу і є синергістом монооксиду азоту (NO) [4, 20]. Раніше нами було показано, що ГГЦ викликає зниження вмісту  $H_2S$  в плазмі крові, що асоціюється зі зменшенням активності  $H_2S$ -синтезуючих ферментів (зокрема, цистатіонін-γ-ліази) в органах щурів [4]. Не виключено, що зміни судинної продукції  $H_2S$  та інших вазоактивних речовин інтегровані в патогенез ГГЦ-індукованих порушень стану кісткової тканини, але інформація по цьому питанню відсутня. Не визначено, чи здатні вітамінні препарати з гіпогомоцистеїнемічною дією коригувати остеотоксичний ефект ГГЦ і якщо так, то через які механізми реалізується протекторна дія.

Метою роботи було вивчення впливу ГГЦ, її поєднання з введенням інгібітору NO-синтази L-NAME та корекції засобом з гіпогомоцистеїнемічною дією декамевітом на біохімічні показники стегнових артерій щурів та встановлення зв'язку судинних порушень зі змінами стану стегнових кісток.

#### Матеріали та методи дослідження

Експерименти проведені на 60 білих нелінійних щурах-самцях масою 250-270 г. Під час дослідів тварини перебували в стандартних умовах і отримували напівсинтетичну крохмально-казеїнову дієту з контролем вмістом всіх макро- та мікронутрієнтів [8]. Модель ГГЦ створювали у 40 тварин (групи 2, 2а, 3, 4) за рахунок інтрагастрального введення тіолактону D,L-гомоцистеїну (Fluka, Німеччина) в дозі 100 мг/кг маси тіла 1 раз на добу. Тваринам 3 групи вводили неселективний інгібітор синтази оксиду азоту L-NAME (метиловий ефір L-N<sup>ω</sup>-нітроаргініну) в дозі 30 мг/кг маси 1 раз на добу. Речовини вводили на 1% розчині крохмалю, загальний термін введення становив 28 днів. Контроль (групи 1а, 1) склали 20 щурів, яким вводили еквівалентні об'єми розчину крохмалю.

В дієту тварин 4 групи весь термін досліду додавали декамевіт (Декамевіт<sup>®</sup>, АТ "Київський вітамінний завод") в дозі 781 мг на 1 кг сухого корму, що забезпечувала надходження 1430 мкг вітаміну В<sub>6</sub>, 143 мкг вітаміну В<sub>9</sub>, 7,15 мкг вітаміну В<sub>12</sub> на 1 кг маси тіла. По-

лівітамінний комплекс декамевіт містить в одній пігулці високі дози вітамінів B<sub>6</sub>, B<sub>9</sub>, B<sub>12</sub> (20,0; 2,0; 0,1 мг відповідно) і проявляє гіпогемістемічний та антиоксидантний ефект [1].

З експерименту частину тварин (групи 1а, 2а) виводили на 14, а решту (групи 1, 2, 3, 4) – на 28 добу шляхом декапітації під легким ефірним наркозом. Досліди виконували згідно міжнародних вимог «Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, які використовуються з експериментальною та іншою науковою метою» (Strasbourg, 1986), правил гуманного відношення до експериментальних тварин, затверджених комітетом з біоетики ВНМУ ім. М.І.Пирогова.

Після виділення стегові артерії ретельно промивали холодним 1,15% розчином калію хлориду, видаляли адвентицію, а ендотеліальний та м'язовий шари гомогенізували в середовищі 1,15% калію хлориду (співвідношення 1:4), гомогенат центрифугували при 600 g та 4°C упродовж 30 хвилин, отриманий постнатанний супернатант використовували для досліджень. Активність НАДФН-оксидази (КФ 1.6.3.1) вимірювали по падінню поглинання НАДФН при 340 нм [15]. Сумарну активність NO-синтази (eNOS та iNOS, КФ 1.14.13.39) встановлювали за кількістю утвореного нітриту-аніону (NO<sub>2</sub><sup>-</sup>) після інкубації гомогенату артерій в середовищі, 1 мл якого містив 50 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>-NaOH-буфер (pH 7,0), 1 mM MgCl<sub>2</sub>, 2 mM CaCl<sub>2</sub>, 1 mM НАДФН, 2,2 mM L-аргініну. Час інкубації становив 60 хв [3]. Активність цистатіонін-γ-ліази (КФ 4.4.1.1) визначали за кількістю утвореного з цистеїну H<sub>2</sub>S за реакцією з N,N-диметилпарафенілєндіаміном [4]. Активність тіоредоксин-дисульфідредуктази (тіоредоксинредуктази, КФ 1.8.1.9) визначали за швидкістю НАДФН-залежного відновлення 5,5'-дітіобіс(2-нітробензоату) [11]. Вміст протеїну в препаратах визначали мікробіуретовим методом [5].

Для визначення вмісту ліпідів наважки стегової артерії висушували до постійної маси, деліпідували сумішшю хлороформ-метанол. В ліпідному екстракті визначали вміст вільного холестерину та тригліцеридів уніфікованими методами [6].

Вміст малонового діальдегіду визначали за реакцією з тіобарбітуровою кислотою [2], а білкових карбонільних груп - за реакцією з 2,4-динітрофенілгідразіном [10].

Рівень ГЦ в сироватці крові визначали імуноферментним методом за набором «Homocysteine EIA» (Axis-Shield, Англія). Вміст H<sub>2</sub>S в сироватці крові визначали спектрофотометричним методом за реакцією з пара-фенілєндіаміном [4]. Суму нітритів та нітратів в сироватці крові визначали за реакцією з реактивом Грісса після відновлення нітратів зависю цинкового порошку в розчині аміаку.

У тварин виділяли стегові кістки, ретельно звільняли їх від м'яких тканин та зважували. Визначали відносну масу стегової кістки (% від маси тіла), її об'єм (мм<sup>3</sup>) та щільність (мг/мм<sup>3</sup>), відношення маси кістки до діаметра діафізу стегової кістки (мг/мм) за середніми

показниками, отриманими при вимірюванні правої та лівої стегових кісток.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою стандартних статистичних програм "MS Excel XP". Вірогідність відмінностей оцінювали за t-критерієм Стьюдента.

### Результати та їх обговорення

Введення тіолактону ГЦ забезпечувало достовірне підвищення вмісту ГЦ в сироватці крові на 138% на 14 добу і на 157% на 28 добу (рис. 1). В умовах інгібування синтезу оксиду азоту приріст вмісту ГЦ в сироватці крові збільшився до 205%. Збагачення раціону тварин декамевітом прискорювало елімінацію ГЦ з сироватки крові і зменшувало виразність ГГЦ.

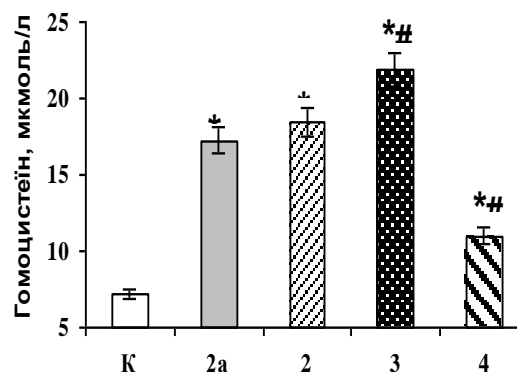


Рис. 1. Вміст ГЦ в сироватці крові при введенні тіолактону ГЦ (100 мг/кг маси) у щурів різних груп: 2а (ГГЦ, стан на 14 добу), 2 (ГГЦ, стан на 28 добу), 3 (ГГЦ+L-NAME, стан на 28 добу), 4 (ГГЦ+декамевіт, стан на 28 добу) та в контролі (K). \* -  $p < 0,05$  відносно контролю, # -  $p < 0,05$  відносно 2 групи.

Розвиток ГГЦ характеризувався прогресуючим зниженням вмісту H<sub>2</sub>S та метаболітів NO – нітратів та нітритів в сироватці крові (табл. 1). Зокрема, на 14 добу дослідів вміст H<sub>2</sub>S і нітратів та нітритів зменшився на 30,0 та 23,9%, а на 28 добу – на 35,4 та 29,5%, відповідно. Накопичення ГЦ в сироватці крові істотно погіршувало здатність периферичних судин до продукції вказаних вазодилаторів. Так, активність цистатіонін-γ-ліази – ключового ферменту, який забезпечує синтез H<sub>2</sub>S в судинах [4], зменшилась на 19,0 та 35,0%, а сумарна активність NO-синтази - на 12,6 та 17,8% за дво- та чотирьохтижневої ГГЦ. Введення L-NAME не лише посилювало падіння активності NO-синтази, а й потенціювало депримуєчий вплив високих рівнів ГЦ на активність цистатіонін-γ-ліази. За цих умов достовірно поглиблювався дефіцит H<sub>2</sub>S та NO в сироватці крові. Декамевіт ефективно стримував зниження активності ферментів-продуктів вазоактивних регуляторів і забезпечував підтримку належного рівня H<sub>2</sub>S та NO в сироватці крові щурів, яким вводили тіолактон ГЦ.

Таблиця 1  
Вміст гідроген сульфід, нітратів та нітритів в сироватці крові, активність цистатіонін-γ-ліази та NO-синтази стегнової артерії щурів за умов ГГЦ, її поєднання з введенням L-NAME та корекції декамевітом (M±m, n=10)

№ групи	Характеристика групи	Сироватка крові		Стегнова артерія	
		H <sub>2</sub> S, мкмоль/л	Нітрати та нітрити, мкмоль/л	Цистатіонін-γ-ліаза, нмоль/хв на 1 мг білку	NO-синтаза, пмоль/хв на 1 мг білку
Стан на 14 добу					
1a	Контроль	87,6±4,01	59,8±2,53	0,225±0,014	58,6±1,57
2a	ГГЦ	61,3±2,67*	45,5±3,72*	0,179±0,010*	51,2±2,88*
Стан на 28 добу					
1	Контроль	88,3±2,99	58,7±2,82	0,251±0,016	60,6±1,42
2	ГГЦ	57,0±3,81*	41,4±2,97*	0,163±0,013*	49,8±2,14*
3	ГГЦ + L-NAME	47,3±2,74*	34,3±1,32*#	0,155±0,010*	43,6±1,15*#
4	ГГЦ + декамевіт	78,6±3,66#	51,7±2,25#	0,214±0,012#	54,0±3,84

Примітки: 1. \* -  $p < 0,05$  – відносно групи контролю;  
2. # -  $p < 0,05$  – відносно групи 2.

Одним із механізмів токсичного впливу ГГЦ на судини є індукція оксидативного стресу в наслідок ауто-оксидатії ГЦ в присутності іонів перехідних металів та утворення супероксид-аніону, гідроксильного та тілльного радикалів [7]. З'ясувалось, що високі рівні ГЦ стимулюють також і ферментативну продукцію супероксид-аніону за участі НАДФН-оксидази, активність якої в стегнових артеріях збільшилась на 42,6 та 78,1% за станом на 14 та 28 добу досліду (табл. 2). Водночас в стегнових артеріях реєструвалось зменшення (на 21,4 та 29,6%) активності антиоксидантного

ферменту тіоредоксинредуктази. На цьому тлі істотно зростає вміст продуктів пероксидації білків та ліпідів в стегнових артеріях щурів з ГГЦ. Так, вміст карбонільних груп білків збільшився на 127 та 240%, а МДА - на 56,9 та 110 % за двох- та чотирьохтижневої ГГЦ відповідно. При поєднанні ГГЦ з введенням L-NAME всі виявлені порушення поглиблювались. Декамевіт стримував зростання активності НАДФН-оксидази та зниження активності тіоредоксинредуктази, що зменшувало масштабність окисної деструкції білків та ліпідів в судинах.

Таблиця 2  
Активність НАДФН-оксидази, тіоредоксинредуктази, вміст продуктів пероксидації білків та ліпідів в стегновій артерії щурів за умов ГГЦ, її поєднання з введенням L-NAME та корекції декамевітом (M±m, n=10)

№ групи	Характеристика групи	НАДФН-оксидаза, нмоль/хв на 1 мг білку	Тіоредоксинредуктаза, нмоль/хв на 1 мг білку	Карбонільні групи, мкмоль/г білку	МДА, мкмоль/г білку
Стан на 14 добу					
1a	Контроль	1,08±0,06	3,83±0,22	0,51±0,037	2,18±0,17
2a	ГГЦ	1,54±0,18*	3,01±0,20*	1,16±0,086*	3,42±0,22*
Стан на 28 добу					
1	Контроль	1,05±0,05	3,71±0,18	0,43±0,031	2,23±0,17
2	ГГЦ	1,87±0,14*	2,61±0,23*	1,46±0,093*	4,69±0,24*
3	ГГЦ + L-NAME	2,06±0,10*	2,29±0,42*	1,70±0,071*	6,31±0,37*#
4	ГГЦ + декамевіт	1,25±0,07*#	3,19±0,15*#	0,69±0,073*#	3,01±0,29*#

Примітки: 1. \* -  $p < 0,05$  – відносно групи контролю;  
2. # -  $p < 0,05$  – відносно групи 2.

Збільшення активності НАДФН-оксидази та розлади в системі тіоредоксин / тіоредоксинредуктаза в останні роки розглядають як вагомий патогенетичний чинник ендотеліальної дисфункції та атерогенезу [19, 21]. Результати наших досліджень підтвердили, що ГГЦ-індукований дисбаланс в системі про-/ антиоксиданти асоціювався з прогресуючим накопиченням ліпідів в судинах (табл. 3). За двотижневої і, особливо, за чотирьохтижневої ГГЦ в стінках стегнових артерій зростає вміст холестерину на 11,5 та 26,3% та тригліцеридів на 19,4 та 30,1%. За умов інгібування синтезу NO надлишок холестерину та тригліцеридів в стінках стегнових артерій щурів з ГГЦ ставав ще більшим – 44,2 та 61,6% відповідно. Збагачення дієти тварин декамевітом практично нівелювало проатерогенний ефект ГГЦ.

Таблиця 3  
Вміст вільного холестерину та тригліцеридів в стегновій артерії щурів за умов ГГЦ, її поєднання з введенням L-NAME та корекції декамевітом (M±m, n=10)

№ групи	Характеристика групи	Холестерин, мкмоль/г тканини	Тригліцериди, мкмоль/г тканини
Стан на 14 добу			
1a	Контроль	13,0±0,31	12,9±0,55
2a	ГГЦ	14,5±0,46*	15,4±0,41*
Стан на 28 добу			
1	Контроль	12,9±0,38	13,3±0,50
2	ГГЦ	16,3±0,49*	17,3±0,65*
3	ГГЦ + L-NAME	18,6±0,73*#	21,5±0,74*#
4	ГГЦ + декамевіт	13,2±0,63#	14,9±0,83#

Примітки: 1. \* -  $p < 0,05$  – відносно групи контролю;  
2. # -  $p < 0,05$  – відносно групи 2.

Як відомо, стан кісткової тканини та перебіг репаративних процесів значною мірою залежить від її кровопостачання. Цілком очевидно, що ГГЦ-індуковані зміни в периферичних судинах, в тому числі і в стегновій артерії, можуть асоціюватись з порушеннями морфофункціонального стану кісткового апарату. Наші дослідження засвідчили, що розвиток ГГЦ супроводжувався погіршенням біометричних показників стегнових кісток щурів. Так, на 28 добу досліду відносна маса стегнової кістки зменшилась на 10,0%, відношення маси кістки до діафізу – на 12,5%, а її щільність – на 11,6% ( $p < 0,05$  відносно контролю). Інгибування синтезу NO прискорювало ГГЦ-індуковану втрату кісткової маси: відносна маса, відношення маси кістки до діафізу та щільність стегнових кісток зменшились на 11,2, 14,8 та 13,3% ( $p < 0,05$  відносно контролю). Застосування декамевіту ефективно профілакувало небажані зміни показників стегнових кісток у щурів, яким вводили тіолактон ГГЦ.

Вагомість судинних механізмів в патогенезі ГГЦ-індукованих порушень кісткового апарату підтвердив кореляційний аналіз (табл. 4). Між біометричними показниками стегнових кісток та біохімічними маркерами виявлялись достовірні кореляційні зв'язки. Так, щільність кістки обернено корелювала з вмістом ГГЦ в сироватці крові, активністю НАДФН-оксидази та вмістом холестерину в стегновій артерії, а прямий зв'язок виявлявся з рівнем  $H_2S$  в сироватці крові, активністю NO-синтази та цистатіонін-γ-ліази в стегновій артерії.

**Таблиця 4**  
Кореляційні зв'язки між біометричними показниками стегнових кісток та біохімічними показниками за ГГЦ ( $n=20$ )

Показники	Гомоцистеїн	Біометричні показники стегнових кісток		
		Відносна маса кістки	Відношення маси кістки до діафізу	Щільність кістки
Гомоцистеїн	1,0	-0,46*	-0,51*	-0,64*
$H_2S$	-0,59*	0,46*	0,50*	0,59*
Нітрати+нітрити	-0,54*	0,49*	0,29	0,47*
Цистатіонін-γ-ліаза	-0,61*	0,38	0,33	0,47*
NO-синтаза	-0,56*	0,33	0,38	0,50*
НАДФН-оксидаза	0,67*	-0,26	-0,60*	-0,52*
Тіоредоксин-редуктаза	-0,66*	0,34	0,35	0,41
Холестерин	0,50*	-0,34	-0,32	-0,47*
Тригліцериди	0,31	0,16	-0,41	-0,26

Примітка. \* - достовірні коефіцієнти кореляції ( $r \geq 0,45$ ,  $p < 0,05$ ).

Таким чином, ГГЦ викликає низку біохімічних порушень в стегнових артеріях щурів – зниження продукції вазодилататорів ( $H_2S$ , NO), посилення продукції вазоконстрикторів (супероксид-аніону), що супроводжується оксидативним пошкодженням та проатерогенними змінами в судинах, акселерація яких відбувається в умовах інгибування синтезу NO. Ми вперше показали, що введення L-NAME посилює вазотоксичний ефект ГГЦ не лише через пригнічення судинної продукції NO, а й шляхом потенціювання

депримуючого впливу ГГЦ на активність цистатіонін-γ-ліази і, відповідно, порушення синтезу  $H_2S$  в стегнових артеріях. Отримані нами дані узгоджуються з результатами інших досліджень, які засвідчили, що введення L-NAME викликає зниження вмісту  $H_2S$  в плазмі крові щурів [18]. Гальмування синтезу  $H_2S$  може бути одним із чинників, що промотує атеросклеротичні зміни в судинах, адже цьому метаболіту притаманні не лише вазодилатуючі, а й антиоксидантні та цитопротекторні властивості [13]. Зокрема, в культурі гладеньких міоцитів судин  $H_2S$  зменшував продукцію супероксид-аніону та пригнічував експресію НАДФН-оксидази [12].

Важливу роль в реалізації остеооксичної дії високих рівнів ГГЦ відіграють судинні механізми. Ця теза узгоджується з тим, що інгибування синтезу NO за участі L-NAME виявилось акселератором ГГЦ-індукованої втрати кісткової маси. Показово, що L-NAME потенціює резорбцію кісток, спричинену й іншими чинниками, зокрема глюкокортикоїдами, а також проявляє власний остеодегенеративний ефект [17]. На прикладі декамевіту засвідчено, що вітамінні коректори з гіпогомцистеїнемічною дією проявляють остеопротекторні властивості, які до певної міри реалізуються через нормалізацію продукції вазоактивних молекул ( $H_2S$ , NO) та інших біохімічних процесів в судинах, залучених до кровопостачання кісток.

Отже, нами отримані принципово нові дані щодо молекулярних механізмів токсичного впливу високих рівнів ГГЦ на стан кісткової тканини і показана остеопротективна ефективність гіпогомцистеїнемічного засобу декамевіту. Встановлення ролі метаболічного патерну у формуванні порушень репаративної регенерації кісток та розробка підходів до їх профілактики є перспективним напрямком подальших досліджень.

### Висновки

1. Розвиток експериментальної ГГЦ, індукованої введенням тіолактону ГГЦ (100 мг/кг маси тіла інтрагастралью), характеризувався прогресуючими порушеннями синтезу вазодилататорів ( $H_2S$ , NO) та проатерогенними змінами в стегнових артеріях щурів. У щурів з ГГЦ реєструвалось зменшення (на 20-35%) вмісту  $H_2S$ , нітратів та нітритів в сироватці крові, а також зниження (на 12-35%) активності цистатіонін-γ-ліази, сумарної активності NO-синтази, тіоредоксинредуктази, підвищення (на 42-78%) активності NADPH-оксидази в стегнових артеріях за станом на 14 та 28 добу досліду. В стегнових артеріях щурів з ГГЦ зростав вміст холестерину, тригліцеридів, карбонільних груп білків та МДА.

2. ГГЦ-індуковані зміни в стегнових артеріях асоціювались з втратою кісткової маси: між щільністю кістки та активністю НАДФН-оксидази, вмістом холестерину в стегновій артерії існував обернений кореляційний зв'язок і прямий – з активністю NO-синтази та цистатіонін-γ-ліази ( $r=0,47-0,50$ ,  $p < 0,05$ ).

3. Введення інгібітору NO-синтази L-NAME поглиблювало, а застосування гіпогомцистеїнемічного засобу декамевіту ефективно зменшувало вазо- та остеоотоксичний ефект ГГЦ.



### Література

1. Артемчук М.А. Профілактично-лікувальна дія вітамінних та вітамінно-мікроелементних препаратів за гострої та хронічної метіонінової гіпергомоцистеїнемії / М.А. Артемчук // *Biomedical and Biosocial Anthology*. - 2006. - №7. - С.17-20.
2. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. - М.: Наука, 1972. - 252 с.
3. Гула Н. М. Вплив N-стеароїлетаноламіну на NO-синтазний шлях генерації оксиду азоту в аорті та серці щурів із стрептозотоциніндукованим діабетом / Н. М. Гула, Г. В. Косякова, А. Г. Бердишев // *Укр. біохім. журн.* - 2007. - Т.79, № 5. - С. 153-158.
4. Заїчко Н. В. Визначення вмісту гідроген сульфід у сироватці крові / Н.В. Заїчко, Н. О. Пентюк, Л.О. Пентюк та ін. // *Вісник наукових досліджень*. - 2009. - №1. - С.29-32.
5. Кочетов Г.А. Практическое руководство по энзимологии / Г.А. Кочетов. - М.: Высш. шк., 1980. - 272 с.
6. Лабораторные методы исследования в клинике : Справочное пособие / Под ред. В. В. Меньшикова. - М.: Медицина, 1987. - 368 с.
7. Метаболізм гомоцистеїну та його роль у патології / Пентюк О. О., Луцюк М. Б., Андрушко І. І., Поставітенко К. П. // *Укр. біохім. журн.* - 2003. - Т.75, №1. - С.5-17.
8. Пентюк О.О. Гіпергомоцистеїнемія: моделювання та вплив на стан судинної системи в експерименті / О.О. Пентюк, М. Б. Луцюк, К. П. Поставітенко // *Досягнення біології та медицини*. - 2004. - №1 (3). - С.35-38.
9. Утворення гідроген сульфід у органах щурів / Н.В. Заїчко, Н. О. Пентюк, А. В. Мельник, О.І. Штатко, І.І. Андрушко / *Медична хімія*. - 2009. - Т. 11, № 4. - С. 7-13.
10. Carbonyl assays for determination of oxidatively modified proteins / R.L. Levine, J.A. Williams, E.R. Stadtman, E. Shacter // *Methods Enzymol.* - 1994. - №233. - P.346-357.
11. Differential thioredoxin reductase activity from human normal hepatic and hepatoma cell lines / H. I. Jung, H. W. Lim, B. C. Kim [et al.] // *Yonsei Medical Journal*. - 2004. - Vol. 45, №2. - P.263-272.
12. Exogenous hydrogen sulfide inhibits superoxide formation, NOX-1 expression and Rac1 activity in human vascular smooth muscle cells / Muzaffar S., Shukla N., Bond M. [et al.] // *J Vasc Res.* - 2008. - Vol. 45, №6. - P.521-528.
13. H<sub>2</sub>S ameliorates oxidative and proteolytic stresses and protects the heart against adverse remodeling in chronic heart failure / P. K. Mishra, N. Tyagi, U. Sen [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* - 2010. - Vol. 298, №2. - P.451-456.
14. Hyperhomocysteinemia induces a tissue specific accumulation of homocysteine in bone by collagen binding and adversely affects bone / M. Herrmann, A. Tami, B. Wildemann [et al.] // *Bone*. - 2009. - Vol. 44, №3. - P.467-475.
15. p22phox mRNA expression and NADPH oxidase activity are increased in aortas from hypertensive rats / T. Fukui, N. Ishizaka, S. Rajagopalan [et al.] // *Circ. Res.* - 1997. - Vol. 80, №1. - P.45-51.
16. Saito M. Biochemical markers of bone turnover. New aspect. Bone collagen metabolism: new biological markers for estimation of bone quality / M. Saito // *Clin Calcium*. - 2009. - Vol. 19, №8. - P.1110-1117.
17. Supplementation of L-arginine prevents glucocorticoid-induced reduction of bone growth and bone turnover abnormalities in a growing rat model / P. Pennisi, M.A. D'Alcamo, C. Leonetti [et al.] // *J Bone Miner Metab.* - 2005. - Vol. 23, №2. - P.134-139.
18. The role of hydrogen sulfide generation in the pathogenesis of hypertension in rats induced by inhibition of nitric oxide synthase / G. Zhong, F. Chen, Y. Cheng [et al.] // *J. Hypertens.* - 2003. - Vol. 21, №10. - P.1879-1885.
19. Urso C. Oxidative stress and endothelial dysfunction / C. Urso, G. Caimi // *Minerva Med.* - 2011. - Vol. 102, №1. - P.59-77.
20. Wang R. Hydrogen sulfide: the third gasotransmitter in biology and medicine / R. Wang // *Antioxid Redox Signal*. - 2010. - Vol.12, №9. - 1061-1064.
21. Wu Y. Decreased serum levels of thioredoxin in patients with coronary artery disease plus hyperhomocysteinemia is strongly associated with the disease severity / Y. Wu, L. Yang, L. Zhong // *Atherosclerosis*. - 2010. - Vol. 212, №1. - P. 351-355.

### Summary

BIOCHEMICAL CHANGES IN FEMORAL ARTERIES OF RATS AT HYPERHOMOCYSTEINEMIA, ITS COMBINATION WITH NITRIC OXIDE SYNTHESIS INHIBITION AND CORRECTION BY *DECAMEVITUM*

J.A. Bessmertnyi<sup>1</sup>, N.V. Zaichko<sup>1</sup>, A.V. Melnik<sup>2</sup>

Keywords: hyperhomocysteinemia, hydrogen sulfide, nitric oxide, femoral arteries, bones, *Decamevitum*.

Influences of hyperhomocysteinemia (HHcy), its combination with administration of nitric oxide synthase inhibitor L-NAME and correction by *Decamevitum* on biochemical indices of femoral arteries of rats were investigated; connection of vascular impairments with femoral bones conditions was estimated. HHcy caused reduction of the contents of vasoactive molecules H<sub>2</sub>S and NO in blood serum and perturbed their synthesis by cystathionine-γ-lyase and NO-synthase in the femoral arteries of rats. NADPH-oxidase activity improved, thioredoxin reductase activity decreased and cholesterol levels increased in the vessels of rats with HHcy. Biochemical changes in femoral arteries were associated with the decrease of density and relative weight of the femoral bones: there was the inverse correlation relationship between the bones density, NADPH-oxidase activity and cholesterol content in femoral arteries, as well as the direct correlation relationship between NO-synthase and cystathionine-γ-lyase activity ( $r=0,47-0,50$ ,  $p<0,05$ ). NO-synthase inhibitor L-NAME enhanced and *Decamevitum* effectively reduced vaso- and osteotoxic effects of HHcy.

<sup>1</sup>Research Institute of Invalid Rehabilitation of Vinnitsa National Pirogov Memorial Medical University

<sup>2</sup>Vinnitsa National Pirogov Memorial Medical University

Матеріал надійшов до редакції 16.09.2011 р.



© Hourani I.F.

УДК: 616.24:615.849.1:599.323.4

## ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ У ЛЕГЕНЯХ ЩУРІВ ПРИ ДІЇ ІОНІЗУЮЧОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ І ВВЕДЕННЯ ЦИКЛОФОСФАМІДУ

Хурані І.Ф.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Вінниця

*Исследование посвящено изучению влияния облучения и цитостатиков на легочную ткань крыс различных генетических линий. Исследование проводилось на белых линейных крысах-самцах массой 200-300 гр. Животные были разделены на несколько групп: А – контрольная группа; В – крысы, которым облучали легкие в суммарной дозе 40 Гр.; С – крысы, которым вводили внутрибрюшинно циклофосфамид в дозе 100 мг/кг дважды; D – крысы, которым облучали легкие и одновременно вводили циклофосфамид; В каждой группе содержалось по 10 крыс разных генетических линий (Fisher, Wistar, спонтанно гипертензивных). Проводилось морфологическое исследование легких. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону. При световой микроскопии оценивали состояние и состав тканей легких, наличие и характер патологических, и репаративных изменений. Выявлено, что облучение приводит к увеличению количества коллагеновых волокон в бронховаскулярной строме, инициирует развитие пневмофиброза, введение циклофосфамида вызывает истощение и дегенерацию лимфоидной ткани легких, а сочетание облучения с введением цитостатиков значительно усиливает степень развития в них склероза и делимфатизации. Легкие крыс разных генетических групп по-разному реагируют на облучение и введение циклофосфамида, что доказывает роль генетических факторов в радио- и химиорезистентности легочной ткани.*

**Ключевые слова:** легкие крыс, облучение, циклофосфамид.

### Вступ

Променева і цитостатична терапія відіграють визначну роль в сучасному лікуванні злоякісних пухлин. Але поряд із покращенням загальних результатів лікування, подовження безрецидивного періоду і виживаності хворих, обидва методи володіють рядом побічних ефектів та токсичними проявами, які часто лімітують їх застосування [3].

При опроміненні грудної клітки променеві пошкодження легень у вигляді пульмонітів та альвеолітів відмічаються майже у 100% хворих, при застосуванні алкілюючих цитостатиків – у 34%. Як правило вони закінчуються розвитком пневмосклерозу і пневмофіброзу [2, 1].

Значну роль в розвитку пульмонітів, альвеолітів і пневмофіброзу відіграє вільно радикальне пошкодження ендотелію, що веде до секреції прозапальних та профіброгенних медіаторів. Активація оксидативного стресу проходить, як під впливом опромінення, так і завдяки дії деяких цитостатиків. Так токсичні ефекти циклофосфаміду також реалізуються через вільно радикальне пошкодження клітин. Біоактивація циклофосфаміду відбувається за допомогою монооксигенази цитохрому Р-450, які в значній кількості продукуються в печінці, легенях, м'язах та інших органах [6]. Це очевидно пояснює високий токсичний вплив метаболітів циклофосфаміду саме на ці органи.

Мета дослідження: оцінити патоморфологічні зміни, що виникають в легенях при дії іонізуючого випромінювання та при введенні цитостатика циклофосфаміду.

### Матеріали і методи дослідження

Дослідження проводилось на білих лінійних щурах-самцях масою 200-300 гр. Тварини були розділені на декілька груп: А – контрольна група; В – щури, яким опромінювали легень в сумарній дозі 40 Гр.; С – щури, яким вводили внутрішньочеревно циклофосф-

мід в дозі 100 мг/кг двічі; D – щури, яким опромінювали легень та одночасно вводили циклофосфмід; В кожній групі містилось по 10 щурів різних генетичних ліній (Fisher, Wistar, спонтанно-гіпертензивних). Виведення тварин з експерименту проводилось під каліпсоловим наркозом (75 мг/кг п.ш), шляхом декапітації. Проводилось морфологічне дослідження легень. Гістологічні зрізи фарбували гематоксиліном і еозином, пикрофуксином за Ван Гізonom, микроскопію і фотографування гістологічних препаратів проводили за допомогою світлового мікроскопа OLIMPUS BX 41 при збільшеннях у 40, 100, 200 і 400 разів. При микроскопії оцінювали стан і склад тканин легень, наявність і характер патологічних і репаративних змін.

### Результати дослідження та їх обговорення

Легені контрольних тварин мають типову гістологічну будову, чітко виражену градацію на респіраторний відділ і судинну мережу. Всі елементи об'єднані строюю і нервовою системою легень. За топографією строю можна розділити на бронховаскулярну (найбільш розвинена, складає 1 : 10 від загального об'єму паренхіми) і строю респіраторних відділів. Бронховаскулярна строма тісно пов'язана з плеврою і рихлою клітковиною в ділянці кореня легень. Фіброзна тканина строми представлена переважно паралельно розташованими пучками колагенових волокон, відрізняється вираженим превалюванням міжклітинної речовини над малочисленними клітинними елементами. Серед особливостей будови легень щурів слід відзначити: відносно товсті міжальвеолярні перегородки; наявність, поряд з типовим для ссавців дихотомічним діленням бронхів, кушовидного поділу бронхосудинного компонента; виражену складчастість слизової оболонки бронхів; відсутність бронхіальних залоз; виявлення невеликого числа хрящових пластинок, виключено в проксимальних відділах бронхіального дерева. У сполучнотканинній стромі, переважно бронховаскулярній, і в самій стінці бронхів добре виражена лімфоїдна

тканина, яка місцями інфільтрує стінку бронха на всю товщу - від слизової оболонки до адвентиції (Рис 1).

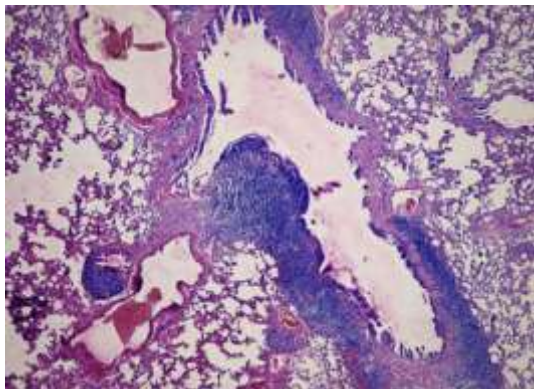


Рис. 1. Легені щура контрольної групи лінії Wistar. Добре виражена перибронхіальна і периваскулярна лімфоїдна тканина. (Забарвлення гематоксилін і еозин. Збільшення 40).

Кількість лімфоїдної тканини прогресивно зменшується від кореня легень до дистальних відділів і в субплевральних відділах практично не виявляється. Однак у периферичних відділах легень спонтанно-гіпертензивних щурів мозаїчно розташовуються виразні ділянки із збільшеною кількістю лімфоїдних елементів у бронховаскулярній стромі. Лімфатичні фолікули лімфоїдної тканини значно варіюють по величині, кількості і виразності кордонів. Мітози в клітинах внутрішньолегеневої лімфоїдної тканини практично відсутні. Низька мітотична активність клітин лімфатичних фолікулів створює передумови до загальної стійкості лімфоїдної тканини легень до іонізуючого випромінювання, збереження здатності її до подальшої реактивної гіперплазії. У свою чергу відомо, що гіперпластичні процеси в лімфатичній тканині легень щурів є еволюційним генетично обумовленим адаптивним проявом у відповідь на тривалий вплив несприятливих факторів, зокрема таких, як дегідратація [5].

У щурів лінії Fisher відзначається недостатність лімфовідтоку, формування обмежених лімфоїдних інфільтратів в легенях. Поряд з функціонуючими розправленими альвеолами виявляються так звані фізіологічні ателектази (зони напівспавшихся альвеол), які розташовуються в основному в периферичних зонах легень і співвідносяться до повітряної паренхіми як 1:15. Ширина просвіту капілярів в ділянках функціональних ателектазів більше, ніж у зонах здуття, що проявляється ступенем їх кровонаповнення (Рис.2).



Рис. 2. Легені щура контрольної групи лінії Fisher. Фізіологічні ателектази в периферичних відділах легень. (Фарбування пікрофуксином за Ван Гізоном. Збільшення 100).

Під впливом іонізуючого опромінювання в легенях піддослідних тварин на 30 добу від початку експерименту визначаються різні морфологічні зміни, найбільш вираженими з яких є збільшення кількості лімфоїдної тканини і одночасне збільшення кількості стромальної фіброзної пікрофуксинофільної тканини. Найбільш значним, у порівнянні з контролем, було збільшення кількості лімфоїдної тканини в групі спонтанно-гіпертензивних тварин - в 1,5 рази. В інших групах цей показник не мав вірогідного статистичного підтвердження, але, в той же час, слід відмітити появу периваскулярних скупчень лімфоцитів у вигляді муфт у периферичних відділах легень щурів лінії Fisher (Рис 3).

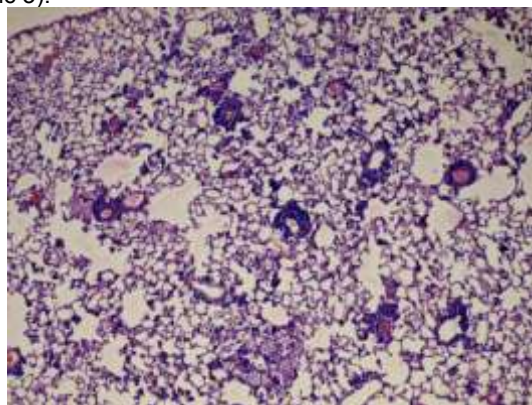


Рис. 3. Легені щура лінії Fisher на 30 добу після опромінювання. Поява скупчень лімфоцитів навколо судин у периферичних відділах легень. (Фарбування гематоксиліном і еозином. Збільшення 100).

Зазначені зміни в різних групах тварин можна напевно пояснити їх різною генетично обумовленою резистентністю до променевого пошкодження і, відповідно, різними проявами компенсаторно-приспосувальних реакцій. По топографії надмірна кількість фіброзної тканини спостерігалася переважно периваскулярно і перибронхіально. У спонтанно-гіпертензивних щурів бронховаскулярна строма становила 1:7 від загального обсягу паренхіми, сумарна - 1:65, у щурів лінії Fisher - 1:8 і 1:77, а у тварин лінії Wistar - 1:9 і 1:85, відповідно. Як і в контрольній групі фіброзна тканина відрізняється вкрай малою кількістю клітинних елементів. Тобто морфологічно має місце розвиток поширеного пневмофіброзу і пневмосклерозу, найбільш вираженого у групі спонтанно-гіпертензивних щурів і найменш у тварин лінії Wistar (Рис 4).

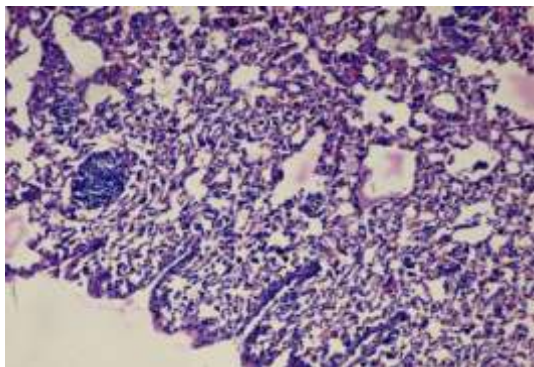




*Рис. 4. Легені спонтанно-гіпертензивного щура на 30 добу після опромінення. Збільшення кількості колагенових волокон в бронховаскулярній стромі. (Забарвлення пікрофуксином за Ван Гізоном. Збільшення 100).*

Незалежно від групової приналежності збільшення кількості фуксинофільних волокон відбувалося у всіх відділах фіброзної стромі, але більш виражено в бронховаскулярній. Самі волокна значно втрачають впорядкованість (паралельність) свого розташування.

Пневмосклероз є пізнім ускладненням променевої терапії та розвивається на тлі більш раннього променевого ураження дрібних кровоносних судин. У свою чергу нарівні з розвитком пневмосклерозу зазначаються зміни в альвеолах за типом вентиляційно-циркуляторних розладів. У легеневій паренхімі визначаються ділянки ателектазу і дистелектазу, що чергуються з ділянками підвищеної пневматичності легеневої тканини. Просвіти альвеол звужені, а місцями взагалі не визначаються. Ділянки спадання легеневої тканини співвідносяться до повітряної паренхіми як 1:11 у спонтанно-гіпертензивних щурів, 1:13 - у щурів лінії Fisher і 1:14 у лінії Wistar. У зоні дистелектазів і ателектазів вісцеральна плевра набуває характерний складчастий вигляд (Рис 5).



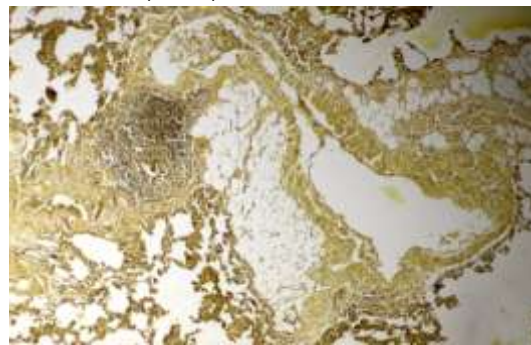
*Рис. 5. Легені спонтанно-гіпертензивного щура на 30 добу після опромінення. Ділянка дистелектазів в периферичному відділі легені, складчастість вісцеральної плеви. (Забарвлення гематоксиліном і еозин. Збільшення 200).*

Перифокально відзначаються ділянки підвищеної пневматизації (емфізематозності) легеневої паренхіми, що проявляються розширенням входу і просвіту альвеол з одночасним стоншуванням міжальвеолярних перегородок, аж до порушення їх цілісності. Для кровоносних судин, зокрема капілярів, в ділянках ателектазів і дистелектазів відзначається різке повнокров'я і навіть наявність дрібновогнищевих діapedезних крововиливів, характерна різна ширина просвіту і ступінь кровонаповнення. Решта судини помірного і малого кровонаповнення. Це узгоджується з функціонуванням капілярів при наявності ателектазів, однак, зазначений характер капілярного кровотоку, можливо обумовлений змінами під час агонального періоду.

Механізми розвитку ателектазів і дистелектазів, взагалі і при дії іонізуючого випромінювання зокрема, складні. Вони обумовлені неефективністю факторів, що підтримують динамічну сталість форми і розмірів термінальних повітряних просторів. Однак безумовно, що зазначене нами надмірне розростання фіброзної тканини стромі легенів призведе до порушення дії таких важливих стабілізуючих факторів як еластичність стромі і тонус гладких м'язів дистальних відділів бронхіальних структур. Непрямим підтвердженням цього може служити той факт, що ателектази і дистелектази у експериментальних тварин кількісно значно перевищують функціональне спадання просвітів респіраторного відділу у кон-

трольних тварин. Крім того, виникнення ателектазів і дистелектазів може бути наслідком перенесеної постпроменевої інтерстиціальної пневмонії [4].

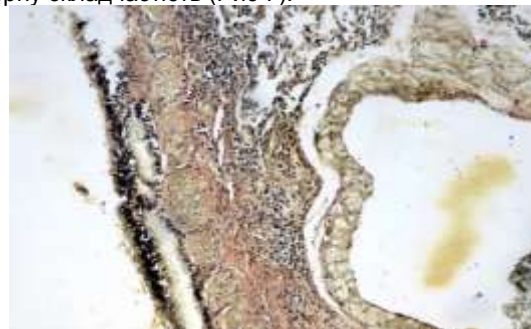
Не дивлячись на низьку мітотичну активність клітин в лімфатичних фолікулах лімфоїдної тканини легень, збереження і навіть збільшення її після іонізуючого опромінення, введення тваринам цитостатика циклофосфаміду призводить до значного зменшення її кількості як в стромі, так і в стінках бронхів і заміщення її жирОВОЮ тканиною. Збереженні лімфатичні фолікули поодинокі, визначаються переважно в центральних відділах легень (Рис 6).



*Рис. 6. Легені щура лінії Wistar. на 30 добу після введення циклофосфаміду. Заміщення лімфоїдної тканини жирОВОЮ клітковиною. (Забарвлення пікрофуксином за Ван Гізоном. Збільшення 100).*

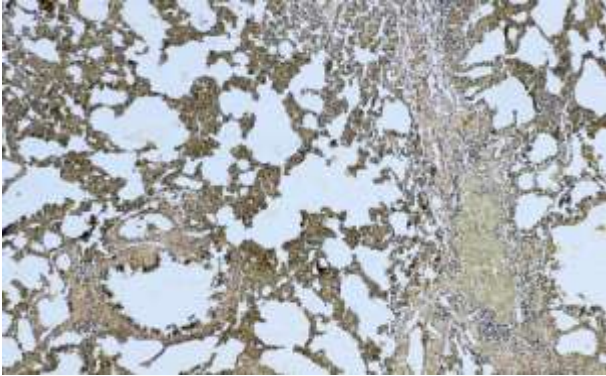
У той же час відзначена різна ступінь зменшення кількості лімфоїдної тканини у різних груп тварин: найбільш збереженою вона виявилася у щурів лінії Wistar, найменш - у спонтанно-гіпертензивних. Тварини лінії Fisher займали проміжне становище. Крім того, в одного щура лінії Wistar виявлено осередок пневмонії в периферичних відділах легені з відносно добре вираженою лімфоїдною тканиною в зоні запалення.

Комбіноване застосування іонізуючого опромінення і впливу цитостатика циклофосфаміду викликало у експериментальних тварин на 30 добу патологічні зміни в легенях, аналогічні описаним - розвиток пневмосклерозу і вентиляційно-циркуляторні розлади в альвеолах, пригнічення лімфоїдної тканини. За поширеністю і локалізацією характер їх зберігався, проте вираженість цих патологічних змін була більш значною (найбільш виражені у спонтанно-гіпертензивних щурів, найменш - у щурів лінії Wistar). Так надмірне розростання фіброзної тканини зазначалося не тільки периваскулярно і перибронхіально, але і в самій стінці судин і бронхів. Через склероз стінки бронхів слизова оболонка їх на значному протязі втрачала свою характерну складчастість (Рис 7).



*Рис. 7. Легені спонтанно-гіпертензивного щура на 30 добу після опромінення і введення циклофосфаміду. Збільшення кількості колагенових волокон в стінці бронха, згладжування його слизової оболонки. (Забарвлення пікрофуксином за Ван Гізоном. Збільшення 200).*

Виражений склероз стінки кровоносних судин на рівні мікроциркуляції супроводжується осередковою їх облітерацією. Лімфоїдна тканина на значному протязі втрачає свою структуру і представлена лише скупченнями нечисленних дисоційованих лімфоцитів (Рис 8).



*Рис. 8. Легені спонтанно-гіпертензивного щура на 30 добу після опромінення і введення циклофосфаміду. На тлі пневмосклерозу лімфоїдна тканина представлена дисоційованими нечисленними лімфоцитами. (Забарвлення пікрофуксином за Ван Гізоном. Збільшення 100).*

#### Висновки

1. Опромінення щурів в дозі еквівалентній 40 Гр. на 30 добу викликає зміни в легенях у вигляді склерозу їх фіброзної стромы з вентиляційно-

циркуляторними розладами в альвеолах і реактивною гіперплазією лімфоїдної тканини.

2. Введення циклофосфаміду викликає депресію лімфоїдної тканини легень, а поєднання опромінення із введенням циклофосфаміду взаємно посилює їх патогенний вплив на легені й значно посилює ступінь розвитку склерозу і делімфатизації.

3. Всі патологічні зміни в легенях найбільш виражені у групі спонтанно-гіпертензивних щурів і найменш - у щурів групи Вістар, що доводить роль генетичних факторів у розвитку постхіміопроменевих легневих ускладнень.

Вивчення генетичних передумов розвитку хіміо-променевих пошкоджень може допомогти у виявленні груп ризику та розробці профілактичних заходів у онкологічних хворих.

#### Література

1. Булдагов Л.А. Медицинские последствия радиационных аварий для населения / Л.А. Булдагов // Мед. радиология и радиационная безопасность. – 2002, – №2, – С. 7–17.
2. Воротынцева Н.С. Рентгенопульмонология / Н.С. Воротынцева, С.С. Голев. – Москва: МИА. – 2009. – 280с.
3. Хурані І.Ф. Легеневі ускладнення комбінованого лікування онкологічних хворих/ І.Ф. Хурані // Новоутворення. – 2010. – №6. – С. 20-23.
4. Does granulocyte colony-stimulating factor exacerbate radiation-induced acute lung injury in rats? / G. Miura, H. Awaya, T. Matsumoto et al. // Radiat Med. – 2000. Vol. 18(4). – P. 227-232.
5. Epstein-Barr virus-associated pneumonia in patients with post-transplant lymphoproliferative disease after hematopoietic stem cell transplantation / Q. Liu, Z. Fan, X. Luo et al. // Transpl Infect Dis. – 2010. Vol. 12(4). – P. 284-291.
6. The combined impact of CYP2C19 and CYP2B6 pharmacogenetics on cyclophosphamide bioactivation / N. Helsby, C. Hui, M. Goldthorpe et al. // Br J Clin Pharmacol. – 2010. Vol. 70(6). – P. 844-853.

#### Summary

#### PATHOMORPHOLOGICAL CHANGES IN LUNGS OF RATS AT IONIZING RADIATION AND CYCLOPHOSPHAMIDE INTRODUCTION

I.F. Khurani

Key words: lungs of rats, irradiation, cyclophosphamide.

The study investigates the effect of irradiation and cytostatics on lung tissue of rats of different genetic lines. The study was performed on the white line male rats weighing 200-300 g. The animals were divided into three groups: A - control group, B - rats the lungs of which were irradiated in the total dose of 40 Gy., C - rats injected with intraperitoneal cyclophosphamide at 100 mg / kg twice; D - rats the lungs of which were irradiated and simultaneously injected with cyclophosphamide. Each group contained 10 rats of different genetic lines (Fisher, Wistar, spontaneously hypertensive). The morphological study of the lungs was performed. The histological sections were stained with hematoxylin, eosin and Van Gieson's Stain. Via the light microscopy the condition and composition of lung tissue, the presence and nature of the pathological and reparative changes were assessed. It has been revealed that irradiation leads to the increase of collagen fibers in bronchovesicular stroma; it initiates the development of fibrosis; the administration of cyclophosphamide causes the depletion and degeneration of lymphoid tissue of the lung; the combination of irradiation with the introduction of cytostatics greatly enhances the degree of sclerosis and delymphatization development. Lungs of rats of different genetic groups respond differently to irradiation and introduction of cyclophosphamide, which proves the role of genetic factors in radio- and chemoresistance of lung tissue.

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia

Матеріал надійшов до редакції 05.09.2011

## Інформація для авторів

З метою дотримання міжнародних правил оформлення, авторам рекомендується ознайомитися з “Єдиними Вимогами до Рукописів для Біомедичних Журналів” на [www.icmje.org](http://www.icmje.org).

У якості невід’ємної частини процесу публікації, автори, рецензенти і редактори повинні повідомити про будь-які конфлікти інтересів і надати детальну інформацію, підписавши форму Заяви про Службову Етику ([www.umsa.edu.ua/journal1red.html](http://www.umsa.edu.ua/journal1red.html)) та надіславши її на адресу редакції журналу. Автори рукописів зобов’язані поважати право приватності пацієнта. Перед початком дослідження пацієнт повинен заповнити і розписатися у формі Заяви про Інформовану Згоду ([www.umsa.edu.ua/journal1red.html](http://www.umsa.edu.ua/journal1red.html)). До статті додається акт експертної комісії про відсутність конфіденційної інформації та направлення установи. В направленні засвідчується, що жодна частина рукопису не була опублікована і не прийнята до друку іншими виданнями.

Статті публікуються українською, російською або англійською мовами. Авторський оригінал подається у двох примірниках, що складаються із основного тексту (стаття – 15 сторінок, огляд – 20 сторінок, коротке повідомлення – 7 сторінок); списку літератури (статті – до 20, огляди – до 50, короткі повідомлення – до 15 джерел); таблиць; ілюстрацій (не більше 4); назв рисунків; анотацій українською, російською та англійською мовами (орієнтовно 250 слів), що повинні містити обґрунтування мети, матеріалів та методів, результати дослідження.

На першій сторінці зазначаються: шифр УДК; прізвища авторів, ініціали, наукові ступені та звання; назва статті; установи, де працюють автори, місто; ключові слова – від 5 до 10 слів або словосполучень, що розкривають зміст статті. Назва статті російською, українською та англійською мовами повинна бути стислою і не перевищувати 120 символів. Підзаголовок є прийнятним. Текст статті повинен бути структурований наступним чином: вступ, мета, матеріал і методи, результати та висновок. На останній сторінці тексту власноручні підписи всіх авторів: прізвище, ім’я та по-батькові, поштова адреса, номери телефонів (службовий, домашній), за якими редакція буде контактувати із авторами. Подаючи статтю до редакції, автори тим самим підтверджують оригінальність роботи. Це означає, що авторські права або будь-які інші права власності третіх осіб не порушуються. Підписами автори засвідчують, що жодна частина рукопису не була опублікована і не прийнята до друку іншими виданнями. Текст друкується шрифтом не менше 2,8 мм на білому папері через два інтервали, на аркушах формату A4 (210×297 мм), поля з усіх боків по 20 мм. Крім двох роздрукованих копій, матеріал потрібно надати на компакт-диск, текст статті повинен бути у форматі Microsoft Word. Латинські терміни, іншомовні слова повинні бути надруковані курсивом. Тільки загальноновживані скорочення можуть подаватися без пояснення. Скорочення у назві статті не є прийнятними. Всі величини приводяться в одиницях SI, однак допустимими є й інші загальноновживані позначення та одиниці вимірювання (l, min., h, C, Da, cal). Ілюстрації (рисунки, фотографії) повинні бути пронумеровані. Назви рисунків повинні бути надруковані на окремій сторінці. Малюнки повинні бути виконані з використанням інструментів, доступних у текстових редакторах або в Excel. Фотографії повинні бути високоякісними. Таблиці розміщуються на окремих аркушах, нумеруються послідовно, кожна сторінка супроводжується коротким заголовком. Рисунки є доповненням до тексту статті і не повинні повторювати інформації, поданої у рукописі. На звороті рисунків олівцем ставлять їхні порядкові номери, зазначають прізвище першого автора, скорочену назву статті. Список літератури оформлюється на окремих сторінках без скорочень. Автори подаються за абеткою, спочатку джерела кирилицею, потім латиницею. Посилання у тексті позначаються цифрами у [квадратних] дужках. Порядок оформлення списку літератури: для монографій – Прізвище, ініціали. Назва книги. Місце видання: видавництво, рік видання. Кількість сторінок; для журналів – Прізвище, ініціали. Назва статті. Назва журналу. Том, номер. Рік: сторінки, на яких вміщено статтю.

Усі рукописи журналу рецензовані незалежними експертами. Процедура рецензування включає перевірку статті протягом двох тижнів двома спеціалістами, призначеними редакційною радою. Рукопис із рецензією надсилається автору для внесення коректив перед остаточним поданням статті до редакції журналу.

Після публікації статті автори передають авторські права редакції журналу. Редакція залишає за собою право змінювати і виправляти рукопис, однак внесені корективи не повинні змінювати загального змісту та наукового значення статті.

Залучаючи до дослідження пацієнтів, автори несуть відповідальність за виконання етичних стандартів Гельсінкської декларації 1975 із поправками 2005 року. Рукопис повинен містити наступний пункт: “Ми заявляємо, що під час дослідження права пацієнтів були враховані у відповідності до вимог Гельсінкської конвенції”. При виникненні сумнівів щодо відповідності рукопису до вимог Гельсінкської декларації, автори будуть зобов’язані відзвітуватися про сумнівні аспекти дослідження і обґрунтувати підстави свого підходу.

Якщо дослідження виконується без залучення лабораторних тварин, рукопис повинен містити наступний пункт: “Ми заявляємо, що ми не проводимо досліджень на тваринах”. Дослідження, які проводяться на тваринах, повинні відбуватися у відповідності із встановленими інституціональними нормами використання лабораторних тварин. Науковці повинні керуватися принципами гуманного ставлення до тварин, що використовуються в дослідках. Необхідно подати наступну інформацію: вид тварин, генетичний статус: лінія (згідно правил стандартного позначення ліній лабораторних тварин); категорія лабораторних тварин або їх мікробіологічний статус; маса та вік тварин на початку експерименту; карантин або тривалість періоду акліматизації під час перевезення тварин на великі відстані; утримання тварин під час експерименту (параметри мікроклімату, температура, вологість, об’єм повітря, світловий режим, тип клітки, тип підстилки). Автори повинні підтвердити відповідність нормативам утримання та годування тварин (Європейська конвенція по захисту хребтових тварин, що використовуються з експериментальною або іншою метою. – Страсбург, 1986), наявність сертифікату якості, а також повідомити джерело набутих тварин. Необхідно описати всі процедури, які виконуються на тварині, дози препаратів, що вводилися, хірургічні втручання та інші дії, а також відмітити використання при цьому методів анестезії (див. Інформацію про Права Людини і Тварини – [www.umsa.edu.ua/journal1red.html](http://www.umsa.edu.ua/journal1red.html)).

Ці правила поширюються на всі види рукописів, у тому числі статті, короткі доповіді, коментарі до клінічних випробувань. Рукописи, які не відповідають цим вимогам, будуть повернені авторам для корекції.



## Information for authors

In order to comply with the international regulations, the authors are strongly encouraged to consult the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" at [www.icmje.org](http://www.icmje.org).

As an integral part of the publication process, the authors, reviewers and editors are required to confirm whether they have any conflicts of interest to declare, and to provide details of these in the following Conflict of Interest Statement Form ([www.umsa.edu.ua/journal1red.html](http://www.umsa.edu.ua/journal1red.html)). The authors of the articles will respect the patients' right to privacy. Upon the familiarization with the abovementioned details, the patient must complete the Standard Statement of Informed Consent Form ([www.umsa.edu.ua/journal1red.html](http://www.umsa.edu.ua/journal1red.html)). The lack of confidential data must be certified by the act of expert committee attached to the article. The referral from the corresponding establishment with the statement that neither part of the suggested research has been published or accepted for publication in other journals must be sent with it as well.

Articles in Ukrainian, Russian or English are accepted for publication in *The Medical and Ecological Problems*. The article is submitted to journal in two copies. The article comprises the text of the research (15 pages for articles, 20 pages for reviews, 7 pages for brief reports); the list of cited literature (20 positions at most for articles; 50 positions at most for reviews; 15 positions at most for brief reports); tables, figures (no more than 4); legends and captions; summaries in Ukrainian, Russian and English (approximately 250 words) providing the arguments in support of the aim of the research, explanation of materials and methods, the results and conclusions.

The first page contains UDC code, author's record (name, initials, scholar degrees, title, the title of the article, institution, city) and keywords – from 5 to 10 words or phrases revealing the content of the article. Title of the paper in Russian, Ukrainian and English should be concise, it must not exceed 120 characters. A subtitle is acceptable. The text of original papers must be divided into paragraphs, including introduction, the aim of the research, materials and methods, results and conclusions. The last page must be manually signed by author(s) of the article, featuring first name, last name and patronymic, address, telephone numbers (office, home) for Editorial office to keep contact with. By submitting a paper to the editor, authors thereby confirm the original form of the articles, which means that the copyright or any other property rights of the third parties are not violated. The author(s) sign the article thereby certifying that neither part of the suggested research has been published or accepted for publication in other journals. The text of the manuscript must be in printing type no less than 2,8 mm, double-spaced, on A4-size sheets (210×297 mm); margins from each side – 20 mm. Along with 2 printed copies, the manuscript is provided in Microsoft Word format on electronic media. Latin notions and foreign words must be typed in italics. Only common abbreviations may be left unexplained. No abbreviations are acceptable in the title. All values are set in SI units; however, other generally used abbreviations and units (l, min., h, C, Da, cal) are also accepted. Figures (drawings, photographs) must be numbered. Figure captions are to be printed on a separate page. Drawings should be prepared using tools available in Word processors or in Excel. Photographs must be of high quality. Tables should be on separate sheets, numbered consecutively and headed by a concise title. Figures are adjuncts to the text and should not repeat material presented therein. On the reverse side of the figures it is necessary to write with a pencil their sequence numbers, name of the first author and the short title of the article. The list of cited literature is provided on a separate page without abbreviations. The authors are stated in alphabetical order, at first the sources in Cyrillic alphabet, then in Roman alphabet. The references in the text are indicated in [square] brackets. The cited works are to be compiled in the following way: for monographies – Name, initials. Book name. Place of publication. Publishing house, year. Total number of pages; for journals – Name, initials. Article name. Abbreviated name of journal. Volume, number: pages containing the article.

The original papers are peer-reviewed. Usually editorial staff chooses two readers who review papers during two weeks. The manuscript with review is sent to authors and after being corrected is delivered to editorial office for final acceptance.

Upon publication of the paper, the authors transfer the copyright to the Editorial office of the journal. The Editorial office reserves the right to alter and correct the manuscript considered for publication in the way that will not change its overall content and value.

When reporting experiments on human subjects, authors should indicate whether the procedures were performed in accordance with the ethical standards of Helsinki Declaration of 1975 as revised in 2005. Therefore the manuscript must include the following clause: "We declare that during research the rights of patients were taken into consideration according to Helsinki Convention". If doubts for that matter arise, the authors must account for the doubtful aspects of the study and explain the reasons for their approach.

If the research does not presuppose experiments on laboratory animals, the article must include the following statement: "We declare that we do not perform research on animals". When reporting experiments on animals, authors should indicate whether the institutional and national guides for care and use of laboratory animals were respected. The authors must follow the principles of humane attitude to animals used in experiments. They must submit the following information: type of animals, genetic status: the line (according to standard rules of defining the lines of laboratory animals); the category of laboratory animals or their microbiological status; weight and age of animals at the beginning of the experiment; quarantine or acclimatization period during transportation over long distances; maintenance conditions during the experiment (microclimate parameters, temperature, humidity, air volume, light conditions, cage type, type of bedding material). The authors must prove the compliance with normative standards on animals maintenance and foddering (European Convention for the Protection of vertebral animals used in experiments or other purposes. – Strasbourg, 1986) and provide the information as to the acquisition source of animals, as well as the quality certificate. It is necessary to describe all procedures performed on animals, introduced doses of medications, surgical interventions and other actions, the use of anesthesia methods (See Statement of Human and Animal Rights – [www.umsa.edu.ua/journal1red.html](http://www.umsa.edu.ua/journal1red.html)).

The abovementioned requirements must apply to all original papers, including original research, brief reports, case reports and also for comments on clinical trials. Manuscripts that do not meet these requirements will be returned to authors for correction.