

Вищий державний навчальний заклад України
«Українська медична стоматологічна академія»
Українська Академія наук національного прогресу

Проблеми екології та медицини

Том 16 №3-4 2012

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Заснований в 1997 році

Виходить 1 раз на 2 місяці

Зміст

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

МЕТФОРМИН И ПИОГЛИТАЗОН КАК СРЕДСТВА БОРЬБЫ С СИСТЕМНЫМ ВОСПАЛЕНИЕМ НИЗКОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ

Лавренко А.В., Винник Н. И., Расин С. М., Расин М.С., Кайдашев И.П.3

АСОЦІАЦІЯ ПОЛІМОРФІЗМУ 896A/G ГЕНУ TLR4 З ПЕРЕБІГОМ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ У ДІТЕЙ ЗІ СХИЛЬНІСТЮ ДО ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ

Левченко Л.Ю., Ізмайлова О.В., Шликова О.А., Кайдашев І.П.9

КОГНІТИВНИЙ ПРОФІЛЬ ПАЦІЄНТІВ ІЗ РОЗСІЯНИМ СКЛЕРОЗОМ

Литвиненко Н.В., Пінчук В.А, Силенко Г.Я., Блажівська Ю.В., Бордюг Ю.О.13

РОЛЬ ЕЕГ ТА ЕЕГ-ВІДЕОМОНІТОРИНГУ В ДІАГНОСТИЦІ ТА ДИФЕРЕНЦІАЛЬНІЙ ДІАГНОСТИЦІ ТИКОЗНИХ ГІПЕРКІНЕЗІВ У ДІТЕЙ

Танцура Л.М., Пилипець О.Ю., Сало С.В., Трембовецька О.В.16

ДИНАМІКА ДЕЯКИХ МАРКЕРІВ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ ПРИ РІЗНИХ ВАРІАНТАХ РЕМОДЕЛЮВАННЯ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ЖІНОК В КЛІМАКТЕРИЧНОМУ ПЕРІОДІ

Фролова Л. О., Фролов * О. К., Фуштей І.М.20

ЕКОЛОГІЧНА МЕДИЦИНА

ГІГІЄНИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ШЛЯХІВ ВИРІШЕННЯ ЕКОЛОГІЧНИХ ПРОБЛЕМ ОБУМОВЛЕНИХ ВИРОБНИЦТВОМ СОНЯШНИКА В УКРАЇНІ

Гулай Т.О.23

ГІГІЄНИЧНА ОЦІНКА БЕЗПЕЧНОСТІ СІЛЬСЬКОГОСПОДАРСЬКОЇ ПРОДУКЦІЇ, ВИРОЩЕНОЇ З ЗАСТОСУВАННЯМ ІНСЕКТИЦИДУ ЛЯМБДА-ЦИГАЛОТРИНУ

Пельо І.М.27

ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ МЕТИЛТРЕТБУТИЛОВОГО ЕФІРУ НА ОРГАНІЗМ ЛЮДИНИ ТА ШЛЯХИ ПРОФІЛАКТИКИ ПРОФЕСІЙНИХ ОТРУЄНЬ ЦІЄЮ РЕЧОВИНОЮ

Яворовський О.П., Паустовський Ю.О., Ткачишин В.С., Володій М.О.34

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

ГРИЖОНОСІЙСТВО - ЦЕ НАСЛІДОК ВІКОВИХ ДЕГЕНЕРАТИВНО-ИНВОЛЮЦІЙНИХ ПРОЦЕСІВ В СПОЛУЧНІЙ ТКАНИНІ ЧИ ГЕНЕТИЧНОГО ПОЛІМОРФІЗМУ ЕЛАСТИЧНИХ МІКРОФІБРИЛ?

Воровський О.О., Сегеда Т.П.37

ПОРУШЕННЯ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО ГОМЕОСТАЗУ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ЩУРІВ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЯ ЗА УМОВ НАДМІРНОГО НАДХОДЖЕННЯ СОЛЕЙ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ

Куцевляк В.Ф.*, Лахтін Ю.В.*, Макаренко О.А. **.41

СТРУКТУРНО-МЕТАБОЛІЧНІ ПЕРЕТВОРЕННЯ НА ЕТАПАХ ПОСТНАТАЛЬНОГО ОНТОГЕНЕЗУ

Попадинець О.Г.44

МОРФОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

НО-ЗАЛЕЖНІ ЗМІНИ ОКИСНЮВАЛЬНОГО МЕТАБОЛІЗМУ У ТКАНИНАХ ЯСЕН БІЛИХ ЩУРІВ ЗА УМОВ ХРОНІЧНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ НІТРАТОМ НАТРІЮ

Фартушна А.М., Костенко В.О.48

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ПОРІВНЯЛЬНА ІМУНОГІСТОХІМІЧНА ОЦІНКА ВАСКУЛЯРИЗАЦІЇ ІНТАКТНОЇ ШКІРИ ТА ПАТОЛОГІЧНИХ РУБЦІВ ГОЛОВИ ТА ШИЇ

Аветіков Д.С.52

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

ОСОБЛИВОСТІ ПЕПТИДЕРГІЧНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ІМУНОКОМПЕТЕНТНИХ КЛІТИН

Весніна Л.Е.55

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ІМУНОПАТОГЕНЕЗУ АЛЕРГОДЕРМАТОЗІВ У ДІТЕЙ

Іщейкін К.Є.63

ТЕЗИ

ВИКОРИСТАННЯ КОМП'ЮТЕРНОГО ТЕСТУВАННЯ ПРИ ВІДПРАЦЮВАННІ СТУДЕНТАМИ ЛЕКЦІЙ ТА ПРАКТИЧНИХ ЗАНЯТЬ З МЕДИЧНОЇ БІОЛОГІЇ

**Дубінін С.І., Ваценко А.В., Пілюгін В.О., Улановська Н.А. Рябушко О.Б.,
Передерій Н.О., Овчаренко О.В.68**

ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ГЛУТАТИОНОВОЇ ЛАНКИ АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ЩУРІВ З ГОСТРИМ ОТРУСННЯМ ПАРАЦЕТАМОЛОМ

Погорецька Х.В.68

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

© Лавренко А.В., Винник Н. И., Расин С. М., Расин М.С., Кайдашев И.П.
УДК 616-008.9+616-008.6

МЕТФОРМИН И ПИОГЛИТАЗОН КАК СРЕДСТВА БОРЬБЫ С СИСТЕМНЫМ ВОСПАЛЕНИЕМ НИЗКОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ

Лавренко А.В., Винник Н. И., Расин С. М., Расин М.С., Кайдашев И.П.

ВДНЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава

У трьох власних клінічних дослідженнях показано значне зниження рівня цитокінів запалення при включенні метформіну і піоглітазону в комплексну терапію ІХС у осіб метаболічним синдромом. У жінок похилого віку це мало місце як за наявності абдомінального ожиріння, так і без нього, що свідчить про визначальну роль системного запалення і інсулінорезистентності в патогенезі метаболічного синдрому. Розглядаються дані літератури, що стосуються молекулярних механізмів дії метформіну і піоглітазону і ролі ядерних чинників транскрипції: NFκB і PPAR.

Ключові слова: метформін, піоглітазон, метаболічний синдром

Метаболический синдром (МС), по современным данным, является одной из основных причин развития сердечно-сосудистых (ССЗ) и онкологических заболеваний [20]. При этом нельзя рассматривать МС лишь как комплекс факторов риска ССЗ. Следует признать, что это нарушение метаболизма, ведущее к ускоренному развитию хронической патологии человека, этиологически связано с различными стрессорами и реакцией на них иммунной системы в форме хронического вялотекущего системного воспаления (ХСВ) [6]. ХСВ, в свою очередь, индуцирует инсулинорезистентность (ИР), являющуюся патогенетической сущностью МС [5]. Патологические процессы при МС: эндотелиальная дисфункция, артериальная гипертензия, гиперлипидемия атерогенного типа и ускоренная пролиферация являются следствием ИР, пути их развития от ИР изучены [18]. Абдоминальное ожирение (АО), которому многие исследователи приписывают абсолютную роль в развитии МС, на самом деле, является лишь наиболее частым, но отнюдь не единственным, этиологическим фактором «метаболическим стрессом» или, как его еще называют, «стрессом эндоплазматического ретикулаума» [19].

В действительности, АО является удобным маркером для массовых профилактических мероприятий. АО, как и другие стрессоры, индуцирует ХСВ. Последнее является мостом, соединяющим внешние и внутренние стрессоры с ИР и дальнейшими путями развития ССЗ и онкологических заболеваний [24].

Изучение молекулярных механизмов развития ХСВ привело к пониманию их связи с провоспалительными ядерными транскрипционными факторами (ЯТФ), прежде всего NFκB [3], и противовоспалительной активностью других ЯТФ – рецепторов, активи-

рующих пролиферацию пероксисом - гамма (PPARγ) [6].

Укоренившееся представление о МС как «кластере факторов риска атеросклероза» [9], серьезно тормозит развитие патогенетической терапии как самого МС, так и заболеваний, тесно ассоциированных с ним, в первую очередь, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний.

Изложенные выше новые представления о патогенезе МС являются основанием для изучения влияния метформина, связанного с торможением NFκB [3] и пиоглитазона – агониста ЯТФ PPARγ [6].

Цель настоящей работы: анализ собственных и литературных данных об особенностях и механизмах влияния метформина и пиоглитазона на показатели системного воспаления у лиц с МС и ишемической болезнью сердца.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ влияния пиоглитазона и метформина на показатели системного воспаления у 107 больных обоего пола (69 мужчин и 38 женщин) в возрасте 58 ± 5.0 лет с МС и ИБС. В этой возрастной группе 17 мужчин и 38 женщин получали пиоглитазон: (группа 1 ПГ [2]), 52 мужчины получали метформин (группа 3 МФ [4]). 53 женщины престарелого возраста (83 ± 1 года) с явлениями ИР (группа 2 ПГ), из которых 27 страдали АО (группа АО), а 26 не имели АО (группа НАО) (группа 2 ПГ [8]) получали пиоглитазон (ПГ). Исследование проводилось на базе кафедры внутренней медицины №3 и Научно-исследовательского института генетических и иммунологических основ развития патологии и фармакогенетики Высшего государственного учебного заведения Украины «Украинская медицинская стоматологи-

ческая академия» (ВГУЗУ «УМСА»). Исследования женщин престарелого возраста проведено на базе гериатрического пансионата г. Полтавы [8].

ИБС диагностирована по критериям ВОЗ и была представлена больными, перенесшими инфаркт миокарда или страдающими стенокардией напряжения 1-3 функционального класса. АО - по известным антропометрическим показателям [2, 4]. Наличие ИР являлось главным критерием включения в исследование, которое проводилось по всем правилам «good clinical practice» после получения информированного согласия пациентов. У всех пациентов отмечалась артериальная гипертензия (гипертоническая болезнь 2-3 стадия), средней тяжести (АД 140/90 -180/100).

Всем больным среднего возраста назначали стандартный комплекс медикаментозной терапии: изосорбид динитрат 20 мг 2 раза в сутки, ацетилсалициловая кислота 75 мг 1 раз в сутки на ночь, амлодипин 2,5-10 мг 1 раз в сутки, бисопролол 2,5-5 мг 1 раз в сутки, аторвастатин 10 мг 1 раз в сутки утром. Также все больные получали стандартную диету № 10 по Певзнеру. Больные старческого возраста - каптотрил 25-50 мг в сутки.

Такое лечение больные получали не менее месяца для установления стабилизации показателей, после чего в комплексную терапию 26 рандомизированных «молодых» больных 1 ПГ группы и 53 женщин престарелого возраста был включен агонист ЯТФ PPAR γ - пиоглитазон в дозе 30 мг 1 раз в сутки (Пиоглар, Ранбакси, Индия), в группе 3 МФ все больные после первичного обследования получали метформин - Сиофор, фирмы Berlin-Chemie Metarini, в дозе 500 мг 2 раза в сутки.

В группе 1 ПГ показатели ХСВ и ИР изучались через 3 месяца приема ПГ, в группе 3 МФ – через 1 месяц приема МФ. У женщин престарелого возраста (группа 2 ПГ) – через 16-17 недель.

Концентрацию С-пептида и уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) в сыворотке крови натошак определяли иммуноферментными методами с помощью тест-систем фирмы DRG, США. Для оценки степени ИР в 1ПГ группе использовали малую модель гомеостаза (Homeostasis Model Assessment – HOMA) с определением показателя HOMA-IR, разработанную D. Matthews и соавт. [34]: инсулин натошак (мкОд/мл) \times глюкоза натошак (ммоль/л)/22,5].

В группе 2 ПГ и 3 МФ для той же цели использовали введенный нами в практику индекс инсулинорезистентности (ИИР) [7], являющийся произведением уровня С-пептида (нг/мл) на содержание гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) / 9.1. или уровень

глюкозы натошак $\times 10^{-1}$. Чем выше индекс НОМА или ИИР, тем ниже является чувствительность к инсулину и, соответственно, выше ИР.

Изучения воспалительного ответа проводили путем определения следующих биомаркеров в группе 1 ПГ: церулоплазмину, высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ), фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α). Концентрацию церулоплазмину в сыворотке крови (мг/л) определяли методом колориметрии [1]. Высокочувствительный С-реактивный белок - с помощью тест-системы CRP ELISA (DRG, США). В группе 3 МФ для этой цели определяли концентрацию ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α иммуноферментным методом с помощью тест-системы (ЗАО «Вектор-Бест», Россия). В группе 2 ПГ – СРБ методом латекс-агглютинации и фибриногена крови весовым методом. [8]. Статистический анализ проводили с помощью программы Excel с использованием критерия Стьюдента, χ^2 и коэффициента корреляции Пирсона (r).

Результаты и их обсуждение

Группы 1 ПГ была рандомизирована на две подгруппы полностью идентичные по антропометрическим и клиническим данным, одна из которых не получала ПГ и служила контролем (группа сравнения) [2]. Результаты изучения в этих группах влияния ПГ и МФ на показатели системного воспаления приведены в таблице 1 и 2.

Сравнение показателей воспаления к началу терапии показало, что между группами наблюдения были расхождения по уровням церулоплазмину ($p < 0,05$) и С-реактивного белка ($p < 0,05$); в группе пациентов, которые в дальнейшем получали пиоглитазон, эти показатели были выше. Уровень фактора некроза опухоли- α достоверно не отличался (табл.1).

В группе сравнения в течение исследования уровень церулоплазмину имел тенденцию к росту ($p < 0,05$). фактор некроза опухолей- α достоверно не изменились, а уровень вчСРБ снизился с 5.51 ± 3.97 до 1.83 ± 2.60 мг/л ($p < 0,001$). В группе же наблюдения, невзирая на большие показатели всех биомаркеров воспаления в начале терапии, под действием лечения с включением пиоглитазона отмечено достоверное снижение уровня системного воспаления по всем показателям: уменьшились уровень церулоплазмину (в 1,24 раза, $p < 0,001$), уровень С-реактивного белка (в 2,75 раза, $p < 0,001$) и уровень фактора некроза опухолей- α (в 2,23 раза, $p < 0,01$)

Таблица 1
Влияние пиоглитазона на показатели системного воспаления у лиц с МС и ИБС [2]

Показатель, единицы измерения	Группа сравнения (n=27)		Группа наблюдения (n=28)	
	До лечения	После 3 мес. лечения	До лечения	После 3 мес. лечения
Церулоплазмин мг/л	390 \pm 88	415 \pm 96*	438 \pm 92	352 \pm 74***
вчСРБ, мг/л	5.5 \pm 4.0	1.8 \pm 2.6**	7.6 \pm 3.16	1,9 \pm 2.5***
ФНО α , пг/мл	4.2 \pm 6.3	3.0 \pm 1.3	4.2 \pm 3.91	1,9 \pm 1.33***

Примечания. Здесь и ниже: * - различия с показателем «до лечения» статистически значимы, $p < 0,05$,
то же - $p < 0, 01$, * то же - $p < 0,001$.

Сравнение показателей воспаления после завершения терапии показало, что достоверная разница между группами наблюдения наблюдалась в уровнях церулоплазмينا ($p < 0,01$) и фактора некроза опухоли- α ($p < 0,01$): в группе пациентов, которые получали пиоглитазон, эти показатели стали ниже.

Полученные данные говорят о том, что изменение образа жизни участников исследования и комплексная терапия ИБС, которую получали больные, значительно снижает уровень системного воспаления. Однако и на этом фоне отчетливо проявляется дополнительный эффект пиоглитазона.

Таблица 2
Влияние метформина на содержание некоторых цитокинов воспаления (пг/мл) в крови у больных МС ($n = 52$) [4]

Показатель/ группа	ИЛ 1	ИЛ 6	ИЛ 8	ФНО - а
Референтные значения	0-11	0-10	0-10	0-6
С СД2				
До лечения	14,7 \pm 1,29	29,1 \pm 3,35	25,9 \pm 3,2	17,0 \pm 2,69
После лечения	-8,47 \pm 1,61**	-19,9 \pm 4,86*	-10,69 \pm 6,22	-13,9 \pm 2,59*
Без СД 2				
До лечения	15,0 \pm 1,53	20,0 \pm 3,48	26,5 \pm 2,9	13,3 \pm 3,6
После лечения	-6,35 \pm 2,39*	-10,6 \pm 4,14*	-6,92 \pm 9,47	-0,075 \pm 5,21*

Данные таблицы 2 свидетельствуют о резком снижении уровня всех цитокинов воспаления (ИЛ-8 не достоверно) после одомесечного приема метформина на фоне терапии ИБС. Так, у больных СД2 уровень ИЛ-1 снизился на 51%, ИЛ-6 – на 53%, ИЛ-8 – на 35% (не достоверно), ФНО-а – на 43%. У больных МС без СД2 также значительно снизились эти показатели в пределах 30-40% кроме уровня ФНО-а, который в этой группе не изменился. Эти данные указывают на мощное противовоспалительное действие

метформина как у лиц с СД2, так и у больных МС без СД2.

Лечение пиоглитазоном в дозе 30 мг в сутки в течение 16-17 недель приводит к снижению показателей системного воспаления у женщин престарелого возраста как при наличии АО, так и без него (табл. 3) Полученные данные свидетельствуют о том, что СВ. может быть ассоциировано с АО, но может быть и независимым фактором МС [8] .

Таблица 3
Показатели воспалительного процесса у женщин старческого возраста до и после лечения пиоглитазоном [8]

Показатель/ группа	n		СРБ, мг/л	Фибриноген, г/л
Референтные значения			< 3,0	2,1 \pm 0,23 г/л (n=42) [] .
Группа АО 83 \pm 1,0 лет	27	До лечения	6,2 \pm 0,81	3,8 \pm 0,21
		После лечения	2,9 \pm 0,61*	1,5 \pm 0,32*
Группа НАО 83 \pm 1,3 лет	26	До лечения	5,9 \pm 1,2	3,6 \pm 0,12
		После лечения	1,46 \pm 0,31*	1,5 \pm 0,22*

Примечания: * результат статистически значим при $p < 0,05$

Обсуждение результатов и анализ данных литературы

Приведенные выше данные свидетельствуют о высокой противовоспалительной активности как метформина, так и пиоглитазона.

Примечательно, что уже соблюдение больными рекомендаций по нормализации образа жизни и комплексная терапия ИБС с включением статинов приводит к значительному снижению маркеров ХСВ, однако, и на этом фоне пиоглитазон оказывает дополнительный противовоспалительный эффект (табл. 1). Подобный эффект ПГ отмечен во многих работах, проведенных в последние годы [22].

Все авторы приведенных работ, как и мы, ранее [8], считают противовоспалительный эффект ПГ связанным с его активирующим влиянием на ЯТФ PPAR γ .

Для понимания роли пиоглитазона в коррекции МС необходимо остановиться на молекулярных механизмах его действия.

Пиоглитазон с высокой афинностью связывается с рецепторами PPAR γ 1 и PPAR γ 2. Пиоглитазон также связывается из PPAR δ (двойной агонист PPAR γ –

PPAR δ), однако в отличие от розиглитазона является более мощным активатором PPAR δ [7].

Пиоглитазон влияет на ряд генов, которые улучшают чувствительность к инсулину. Установлено, что пиоглитазон стимулирует повышение уровня экспрессии GLUT-1, 4, активирует глюкокиназу, сигнальные пути инсулинового рецептора /чувствительность к инсулину (стимулирует фосфорилирование тирозина инсулинового рецептора IRS-1 и IRS-2), подавляет активность сигнальных путей рецепторов инсулина и NF- κ B через митоген активированные протеинкиназы (MAPK, PEPCK) и стимулирует пострецепторный эффект и чувствительность к инсулину (подавляет ФНО-а, резистин, повышает адипонектин), подавляет продукцию глюкозы печенью и глюконеогенез, ремоделирует жировую ткань в качестве эффективного стимулятора дифференцирования адипоцитов [33].

Показано, что тиазолидиноны снижают концентрацию СРБ как у больных с СД2, так и без СД2, в том числе, при ожирении и АГ. Розиглитазон существенно снижает СРБ после 6-26 недель лечения по сравнению с исходным уровнем (40-44), плацебо [12, 23], или отсутствием терапии.

В ряде исследований это снижение СРБ наблюдалось на фоне лечения метформином [26] или статинами [12], что свидетельствует о дополнительном эффекте. Хотя в ряде исследований имелась корреляция между снижением уровня СРБ и инсулинорезистентности, в двух исследованиях с розиглитазоном такой корреляции не наблюдалось [23]. Предполагают, что эти события могут быть независимыми [26]. Пиоглитазон также снижает содержание СРБ у больных с СД2 [32]. В сравнительном изучении глимегирида и пиоглитазона после 3х-месячного лечения оба препарата снижали гемоглобин А1С и уровень ХЛПНП и увеличивали концентрацию адипонектина, но только РГ снижал СРБ [29]. Пиоглитазон, в отличие от розиглитазона [25], эффективен в отношении снижения риска СС смерти и ИМ (54). Макрофаги жировой ткани вносят существенный вклад в продукцию ИЛ-6, являющегося индуктором СРБ. ТЗД подавляют продукцию провоспалительных цитокинов в макрофагах [15, 10 31].

На субклеточном уровне ТЗД ингибируют ядерный транскрипционный фактор NFkB [3, 22, 27].

Метформин является основным инсулинсенситайзером назначаемым больным с ИР/МС/СД2. Основным местом действия МФ считается печень, где он тормозит глюконеогенез, стимулирует окисление жирных кислот, что приводит к снижению уровня триглицеридов в печени и крови и позволяет применять его для профилактики стеатогепатоза. Однако метформин оказывает существенное влияние на углеводный и липидный обмен в скелетных мышцах, эндотелии сосудов – увеличивает продукцию NO – вазодилатацию.

Метформин, по данным [13,14,15], снижает уровень системного воспаления, особенно в сочетании со статинами [12]. Хотя подобный эффект наблюдается не всегда [13]. Причинами подобных расхождений может являться контингент исследуемых. По мнению И.П. Кайдашева [3], противовоспалительный эффект метформина проявляется только у лиц, у которых имеется ИР. Поэтому в тех исследованиях, где отбор больных базировался на критериях МС, не включающих этот показатель, возможны отрицательные результаты. Это еще раз подчеркивает необходимость пересмотрения отношения к МС, как к комплексу независимых факторов риска атеросклероза.

В настоящее время такими путями считается модификация образа жизни: прежде всего диета типа «Средиземноморской», повышение физической активности, отказ от вредных привычек (табака и больших количеств алкоголя) и избытка поваренной соли в питании. Известно, что таким путем можно добиться значительного снижения степени риска ССЗ. Но это удастся далеко не всем нуждающимся в силу различных причин общественного и личного характера. С этих позиций внедрение медикаментозной терапии на ранних стадиях развития МС, диагностированных по повышению уровня цитокинов воспаления, представляется целесообразным.

Полученные нами данные о драматическом снижении уровня цитокинов воспаления при кратковременной терапии метформином совпадают с данными других исследователей, изучавших влияние этого препарата [13, 14, 15]. Молекулярный механизм действия метформина не полностью выяснен. Считается, что он блокирует неогликогенез в печени []. Нельзя не учитывать его влияние на процессы систе-

много воспаления. И.П. Кайдашевым выдвинута гипотеза о торможении метформином сигнальных путей ЯТФ NFkB [3]

В литературе накоплено большое количество проспективных наблюдений, указывающих на положительный эффект метформина, пиоглитазона, статинов, фибратов, ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II 1 типа у больных МС при наличии признаков системного воспаления, как при явлениях АО, так и без него.

Заключение и перспективы дальнейших исследований

Представляется вероятным, что общим механизмом действия всех указанных препаратов, несмотря на их принадлежность к группам с различным механизмом действия является их влияние на подавление хронического системного вялотекущего воспаления с низкой активностью, являющегося основой развития всей хронической патологии человека. С этой точки зрения целесообразно ввести определение маркеров воспаления и ИР в панель необходимых исследований для установления степени риска подверженности современного человека развитию наиболее массовых заболеваний, таких как ССЗ, СД2, ХОЗЛ, опухолевые заболевания и другие.

В настоящее время среди эндокринологов и терапевтов превалирует представление о том, что ИР, являющаяся патогенетической основой МС, связана преимущественно с наличием АО [11]. Предполагается, что гипертрофированная метаболически активная жировая ткань продуцирует провоспалительные цитокины и ангиотензиноген, что обуславливает блокаду внутриклеточных сигнальных путей инсулина с развитием ИР, активацию системы ренин-ангиотензин с развитием артериальной гипертензии, эндотелиальную дисфункцию, гиперлипидемию и воспалительное поражение стенки артерий с развитием атеросклероза [20].

Данная работа была направлена на выяснение вопроса о том, является ли АО единственной причиной СВ. Если бы в генезе ИР и СВ участвовала только жировая ткань, то вряд ли можно было бы объяснить полученные в данном исследовании различия в уровне ИР и СВ у лиц с СД2 и МС без СД2 при одинаковой степени АО, а также наличие ИР у женщин престарелого возраста без явлений АО. Об этом же говорят результаты корреляционного анализа, указывающие на корреляцию СВ не с ИМТ, а с ИР.

По-видимому, в научных исследованиях МС (в отличие от массовых профилактических) следует перенести акцент с АО на изучение молекулярных механизмов активации иммунной системы, предполагая этиологическую в отношении ИР роль хронического системного воспалительного процесса. Признание ХСВ этиологическим фактором ИР, будь ХСВ приобретенным или генетически детерминированным, позволяет, на наш взгляд, окончательно закрепить за МС статус нозологической формы, а не синдрома (совокупности только патогенетически связанных симптомов, не имеющих общей этиологии) и, тем более, не «совокупности отдельных, ничем не связанных, факторов риска ССЗ». В свою очередь, изучение внешних, генетических и молекулярных факторов СВ и ИР позволит открыть новые пути профилактики и лечения хронической патологии человека.

Література

- Беркало Л.В. Методы клинических и экспериментальных исследований в медицине / Л.В. Беркало, О.В. Бобович, Н.О. Боброва и др. // Под редакцией Кайдашева И.П. – Полтава: Полимет, 2003. – 320 с.
- Винник Н.И. Эффективность применения пиоглитазона в комплексной терапии больных ишемической болезнью сердца на фоне метаболического синдрома / Винник Н.И., Куценко Л.А., Куценко Н.Л., Солохина И.Л., Микитюк М.В., Мамонтова Т.В., Кайдашев И.П. // Лікарська справа. – Київ «Здоров'я», 2011. – № 3-4. – С.67-73.
- Кайдашев И.П. NF-κB-сигнализация как основа развития системного воспаления, инсулинорезистентности, липотоксичности, сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза / И.П. Кайдашев, // Международный эндокринологический журнал.-2011.-№3(35).- С.
- Лавренко А.В. Гликозилированный гемоглобин и С-пептид у больных метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа, страдающих ишемической болезнью сердца / Лавренко А.В. // Актуальні проблеми сучасної медицини, Вісник Української медичної стоматологічної академії.- том 10.- випуск 3(31).- С.199-203.
- Расин А.М. Значение полиморфизма гена PPARγ в противовоспалительной активности аторвастатина и розиглитазона / Расин А.М., Кайдашев И.П., Расин М.С. // Иммунология і алергологія.-2007. - №2.- С.16-18.
- Расин А.М. Пероксисом пролифератор-активирующие рецепторы и их роль в системном воспалении, атерогенезе, артериальной гипертензии и хроническом obstructивном заболевании легких (обзор литературы) / Расин А.М., Кайдашев И.П., Расин М.С. // Український терапевтичний журнал.-2006.-№2.-С.100-108.
- Расин С.М. Спосіб контрольованого лікування хворих Альцгеймера 1 типу піоглітазоном у осіб з інсулінорезистентністю. Патент на корисну модель № 47974 від 25.02.2010.
- Расин С.М. Агонист гамма-рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом, - пиоглитазон как перспективное средство лечения сенильной деменции / Расин С.М. // Проблемы старения и долголетия.- 2010.- т.19.- №2.-142-151ю
- Alberti K. Zimmet P. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complication. Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation // Diabetes med.-1998.-Vol.15.-№ 4.- P. 9-15.
- Alleva DG, Johnson EB, Lio FM, Boehme SA, Conlon PJ, Crowe PD. Regulation of murine macrophage proinflammatory and anti-inflammatory cytokines by ligands for peroxisome proliferator-activated receptor-gamma: counter-regulatory activity by IFN-gamma. J Leukoc Biol. 2002;71(4):677-685.
- Balkau B. Comment on the provisional report on the provisional report from WHO consultation. European group for the study of insulin resistance (EGIR) /B. Balkau, M. A. Charles // Diabetic Medicine.-1999.- vol. 16.- P. 442-443.
- Brunzell J.D. Rosiglitazone reduces novel biomarkers of cardiovascular disease in subjects with type 2 diabetes mellitus already on statin therapy /Brunzell J.D., Marcovina S, Yu D, et al. // Am Coll Cardiol.- 2004.-v.-43(5)(suppl 2).-P. 504A.
- Caballero A.E. The differential effects of metformin on markers of endothelial activation and inflammation in subjects with impaired glucose tolerance: a placebo-controlled, randomized clinical trial /Caballero AE, Delgado A, Aguilar-Salinas CA, et al. // J Clin Endocrinol Metab.- 2004.-v. 89(8).- P. 3943-3948.
- Carter AM. Metformin reduces C-reactive protein but not complement factor C3 in overweight patients with Type 2 diabetes mellitus /Carter AM, Bennett CE, Bostock JA, Grant PJ. // Diabet Med.- 2005.- v. 22(9).- P.1282-1284.
- Chawla A. PPARγ dependent and independent effects on macrophage gene expression in lipid metabolism and inflammation/ Chawla A, Barak Y, Nagy L, Liao D, Tontonoz P, Evans RM. // Nat Med.-2001.-v.7(1).-P.-48-52.
- Chu N.V. Differential effects of metformin and troglitazone on cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes/Chu NV, Kong AP, Kim DD, et al. // Diabetes Care.- 2002.-v. 25(5).-P. 47].
- Dandona P. Effects of antidiabetic and antihyperlipidemic agents on CRP /P. Dandona // Mayo Clin Proc.-2008.- v. 83(3).-P. 333-342.
- DeFronzo R.A. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009. Diabetologia.-2010.-v. 53(7).-P. 1270-1287.
- Dokken B.B. The Pathophysiology /Betsy B. Dokken // Diabetes Spectrum.- 2008.- vol. 2.- no. 3.-P. 160-165.
- Egger G. Obesity, Chronic Disease, and Economic Growth: A Case for "Big Picture" /Egger G. // Advances in Preventive Medicine.-2011.-V. 2011. Article ID 149158, 6 pages.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA.- 2001.- v. 285.-P. 2486-97.
- Ghanim H. Low-dose rosiglitazone exerts an antiinflammatory effect with an increase in adiponectin independently of free fatty acid fall and insulin sensitization in obese type 2 diabetics /Ghanim H, Dhindsa S, Aljada A, Chaudhuri A, Viswanathan P, Dandona P. // J Clin Endocrinol Metab.- 2006.- v. 91(9).- P. 3553-3558.
- Haffner SM. Effect of rosiglitazone treatment on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus /Haffner SM, Greenberg AS, Weston WM, Chen H, Williams K, Freed MI. // Circulation.- 2002.- v.106(6).-P. 679-684).
- Hotamisligil GS. Inflammatory pathways and insulin action /Hotamisligil GS. // International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders.- 2003.-v. 27.- supplement 3.- P. S53-S55.
- Lincoff AM. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials /Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE // JAMA.- 2007.- v. 298(10).- v. 1180-1188.
- Medlej RC, Gannage MHE, Halaby GH. Effects of rosiglitazone on insulin resistance, CRP and adiponectin levels in Lebanese type 2 diabetics: a preliminary study /Medlej RC, Gannage MHE, Halaby GH. // Diabetes.- 2005.- v. 54(s. suppl 1).- P. 510.
- Mohanty P. Evidence for a potent antiinflammatory effect of rosiglitazone/ Mohanty P, Aljada A, Ghanim H, et al. // J Clin Endocrinol Metab.- 2004.- v. 89(6).- P. 2728-2735.
- Okereke O. Plasma c-peptide levels and rates of cognitive decline in older, community-dwelling women without diabetes /Olivia I. Okereke, Michael N. Pollak// Psychoneuroendocrinology.-2008.-v. 33(4).-P. 455-461.
- Pfutzner A, Marx N, Lubben G, et al. Improvement of cardiovascular risk markers by pioglitazone is independent from glycemic control: results from the pioneer study /Pfutzner A, Marx N, Lubben G, et al. // J Am Coll Cardiol.- 2005.- v. 45(12).- P. 1925-1931.
- Reaven G. Insulin resistens /compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension and cardiovascular disease/ J. Clin. Endocr. Metab.- 2003.-Vol. 88.- P. 2399-2403.
- Ricote M, Li AC, Willson TM, Kelly CJ, Glass CK. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma is a negative regulator of macrophage activation /Ricote M, Li AC, Willson TM, Kelly CJ, Glass CK. // Nature.-1998.-v. 391(6662).- P. 79-82.
- Satoh N. Antiatherogenic effect of pioglitazone in type 2 diabetic patients irrespective of the responsiveness to its antidiabetic effect /Satoh N, Ogawa Y, Usui T, et al. // Diabetes Care.- 2003.- v. 26(9).- P. 2493-2499.
- Tjokropawiro A. New approach in the treatment of T2DM and metabolic syndrome (focus on a novel insulin sensitizer) /Tjokropawiro A. // J. Int. Med. – 2006. – Vol. 38(3). – P.160-167.
- Wallace T.M. Use and abuse of HOMA modeling /Wallace T.M. Levy, J.C. Matthews, D.R. // Diabetes care.-2004.- v. 27 (6).- P. 1487-95. 35.
- Wei-guo Z. PPAR-γ agonist inhibits Ang II-induced activation of dendritic cells via the MAPK and NF-κB pathways /Wei-guo Z., Hui Y., Shan L. et al. //Immunol. Cell Biol. – 2010. – Vol. 88. – P. 305-312.

Summary

METFORMIN AND PIOGLITASONE AS FACILITIES OF FIGHT AGAINST SYSTEM INFLAMMATION OF LOW INTENSITY

A.V. Lavrenko, N.I. Vinnik, S.M. Rasin, M.S. Rasin, I.P. Kaydashev

Key words: metformin, pioglitazone, metabolic syndrome

In three of our own clinical researches the considerable decline of inflammation cytokines level has been displayed by introducing metformin and pioglitazone into the complex therapy of cardio ischemia in patients with metabolic syndrome. For women of senium it was in progress both with abdominal obesity and without it, which indicates the defining role of systemic inflammation and insulin-resistance in metabolic syndrome pathogenesis. The data as to the molecular mechanisms of metformin and pioglitazone action and the role of NFkB and PPAR transcription nuclear factors have been discussed.

Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava

Матеріал надійшов до редакції 18.04.2012 р.

© Левченко Л.Ю., Ізмайлова О.В., Шликова О.А., Кайдашев І.П.

УДК [577.21:616.5-002]-053.3/5

АСОЦІАЦІЯ ПОЛІМОРФІЗМУ 896A/G ГЕНУ TLR4 З ПЕРЕБІГОМ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ У ДІТЕЙ ЗІ СХИЛЬНІСТЮ ДО ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ

Левченко Л.Ю., Ізмайлова О.В., Шликова О.А., Кайдашев І.П.

Науково - дослідний інститут генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Толл – подібні рецептори (TLR) первими воспринимаят сигнал угрозы от инфекционных агентов. Общим свойством всех TLR является их способность взаимодействовать со структурами вирусов. При наличии функционального полиморфизма TLR нарушается активация клеток иммунной системы. Целью нашего исследования стало изучение ассоциации полиморфизма 896A/G гена TLR4 (rs4986790) с особенностями течения atopического дерматита (АД). Нами обследовано 27 пациентов в возрасте от 2 до 7 лет больных АД со склонностью к частым острым респираторным вирусным инфекциям. Определение полиморфизма гена проведено методом полимеразной цепной реакции. Установлено, что в группе детей с АД чаще выявлен мутантный аллель 896G гена TLR4 (9,3%), чем в группе контроля ($\chi^2 = 4,33$; $p = 0,038$). Выявлены ассоциации мутантного аллеля 896G гена TLR4 с тяжелым течением заболевания ($p = 0,0485$); сопутствующими аденоидными вегетациями в сочетании с аллергическим ринитом ($p = 0,0053$); поливалентной аллергией ($p = 0,0485$) у детей с АД. Полученные результаты свидетельствуют про важную роль полиморфизма 896A/G гена TLR4 в определении тяжести течения АД и развития осложненных заболеваний.

Ключевые слова: Toll-подобные рецепторы, полиморфизм, atopический дерматит, вирусная инфекция.

Патогенез atopічного дерматиту (АД) вважають багатокомпонентним. Головну роль у розвитку захворювання відіграють імунні порушення. В основі АД лежить хронічне алергічне запалення шкіри, а пусковим механізмом імунної відповіді вважають взаємодію алергенів з IgE - антитілами на поверхні тучних клітин і базофілів. Важлива роль у розвитку АД відводиться дефекту вродженої імунної відповіді: порушенню функції епідермального бар'єру, продукції протимікробних пептидів, міграції нейтрофілів [1].

Особлива увага дослідників останнім часом приділяється вивченню порушень у системі Толл-подібних рецепторів (TLR) та їх значення у розвитку алергопатології. TLR та пов'язаний з ними активаційний сигнальний шлях – одні з найдревніших еволюційно консервативних і сигнальних систем, що слугують для розпізнавання патогенів і активації захисних реакцій. TLR першими сприймають сигнал загрози від патогенів та мобілізують імунну систему на боротьбу з інфекційними агентами [11].

Все більше уваги приділяється значенню TLR як центральній ланці вродженого імунітету в протівірусній імунній відповіді організму [18]. Загальною властивістю всіх TLR є їх здатність взаємодіяти зі структурами вірусів – білками, глікопротеїдами, ліпопротеїдами, РНК та ДНК. Респіраторні віруси – грипу, парагрипу, аденовіруси, риновіруси та респіраторно – синцитіальний вірус (RSV) - найчастіше спричинюють гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) у дітей [13]. Вірусні інфекції є одним з неспецифічних факторів, що посилює дію причинних факторів при АД [10], та найбільш значущим фактором ризику розвитку atopічного синдрому, особливо у дітей зі спадковою схильністю до алергії [13].

При наявності функціонального поліморфізму TLR, обумовленого замінами одиничних нуклеотидів (ОНП), знижується здатність до розпізнавання відпо-

відних ліганд або знижується ефективність проведення сигнальних імпульсів, що призводить до порушення активації клітин імунної системи при конфронтації з патогеном [12].

TLR4 грає ключову роль у розвитку імунної відповіді на ліпополісахарид грамнегативних бактерій, але також приймає участь і в розпізнаванні глікопротеїнів вірусної оболонки, зокрема, F(fusion) протеїну RSV [8]. Епітеліальні клітини респіраторних шляхів – первинна мішень RSV у людини, а перша лінія захисту від вірусу – посилена епітеліальна TLR4 – залежна продукція цитокінів, хемокинів та імуномодуляторних медіаторів. Поліморфізм TLR4 896A/G (rs4986790) - перший з описаних ОНП. Гомозиготність за мутантною алеллю 896G TLR4 знижує здатність передавати імуногенний сигнал. Також є дані про достовірну асоціацію поліморфізму 896A/G гену TLR4 з підвищеною чутливістю до RSV – інфекції [6, 16]. Натепер активно досліджується роль поліморфізмів гену TLR4 як можливого фактору патогенезу atopічних захворювань [9, 14, 17].

Метою нашого дослідження стало вивчення асоціації поліморфізму 896A/G гену TLR4 з особливостями перебігу АД у дітей зі схильністю до частих ГРВІ.

Матеріали та методи дослідження

Проведено обстеження 27 пацієнтів віком від 2 до 7 років (серед яких дівчата склали 48,2%, а хлопці – 51,8%) хворих на АД зі схильністю до частих ГРВІ, які перебували на диспансерному обліку в дитячих поліклінічних відділеннях дитячих міських клінічних лікарень м. Полтави. Діагноз АД установлювали на основі діагностичного алгоритму, що прийнятий в Україні та затверджений МОЗ України на основі критеріїв діагностики Hanifin, Rajka (1980) [7]. Для оцінки ступеню тяжкості використовували шкалу SCORAD та особливості клінічних проявів [5]. Оцінку частоти ГРВІ проводили з урахуванням кратності на рік залежно від віку дитини (діти віком від 1 до 3 років з кратністю ГРВІ - 6

і більше разів на рік, діти від 3 до 5 років - 5 і більше разів на рік, діти старші за 5 років - 4 і більше разів на рік), тривалості перебігу та наявності ускладнень з боку бронхо-легеневої системи [3]. Обстеження проводили на стадії клінічної ремісії захворювання. Усі пацієнти з АД проходили скринінг, що включав загальноклінічні лабораторні, інструментальні обстеження та проведення скарифікаційних проб. Здійснено спостереження за перебігом захворювання в динаміці.

Групу контролю складала 81 практично здорова особа з бази ДНК НДІ генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», які були скринізовані на відсутність обтяженого алергологічного анамнезу. Дослідження проводили з наданої письмової згоди батьків дітей і пацієнтів на проведення обстеження та ухвали комісії з етичних питань та біоетики ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія».

Отримання периферичної крові пацієнтів здійснювали шляхом забору крові з кубітальної вени натще серце в об'ємі 4 мл у вакуумну пробірку з ЕДТА (8,4 мг КЗЕДТА). Виділення геномної ДНК проводили методом фенол-хлороформної екстракції. Визначення поліморфізму 896A/G гену TLR4 проведено методом полімеразної ланцюгової реакції. Ампліфікацію специфічної ділянки ДНК здійснювали на ампліфікаторі «Терцик» («ДНК-Технологія», м. Москва) з використанням специфічних олігонуклеотидних праймерів із наступним рестрикційним аналізом [4]. Детекція продуктів ампліфікації проведена за допомогою електрофорезу в 3% агарозному гелі («Helikon», Москва) в 1 x TBE (50 mM трис-Н₃ВО₃ та 2 mM ЕДТА, pH 8.0).

Математичну обробку отриманих даних здійснювали з використанням програми «STATISTICA 6.0» (StatSoft Inc). Розподіл генотипів за досліджуваними поліморфними локусами перевіряли на відповідність рівновазі Харді-Вайнберга за допомогою критерію χ^2 . Для порівняння частот алелей використовували критерій χ^2 Пірсона з поправкою Йетса на безперервність за кількості ступенів свободи рівній 1. Порівняння частот генотипів між досліджуваними групами проводили шляхом аналізу таблиць спряженості за допомогою точного тесту Фішера. Для порівняння частот варіантів у незв'язаних групах вираховували відношення шансів (ВШ) із визначенням 95% довірчого інтервалу (ДІ). Аналіз відмінності частотних характеристик якісних ознак у двох незалежних групах проводили за допомогою точного двостороннього критерію Фішера (для малих груп). Для усіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз анамнестичних та клінічних особливостей перебігу АД у обстежених дітей виявив наявність спадкової схильності у родичів I-II ступеня спорідненості у 26 (96,3%) хворих на АД. За тяжкістю захворювання виявлено: легкий перебіг – у 2 (7,4%), перебіг середньої тяжкості – у 22 (81,5%), тяжкий перебіг – у 3 (11,1%) дітей хворих на АД. У 13 (48,1%) хворих на АД було встановлено супутні АР та/або БА, у 10 (37%) – аденотні вегетації (АВ) I-III ступенів, у 6 (22,2%) – поєднання супутніх АР та/або БА з АВ. При алергообс-

теженні у 24 (88,9%) дітей з АД виявлена алергія до одного чи декількох видів алергенів: харчових, епідермальних, побутових, пилових, грибкових; причому, у 14 (51,9%) - виявлена полівалентна алергія на три, та більше види алергенів.

Результати аналізу розподілу частот генотипів та алелей гену TLR4 за поліморфізмом 896A/G у групах контролю та обстежених дітей хворих на АД зі схильністю до частих ГРБІ наведено в таблиці 1 та 2.

Таблиця 1
Розподіл частот генотипів поліморфізму 896A/G гену TLR4 серед груп контролю і дітей хворих на АД зі схильністю до частих ГРБІ, % (n)

Ген, поліморфізм	Частота генотипу	Група контролю (n=81)	Група хворих на АД (n=27)	p*
TLR4 896A/G	AA AG GG	96,30 (78) 3,70 (3) -	85,19 (23) 11,11 (3) 3,70 (1)	0,06

p* - рівень значимості, отриманий точним тестом Фішера.

Як видно з таблиці 1, при дослідженні поліморфізму 896A/G гену TLR4 в групі контролю виявлено, що частота «дикого типу» генотипу AA становила 96,3%, гетерозиготного генотипу AG – 3,7%, мутантний генотип GG – не виявлений. У дітей, хворих на АД зі схильністю до частих ГРБІ, відповідно: AA – 85,19%, AG – 11,11% та GG – 3,7%, що відповідає теоретично очікуванню при рівновазі Харді-Вайнберга, як у групі контролю ($\chi^2=1,79$), так і в групі хворих ($\chi^2=1,54$) (табл. 2). Тобто, між частотами генотипів у групах контролю та хворих на АД зі схильністю до частих ГРБІ виявлено різниця на рівні статистичної тенденції ($p=0,06$).

Таблиця 2
Розподіл частот алелей поліморфізму 896A/G гену TLR4 серед груп контролю і дітей хворих на АД зі схильністю до частих ГРБІ, % (n)

Частота алелю	Група контролю (n=81)	Група хворих на АД (n=27)	χ^2 Пірсона, df=1	ВШ (95% ДІ)	p*
A G	98,1 (159) 1,9 (3)	90,7 (49) 9,3 (5)	4,33	5,06 (1,28-20,08)	0,038

p* - рівень значимості, отриманий тестом χ^2 .

Алелі А та G в групі контролю зустрічалися з частотою 98,1% і 1,9% відповідно. Достовірно значно вищою виявилася частота мутантної алелі G в групі хворих на АД зі схильністю до частих ГРБІ, яка складала 9,3%, у порівнянні з групою контролю ($\chi^2=4,33$; ВШ=5,06; ДІ=1,28-20,08; $p=0,038$) (табл. 2).

При внутрішньогруповому аналізі розподілу частот генотипів та алелей досліджуваного поліморфізму спостерігався нерівномірний розподіл алелей, на що вказує проведений аналіз показника врахування рідкісних алелей ($\mu < 2$) і частки рідкісних алелей ($h > 0$), а також виявлено співпадання очікуваної гетерозиготності та гетерозиготності, яка спостерігається, що свідчить про рівновагу генетичної структури даної популяції (табл. 3).

Таблиця 3
Внутрішньогруповий аналіз розподілу частот генотипів та алелів поліморфізму 896A/G гену TLR 4

	Група контролю (n=81)	Група хворих на АД (n=27)
χ^2 -Пірсона з поправкою Іейтса, df=1	1,79	1,54
Гетерозиготність, що спостерігається (Hobs)	0,04	0,11
Очікувана гетерозиготність (Hex)	0,04	0,17
Нормоване відхилення Hobs від Hex (коефіцієнт інбридингу популяції) (F)	-0,02	0,34
Адекватне врахування рідкісних алелів (показник μ)	1,27	1,58
Частка рідкісних алелів (h)	0,37	0,21

Для визначення можливих асоціативних зв'язків поліморфізму 896A/G гену TLR4 з перебігом та особливостями клінічних проявів АД було проведено порівняння обстежених дітей хворих на АД зі схильністю до частих ГРВІ з гетеро- і гомозиготним генотипом (A/G, G/G) за мутантною алеллю (4 хворих - перша група) та хворими дітьми з гомозиготним генотипом за «дикою» алеллю (23 хворих - друга група). За резуль-

татами аналізу встановлені статистично значущі відмінності між групами (табл. 4). Установлено, що у дітей хворих на АД з мутантною алеллю 896G гену TLR4 частіше, ніж у гомозиготних носіїв «дикої» алелі, виявлені: тяжкий перебіг захворювання ($p=0,0485$); супутні АВ у поєднанні з АР та/або БА ($p=0,0248$); супутні АВ у поєднанні з АР ($p=0,0053$); полівалентна алергія на 4 види алергенів ($p=0,0485$).

Таблиця 4
Порівняння серед групи хворих на АД зі схильністю до частих ГРВІ (n=27) залежно від генотипів поліморфізму 896A/G гену TLR4

Клінічні особливості АД		896 A/G гену TLR4 (генотип AG/GG) (n=4)	896 A/G гену TLR4 (генотип AA) (n=23)	p*
Перебіг АД середньої тяжкості	так	2	20	0,1444
	ні	2	3	
Тяжкий перебіг АД	так	2	1	0,0485
	ні	2	22	
Супутні АВ	так	3	7	0,1282
	ні	1	16	
Супутні АВ+АР та/або БА	так	3	3	0,0248
	ні	1	20	
Супутні АВ+АР	так	3	1	0,0053
	ні	1	22	
Алергія до 3-х видів алергенів	так	2	7	0,5815
	ні	2	16	
Алергія до 4-х видів алергенів	так	2	1	0,0485
	ні	2	22	

p* - рівень значимості, отриманий точним тестом Фішера (двосторонній критерій).

Результати нашого дослідження свідчать, що підвищена сприйнятливність до вірусних інфекцій обумовлює формування поєднаної респіраторної (АР, БА) та шкірної алергії (т.з., дермореспіраторного синдрому) у дітей хворих на АД. Характерною особливістю цього синдрому є розширення спектру етіологічно значимих алергенів з формуванням полівалентної сенсибілізації організму [2]. Також відомо, що алергічний фон у дітей спричинює гіпертрофію аденоїдів, розповсюдженість яких найбільша у дітей з АР [19]. В основі взаємодії між частою респіраторною інфекцією та алергією лежать особливості імунного реагування та локальне алергічне запалення, яке сприяє проникненню вірусів у респіраторний епітелій, що, в свою чергу, посилює процеси сенсибілізації та алергічне персистуюче запалення [15]. Можливо ОНП у генах TLR спричинюють порушення регуляторних механізмів імунної системи внаслідок зміни співвідношення Т – лімфоцитів - хелперів типів 1 і 2. При зустрічі з патогенами через TLR відбувається передача активаційного сигналу до синтезу певних цитокінів, які стимулюють диференціацію Т - хелперів типу 1. Зниження функції TLR призводить до послаблення цього шляху активації клітин, зсуву балансу в бік диференціації Т - хелперів типу 1 та розвитку алергії. Тобто, наявність ОНП в генах TLR може впливати на розвиток імунопатології,

оскільки призводить до суттєвої дисрегуляції захисних реакцій [11].

Висновки

У групі дітей хворих на АД зі схильністю до частих ГРВІ достовірно частіше виявлена мутантна алель 896G гену TLR4 (9,3%) в порівнянні з групою контролю ($\chi^2=4,33$; ВШ=5,06; ДІ=1,28-20,08; $p=0,038$).

У дітей хворих на АД з мутантною алеллю 896G гену TLR4 частіше, ніж у гомозиготних носіїв «дикої» алелі, виявлені: тяжкий перебіг захворювання ($p=0,0485$); супутні аденоїдні вегетації у поєднанні з АР та/або БА ($p=0,0248$); супутні аденоїдні вегетації у поєднанні з АР ($p=0,0053$); полівалентна алергія на 4 види алергенів ($p=0,0485$).

Отже, поліморфізм 896A/G гену TLR4 має важливе значення у визначенні тяжкості перебігу АД та розвитку ускладнень захворювання.

Література

1. Аллергология и иммунология: национальное руководство / под ред. Р.М.Хайтова. Н.И.Ильиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 656 с. – (Серия «Национальные руководства»).
2. Балаболкин И.И. Сочетанные проявления респираторной и кожной аллергии у детей / Балаболкин И.И., Булгакова В.А. // Медицинский совет. – 2008. - N 5-6. - С.28-37.

3. Ершова И.Б., Высоцкий А.А., Ткаченко В.И. и др. Часто болеющие дети: возможности комплексной реабилитации / И.Б. Ершова, А.А. Высоцкий, В.И. Ткаченко [и др.] // Дитячий лікар. - 2009. - №1. - С. 58 - 62.
4. Зв'язок поліморфізмів генів TLR2 та TLR4 зі схильністю до окремих урогенітальних інфекцій / О.В. Ізмайлова, О.А. Шликова, Н.О. Боброва, І.П. Кайдашев // Цитология и генетика. - 2011. - № 4. - С. 29-35.
5. Кубанова А.А. Клинические рекомендации. Дерматовенерология / А.А. Кубанова - М: Гэотар-Медиа, 2006. - 320 с.
6. Поліморфізм рецепторів вродженого імунітету / А.И. Иванов, А.В. Апчел, Т.А. Камилова [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. - 2009. - № 1 (25). - С. 172 - 184.
7. Протокол діагностики та лікування дітей з atopічним дерматитом / Наказ МОЗ України № 767 від 27.12.2005].
8. Роль и биологическое значение Толл-подобных рецепторов в антиинфекционной резистентности организма / А.Л. Байракова, Е. А. Воропаева, С. С. Афанасьев [и др.] // Вестник российской академии медицинских наук. - 2008. - № 1. - С. 45 - 54.
9. Семенов Б.Ф. Концепция создания быстрой иммунологической защиты от патогенов / Б.Ф. Семенов, В.В. Зверев // Аллергология и иммунология. - 2006. - Т. 7, № 4. - С. 482 - 491.
10. Сепиашвили Р.И. Этиология и факторы риска развития atopического дерматита / Р.И. Сепиашвили, Д.Ш. Мачарадзе, Т.А. Славянская [и др.] // Аллергология и иммунология. - 2008. - № 2, С. 205 - 217.
11. Симбирцев А.С. Толл-белки: специфические рецепторы неспецифического иммунитета // Иммунология. - 2005. - № 6. - С. 368-377.
12. Спивак Н.Я. Роль TOLL – подбных рецепторов в регуляции иммунного ответа в норме и при патологии / Н.Я. Спивак, И.М. Богданова, Н.И. Мартиросова [и др.] // Фізіол. журн. - 2008. - Т. 54, № 6, С. 87 -99.
13. Титов Л.П. Противовирусный иммунитет: молекулярно-клеточные механизмы, закономерности развития и иммунопатология / Л.П. Титов, И.А. Карпов // Белорус. мед. журн. 2008. - №3. -- С. 28—35.
14. Толстолятова М.А. Роль рецепторов врожденного иммунитета в развитии инфекционной патологии у новорожденных детей / М.А. Толстолятова, Г.А. Буслаева, И.Г. Козлов // Педиатрия.- 2009.- том 87, №1.- С. 115 – 120.
15. Черняк Б.А. Взаимосвязь респираторной аллергии и ОРЗ у часто болеющих детей / Б.А. Черняк, Т.Б. Павлова, И.И. Воржева // Российский аллергологический журнал – 2008. – № 2. – С. 47–53.
16. Association between Common Toll-Like Receptor 4 Mutations and Severe Respiratory Syncytial Virus Disease / G. Tal, A. Mandelberg, I. Dalal [et al.] // The Journal of Infectious Diseases. - 2004. – 189 (11). – 2057 – 2063.
17. Bhattacharjee R. N. Toll-Like Receptor Signaling: Emerging Opportunities in Human Diseases and Medicine / R. N. Bhattacharjee, S. Akira // Current Immunology Review. - 2005. – V. 1, № 1. – с. 81 – 90.
18. Carty M. Recent insights into the role of Toll-like receptors in viral infection / M. Carty, A. G. Bowie // Clinical and Experimental Immunology. – 2010. - V. 161, № 3. – P. 397–406.
19. Modrzynski M. An analysis of the incidence of adenoid hypertrophy in allergic children / M. Modrzynski, E. Zawisza // International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. – 2007. – V. 71, № 5. – P. 713–719.

Summary

ASSOCIATION OF TLR4 896A/G POLYMORPHISM WITH ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN LIABLE TO ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS

L.Yu. Levchenko, O.V. Izmaylova, O.A. Shlykova, I.P. Kaydashev

Key words: Toll-like receptors, polymorphism, atopic dermatitis, viral infection.

Toll-like receptors (TLR) are the first to perceive the threat signal from infectious agents. The common property of all TLRs is their ability to interact with the viruses' structures. In the presence of a functional TLR polymorphism, the activation of immune system cells is impaired. The aim of our study was to investigate the association of polymorphism 896A/G gene TLR4 (rs4986790) with features of atopic dermatitis (AD). 27 patients aged from 2 to 7 with AD and liable to frequent acute respiratory viral infections have been examined. Identification of gene polymorphisms has been performed via polymerase chain reaction. It has been found out that the group of children diagnosed with AD revealed 896G mutant allele of TLR4 gene more often (9,3%) than the control group ($\chi^2 = 4,33$; $p = 0,038$). The association of the TLR4 896G gene mutant allele with severe course of disease ($p = 0,0485$), concomitant adenoid vegetations in conjunction with allergic rhinitis ($p = 0,0053$), polyvalent allergy ($p = 0,0485$) in children with AD have been discovered. The obtained results indicate the important role of polymorphism 896A/G TLR4 gene in the assessment of AD course severity and its complications.

The Research Institute for Genetic and Immunological Grounds of Pathology and Pharmacogenetics of Higher State Educational Establishment of Ukraine «Ukrainian Medical Stomatological Academy», Poltava

Матеріал надійшов до редакції 26.04.2012 р.

© Литвиненко Н.В., Пінчук В.А., Силенко Г.Я., Блажівська Ю.В., Бордюг Ю.О.

КОГНІТИВНИЙ ПРОФІЛЬ ПАЦІЄНТІВ ІЗ РОЗСІЯНИМ СКЛЕРОЗОМ

Литвиненко Н.В., Пінчук В.А., Силенко Г.Я., Блажівська Ю.В., Бордюг Ю.О.

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Одной из самых актуальных проблем современной клинической неврологии есть проблема изучения рассеянного склероза (РС). Согласно литературных источников, отмечается рост заболеваемости на РС, болеют люди молодого, работоспособного возраста, социально активные, что обуславливает актуальность данной проблемы. Известно, что очаговые неврологические изменения существенно влияют на работоспособность, социальную адаптацию, качество жизни пациентов, и не меньшее внимание заслуживает состояние высших корковых функций. Кроме того, определение нейропсихологического дефицита особенно необходимо не только в социальном аспекте для адаптации пациентов, но и для проведения оптимального патогенетического лечения с использованием превентивной иммунномодулирующей терапии, которая нуждается в соблюдении соответствующего режима введения. С целью изучения когнитивных функций было обследовано 75 пациентов с разным типом течения рассеянного склероза и в разные стадии заболевания. Полученные данные указывали на наличие деменции легкой, или умеренной степени у всех пациентов, но когнитивные нарушения преобладали у пациентов с вторично-прогрессирующим течением. В стадии обострения обнаружили более выраженные изменения у пациентов обоих полов в сравнении с ремиссией, при этом расстройства высших мозговых функций преобладали у женщин. Обнаруженные расстройства высших мозговых функций свидетельствуют о необходимости не только неврологического, но и комплексного, нейропсихологического обследования пациентов с целью назначения адекватной патогенетической терапии с учетом его когнитивного статуса.

Ключевые слова: рассеянный склероз, когнитивные дисфункции, течение заболевания.

Актуальність теми

Однією з найактуальніших проблем сучасної клінічної неврології є проблема вивчення розсіяного склерозу (РС). Згідно літературних джерел, відмічається зростання захворюваності на РС, хворіють люди молодого, працездатного віку, соціально активні [1,2], що обумовлює актуальність даної проблеми.

Відомо, що вогнищеві неврологічні зміни суттєво впливають на працездатність, соціальну адаптацію, якість життя пацієнтів, та не меншу увагу заслуговує стан вищих коркових функцій. Вираженість когнитивних розладів може змінюватися в часі, проявляється вже при клінічно ізольованому синдромі, дебюті РС, проте чітких кореляційних зв'язків з наростанням клінічного дефіциту на даний час не існує [3], хоча за даними М.Р.Амато (2010) когнитивний дефіцит наростає при різних типах перебігу РС: при клінічно-ізольованому синдромі - у 27% обстежених; при ремітуючо - рецидивуючому РС - у 40%; при вторинно - прогресуючому - у 83%; при первинно-прогресивному - у 56% [4].

Крім того, визначення нейропсихологічного дефіциту особливо необхідно не тільки в соціальному аспекті для адаптації пацієнтів, але й для проведення оптимального патогенетичного лікування із використанням превентивної імунномодулюючої терапії, яка потребує дотримання відповідного режиму введення [5].

Метою дослідження стало вивчення когнитивного профілю пацієнтів із розсіяним склерозом в залежності від типу перебігу та статі.

Матеріал та методи дослідження

Проведено комплексне неврологічне та нейропсихологічне дослідження 75 пацієнтів із розсіяним склерозом, група включала 35 жінок та 40 чоловіків, середній вік складав - $40,2 \pm 1,48$ років. У віковій категорії переважали пацієнти 31-40 років. Більшість осіб мали середню спеціальну освіту - 50,7 %, вищу - 30,7%, неповну вищу - 10,7 % і середню - 8 % (рис.1).

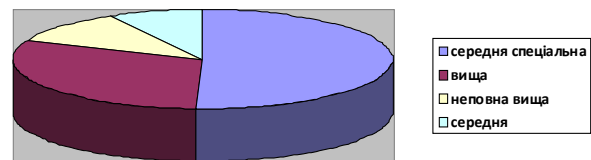


Рисунок 1. Розподіл пацієнтів в залежності від освіти

Дослідження проводилося у осіб з різними типами перебігу, які були

розподілені на 4 групи: ремітуючо-рецидивуючий перебіг розсіяного склерозу (PPPC) - 25 осіб - 1 група, вторинно-прогресуючий перебіг розсіяного склерозу (ВПРС) - 21 особа - 2 група, первинно-прогресуючий перебіг (ППРС) - 15 осіб - 3 група, клінічно - ізольований синдром (КІС) - 14 осіб - 4 група (рис.2).

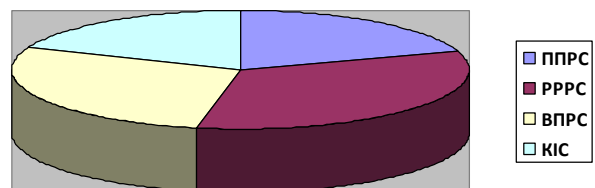


Рисунок 2. Розподіл пацієнтів в залежності від перебігу розсіяного склерозу

Крім того, у 60 пацієнтів діагностувалася стадія загострення, у 15 — стадія ремісії. Пацієнти з активною демієлінізацією були об'єднані в одну групу. Контрольна група включала 15 здорових осіб відповідного віку та статі.

Оцінку неврологічного дефіциту проводили з використанням розширеної шкали інвалідизації - EDSS (Expanded Disability Status Skale). Середній бал за даною шкалою склав $4,28 \pm 0,122$.

Для об'єктивізації стану когнитивних функцій у всіх пацієнтів використовували шкалу MMSE та Монреальську шкалу, яка оцінює різні когнитивні сфери: ува-

гу, пам'ять, мову, зорові та конструктивні навички, абстрактне мислення, рахування та орієнтацію. Властивості уваги та динаміку працездатності визначали за допомогою таблиць Шульте та коректурної проби [6].

Для статистичної обробки отриманих даних використовували пакет прикладних програм на персональному комп'ютері. Вірогідність розбіжностей між порівнювальними групами оцінювалася за критеріями Стюдента. Статистично вірогідними визнавали розбіжності при рівні значимості $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Проведене дослідження показало, що вираженість когнітивних розладів у пацієнтів залежить від перебігу розсіяного склерозу.

За шкалою MMSE у всіх пацієнтів із розсіяним склерозом діагностували когнітивну дисфункцію різного ступеню від 19 до 22 балів: пацієнти 2 групи мали найнижчий середній бал ($19,3 \pm 0$), що відповідало помірній деменції; у пацієнтів інших груп виявили помірну когнітивну недостатність та легку деменцію. Найбільш високий бал показали пацієнти із первинно

прогресуючим перебігом захворювання ($22,5 \pm 0,2$; $p < 0,05$). Міжгрупові відмінності були статистично вірогідними ($p < 0,05$) (таблиця 1).

За Монреальською шкалою у пацієнтів також виявили когнітивний дефіцит із варіацією балів від 20 до 23, при цьому низький середній бал був у пацієнтів 2 групи ($20,4 \pm 0,1$) та вірогідно вищий середній бал ($23,3 \pm 0,2$) у пацієнтів 3 групи (таблиця 1).

За допомогою таблиць Шульте (ступінь впрацьованості) найкращі результати показали пацієнти 1 та 4 груп (середній бал $1,4 \pm 0,1$ та $1,4 \pm 0,2$ відповідно), але в порівнянні з контрольною групою (середній бал $0,7 \pm 0,4$), таким пацієнтам необхідно в 2 рази більша підготовка до основної роботи.

Пацієнтам 3 групи потрібен ще більший час для впрацьованості (середній бал $1,6 \pm 0,1$). Психічна стійкість (виносливистість) до завдання у пацієнтів 1 та 3 груп була вірогідно зменшена в порівнянні з контрольною групою ($1,2 \pm 0,3$; $1,4 \pm 0,2$ та $0,6 \pm 0,2$ балів відповідно) (таблиця 1).

Таблиця 1
Результати дослідження когнітивних функцій у пацієнтів із розсіяним склерозом в залежності від перебігу

Методика	Статистичний показник	Контрольна група (n=15)	1 група (n=15)	2 група (n=21)	3 група (n=25)	4 група (n=14)
MMSE бали	M ± m	29,6 ± 0,4	20,5 ± 0,1	19,3 ± 0,2	22,5 ± 0,2	21,4 ± 0,1
	p1		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
	p2			<0,05	<0,05	<0,05
	p3				<0,05	<0,05
Монреальська шкала бали	M ± m	29,7 ± 0,6	21,3 ± 0,2	20,4 ± 0,1	23,3 ± 0,2	22,5 ± 0,4
	p1		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
	p2			<0,05	<0,05	<0,05
	p3				<0,05	>0,05
Ступінь впрацьованості за таблицями Шульте бали	M ± m	0,7 ± 0,4	1,4 ± 0,1	1,5 ± 0,3	1,6 ± 0,1	1,4 ± 0,2
	p1		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
	p2			>0,05	>0,05	>0,05
	p3				>0,05	>0,05
Психічна стійкість за таблицями Шульте бали	M ± m	0,6 ± 0,2	1,2 ± 0,3	1,4 ± 0,4	1,4 ± 0,2	1,1 ± 0,3
	p1		<0,05	<0,05	<0,05	>0,05
	p2			>0,05	>0,05	>0,05
	p3				>0,05	>0,05

Примітка: p1 - достовірність різниці між контрольною групою та 1,2,3,4 групами;

p2 - достовірність різниці між 1 групою та 2,3,4 групами;

p3 - достовірність різниці між 2 групою та 3,4 групами;

p4 - достовірність різниці між 3 та 4 групами.

При дослідженні когнітивних функцій в залежності від статі пацієнтів та стадії розсіяного склерозу за шкалою MMSE та Монреальською шкалою виявлено статистично вірогідну помірну когнітивну недостатність як у чоловіків, так і у жінок, як в активну стадію, так і в стадію ремісії в порівнянні з контрольною групою (таблиця 2). Показники Монреальської шкали свідчили про статистично вірогідне зниження балу в стадію загострення у чоловіків (з $21,4 \pm 0,2$ до

$20,2 \pm 0,3$ балів). Пацієнти жіночої статі мали вірогідно нижчий бал в активну стадію в порівнянні з чоловіками за даними обох методик (таблиця 2).

За даними таблиць Шульте психічна стійкість та ступінь впрацьованості пацієнтів в різні стадії перебігу захворювання вірогідно відрізнялися від показників контрольної групи, але вірогідних відмінностей між чоловіками та жінками в різні стадії захворювання не виявлено (таблиця 2).

Таблиця 2
Результати дослідження когнітивних функцій у пацієнтів із розсіяним склерозом в залежності від стадії

Методика	Стат. показник	Контрольна група (n=15)		Пацієнти в стадії ремісії (n=15)		Пацієнти в стадії загострення (n=60)	
		Чоловіки (n=7)	Жінки (n=8)	Чоловіки (n=7)	Жінки (n=8)	Чоловіки (n=33)	Жінки (n=27)
MMSE	M±ш P i P 2 Pз	29,7±0,2	29,5±0,2	20,5±0,3 <0,05	21,5±0,4 <0,05	21,3±0,2 <0,05 <0,05	20,2±0,3 <0,05 <0,05 <0,05
Монре-альська шкала бали	M±т P i P 2 Pз	29,8±0,3	29,7±0,3	21,4±0,2 <0,05	20,4±0,4 <0,05	20,2±0,3 <0,05 <0,05	19,7±0,1 <0,05 >0,05 <0,05
Ступінь впрацьованості за таблицями Шульте бали	M±т P i P 2 Pз	0,8±0,2	0,6±0,2	1,5±0,3 <0,05	1,3±0,4 <0,05	1,6±0,2 <0,05 >0,05	1,4±0,4 <0,05 >0,05 >0,05
Психічна стійкість за таблицями Шульте	M±т P i P 2 Pз	0,7±0,1	0,5±0,1	1,3±0,4 <0,05	1,1±0,2 <0,05	1,5±0,3 <0,05 >0,05	1,6±0,6 <0,05 >0,05

Примітка: p1 - достовірність різниці між контрольною групою та групами пацієнтів в стадії ремісії та загострення;
p2 - достовірність різниці між пацієнтами в стадії ремісії та загострення; pз - достовірність різниці між чоловіками та жінками.

Висновки

Отримані результати даного дослідження дали можливість уточнити стан когнітивних функцій у пацієнтів з розсіяним склерозом в залежності від перебігу захворювання та статі. Виявлено наявність деменції легкого або помірного ступеню у всіх пацієнтів, але когнітивні розлади переважали у пацієнтів із вторинно-прогресуючим перебігом.

Пацієнти з активним процесом, як чоловіки, так і жінки, мали вірогідно нижчий бал за шкалою MMSE в порівнянні зі стабільними пацієнтами. В стадії загострення когнітивні розлади переважали у жінок.

Виявлені розлади вищих мозкових функцій свідчать про необхідність не тільки неврологічного, але й комплексного нейропсихологічного обстеження пацієнтів даної групи з метою призначення адекватної патогенетичної терапії з урахуванням його когнітивного статусу.

Література

1. Алексеева Т.Г., Бойко А.Н., Гусев Е.И. Спектр нейропсихологических изменений при рассеянном склерозе // Журнал неврологии и психиатрии. - 2000. - № 11. - С.15-20.
2. Шмидт Т.Е. Когнитивные нарушения и попытки их коррекции при рассеянном склерозе // Журнал неврологии и психиатрии. - 2005. - №9. - С. 54-56.
3. Rao S.M., Leo G.J., Bernadin L., Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns and prediction // Neurology. - 1991. - № 41. - P.685-691.
4. Неріч Т.І. Когнітивні розлади у клініці розсіяного склерозу// Здоров'я України.-2010.- с.29.
5. multiple sclerosis: pattern, predictors, and impact on everyday life in a 4-year follow up // Arch. Neurol. - 1995. - № 52. - P. 168-172.
6. Полищук И.А., Видренко И.А. Атлас для экспериментального исследования отклонений в психической деятельности человека.- 2-е издание.- К.: Здоров'я, 1980.- 156 с.

Summary

KOGNITIVE CONDITION AT THE PATIENT WITH MULTIPLE SCLEROSIS

N.V. Lytvynenko, V.A. Pinchuk, G.Y.Silenko, Y.V.Blazhivska, Y.O. Borydug

Key words: multiple sclerosis, cognitive dysfunction, duration of disease.

One of the most actual problems of modern clinical neurology is a problem of study multiple sclerosis (MS). In order literature, today, growth of morbidity is marked on MS, ill the of young people, which can work, socially active, that stipulates actuality of this problem. It is known, that hearth neurological changes substantially influence on a capacity, social adaptation, quality of life of patients, and not less attention is deserved by the state of higher crust functions. In addition, determination of neuropsychological insufficiency is especially needed not only in a social aspect for adaptation of patients but also for the leadthrough of optimum nosotropic treatment with the use of preventive immunomodulative therapy which needs observance of the proper mode of introduction. A research purpose was become by the study of cognitive type of the patients with multiple sclerosis depending on the type of flow and floor. With a purpose the study of cognitive functions was inspected 75 patients with the different type of flow of the dissipated sclerosis and in the different stages of disease. Findings specified in the presence of demenciya of easy, or moderate degree for all patients, but cognitive violations prevailed for patients from the second time - by a making progress flow. In the stage of intensifying found out more expressed changes for the patients of both chaffs by comparison to remission, here disorders of higher cerebral functions prevailed for women. The found out disorders of higher cerebral functions testify to the necessity of not only neurological but also complex, neuropsychological inspection of the patients with the purpose of setting of adequate nosotropic therapy taking into account his cognitive status.

Матеріал надійшов до редакції 11.06.2012 р.

© Танцура Л.М., Пилипець О.Ю., Сало С.В., Трембовецька О.В.
УДК 616.8-009.12-053.2-073.97-07

РОЛЬ ЕЕГ ТА ЕЕГ-ВИДЕОМОНІТОРИНГУ В ДІАГНОСТИЦІ ТА ДИФЕРЕНЦІАЛЬНІЙ ДІАГНОСТИЦІ ТИКОЗНИХ ГІПЕРКІНЕЗІВ У ДІТЕЙ

Танцура Л.М., Пилипець О.Ю., Сало С.В., Трембовецька О.В.

ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України»

*Было обследовано 76 детей с тикозными гиперкинезами в возрасте от 2 до 16 лет, из них 53 мальчика и 23 девочки. Длительность заболевания на момент начала наблюдения составляла от 1 до 10 лет. Анализ результатов обследований показал, что активные формы вирусных и паразитарных инфекций наблюдались у 44,7 % детей. По частоте выявленные возбудители распределились таким образом: ВЭБ – 52,9 %, ВПГ – 41,1 %, ЦМВ – 26,5 %, токсоплазма – 17,6 %, хламидии – 17,6 %. По данным микробиологического обследования у детей данной группы выявлен высокий уровень флоры с гемолитическими свойствами, высокая степень роста *Streptococcus haemolyticus* в виде моноинфекции и в комбинации с *Staphylococcus aureus* наблюдался у 46,1 % детей. У большинства детей по данным ЭЭГ выявлены обще мозговые диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга различной степени выраженности в виде диффузной медленноволновой активности асинхронного характера доминирующей в фоновом ритме, различной степени извращения или отсутствия зонального распределения доминирующей фоновой активности, снижение или отсутствие реакции десинхронизации при открывании глаз и реакции усвоения ритма световых мельканий (фотостимуляции). Во время гиперкинезов, которые отмечались при записи ЭЭГ, ни в одном случае нами не было зафиксировано каких-либо пароксизмальных изменений биоэлектрической активности головного мозга. Тщательно проанализированы случаи ошибочной диагностики тикозных гиперкинезов. У 12,6 % первично обследованных детей, которые достаточно продолжительное время получали лечение по поводу «тиков» без эффекта, при проведении рутинной ЭЭГ и ЭЭГ-видеомониторинга были зафиксированы типичные клинические и ЭЭГ-паттерны эпилептических приступов (абсансы, миоклонии, парциальные лобные приступы), установлен диагноз «эпилепсия». Таким образом, показана важная роль ЭЭГ и ЭЭГ-видеомониторинга в дифференциальной диагностике тикозных гиперкинезов и эпилептических приступов.*

Ключевые слова: дети, тики, электроэнцефалография.

Розповсюдженість тикозних гіперкінезів в загальній популяції є достатньо високою. За даними J.Jankovic [8] у віці до 10 років тики зустрічаються у 20 % дітей, тобто у кожної п'ятої дитини. Розповсюдженість тиків на прикладі Московського регіону становить близько 6 % [5].

Дані щодо змін біоелектричної активності головного мозку у дітей з тиками є неоднозначними. Різними дослідниками у дітей з тикозними гіперкінезами були відмічені: незрілість лобних відділів мозку [4], зниження індексу альфа-ритму, збільшення представленості повільної активності, зменшення мозкової активності у фронтальний та центральних відділах [7], високоамплітудний β-ритм (з амплітудою, вищою за норму в 2-3 рази, β-ритм частково був модульований у веретена, з гіперсинхронізацією, порушенням зонального розподілу [6].

В роботах вітчизняних неврологів [1] зазначається наявність на ЕЕГ у деякої частини дітей з гіперкінезами епілептиформної активності (без клініки епілептичних нападів), автори умовно відносять частину таких хворих до безсудомної епілептичної енцефалопатії.

Протягом трьох років відділом дитячої психоневрології та клінічної нейрогенетики ДУ «ІНПН НАМН України» проводилася робота, метою якої було з'ясування частоти вірусних та паразитарних інфекцій у дітей з тикозними гіперкінезами, вивчення особливостей біоелектричної активності головного мозку цих дітей залежно від типів гіперкінезів, їх частоти та інтенсивності, динаміки показників в процесі лікування. Використовувалися: 1) клініко-неврологічний метод; 2) клініко-анамнестичний метод; 3) електроенцефалографічний метод; 4) імунологічний метод (методом імуноферментного аналізу (ІФА) досліджувалася си-

риватка крові на наявність антитіл різних класів до вірусу простого герпесу 1,2 типів (ВПГ), цитомегаловірусу (ЦМВ), вірусу Епштейн-Барр (ВЕБ), токсоплазми, хламідій); 5) бактеріологічний метод (посів слизу з носоглотки на патогенну флору та чутливість до антибіотиків).

Було обстежено 76 дітей з тикозними гіперкінезами віком від 2 до 16 років, з них 53 хлопчики та 23 дівчинки. Тривалість захворювання на момент початку спостереження становила від 1 до 10 років. Вік початку захворювання коливався від 2 до 11 років. В усіх спостереженнях батьки відзначали хвилюподібний перебіг захворювання, з частими погіршеннями стану, не пов'язаними з будь-якими чинниками, ускладнення клінічної картини в порівнянні з початковим етапом у вигляді зміни та поширення гіперкінезів на різні групи м'язів, додавання нав'язливих рухів, нав'язливих дій, вокальних гіперкінезів. Також відмічали (суттєво рідше) спонтанні покращення. В значній кількості випадків (31,6 %) батьки звертали увагу на загострення захворювання після перенесених респіраторних інфекцій.

За характером гіперкінези розподілилися таким чином: локальні моторні – 15,8 %, розповсюджені моторні – 22,4 %, розповсюджені моторні та вокальні – 47,4 %, синдром Жиль де ля Туретта – 14,5 %. Аналіз анамнестичних даних виявив такі результати: обтяжений антенатальний анамнез – 42,1 %, часті та тривалі респіраторні інфекції – 69,8 %, періодичний немотивований субфебрилітет – 28,9 %, перенесені черепно-мозкові травми – 13,2 %,

При огляді отоларингологом були діагновано такі хронічні захворювання органів носоглотки: хронічний тонзиліт – у 48,7 % дітей, хронічні та підгострі си-

нусити - у 18,4 %, хронічні риніти та ринофарингіти – у 28,9 % дітей.

Дослідження неврологічного та психічного статусу дітей виявило ряд супутніх синдромів: лікворно-гіпертензійний – у 92,1 % дітей, церебрастенічний – у 60,5 %, вегетативна дисфункція – у 38,2 %, гіпердинамічний – у 35,5 %, затримка психомовного розвитку – у 25,0 %, поведінкові розлади – у 22,4 %, порушення сну – у 22,4 % дітей.

Аналіз результатів обстежень показав, що активні форми вірусних та паразитарних інфекцій спостерігалися у 44,7 % дітей. За частотою виявлені збудники розподілилися таким чином: ВЕБ – 52,9 %, ВПГ – 41,1 %, ЦМВ – 26,5 %, токсоплазма – 17,6 %, хламідії – 17,6 %. За даними мікробіологічного обстеження виявлено високий рівень у дітей даної групи флори з гемолітичними властивостями, високий ступінь росту *Streptococcus haemolyticus* у вигляді моноінфекції та в комбінації зі *Staphylococcus aureus* спостерігався у 46,1 % дітей.

Аналіз біоелектричної активності головного мозку дітей з тикозними гіперкінезами виявив наступне. Серед обстежених дітей спостерігалось різноманіття як нормальних типів ЕЕГ, так і ЕЕГ з різними патологічними проявами. Біоелектрична активність, яка відповідала віковим нормам спостерігалася у 14 дітей (18,4 %). В решті випадків (81,6 %) відмічались різного ступеня вираженості загальнономозкові та/або пароксизмальні порушення.

На ЕЕГ, які розцінювалися як варіант вікової норми, відмічалось домінування альфа- або тета-ритму в залежності від віку дитини, з чітким зональним розподілом, десинхронізацією при відкриванні очей, реакцією засвоєння ритму світловим блиманням. Під час гіпервентиляції відмічались сплески та періоди до кількох секунд повільнохвильової генералізованої дельта- або тета-активності. Однак, як правило, такі пароксизми мали синхронний характер, переважний розподіл в задніх відділах, мали амплітуду до 200-300 мкВ та розцінювалися як доброякісні.

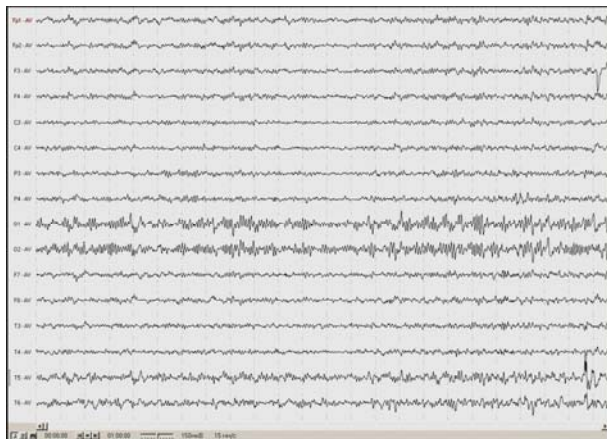


Рисунок 1 - Электроенцефалограма Артема Т., 11 років, діагноз: синдром Жиль де ля Туретта. Друга хвилина гіпервентиляції.

Показники біоелектричної активності в межах вікової норми.

Патологія біоелектричної активності частіше проявлялася у вигляді поєднання загальнономозкових дифузних змін з різноманітними пароксизмами. Загальнономозкові зміни характеризувалися наявністю затримки дозрівання коркової ритміки, на тлі домінуючої активності (в залежності від віку) спостерігалися повіль-

ні асинхронні нерегулярні коливання меншої, або такої ж як фоновая активність, амплітуди.

Також на подібних ЕЕГ відмічалася деяка згладженість картини зонального розподілу домінуючого ритму, зменшення реакції десинхронізації при відкриванні очей та реакції засвоєння ритму світлових блимання, перевищення вікових норм амплітуди домінуючої фоновой активності або невідповідність віковій нормі діапазону домінуючої фоновой активності.

Значні дифузні зміни характеризувалися, як правило, домінуванням на ЕЕГ високої дифузної повільнохвильової активності асинхронного характеру.

На рисунку 2 представлений приклад ЕЕГ з вираженою пароксизмальною активністю.

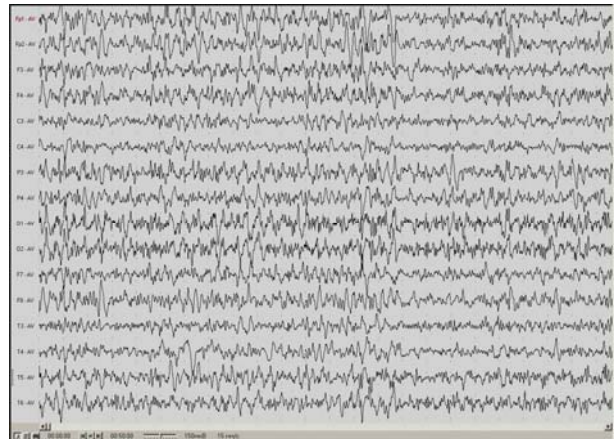


Рисунок 2 - ЕЕГ дитини Святослава Ф., 12 років, діагноз: синдром Жиль де ля Туретта. Перша хвилина гіпервентиляції.

Відмічаються розряди високої амплітудної гострої альфа-, тета-, дельта-активності, тривалі періоди активності вище 300 мкВ, які домінують як на фоновій ЕЕГ, так і під час гіпервентиляції.

Таким чином у дітей, близьких за віком, з генералізованими тиками (часті моторні тики, вокалізми) та тривалістю захворювання близько 5 років нами відмічені показники ЕЕГ від вікової норми до грубої пароксизмальної активності.

На рисунку 3 представлений приклад виражених пароксизмальних проявів на ЕЕГ.

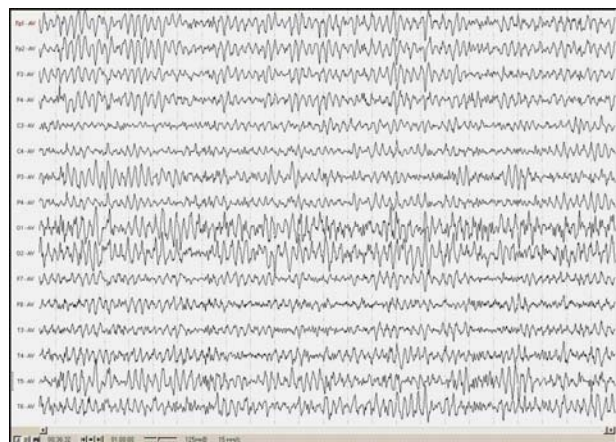


Рисунок 3 - ЕЕГ дитини Асії В., 7 років, діагноз: Хронічний інфекційно-алергічний енцефаліт з гіперкінетичним синдромом. Фоновий запис.

Відмічається наявність розрядів високих дельта-хвиль, а наявність чітких або згладжених комплексів гостра хвиля – повільна хвиля, як генералізованого, так і зонального або фокального характеру, дозволили розцінити прояви як епілептиформні. Однак, при проведенні відеомоніторингу співпадіння в часі між пік-хвильовою активністю на ЕЕГ та гіперкінезами зафіксовано не було, відповідно діагноз „епілепсія” встановлений не був, протиепілептичні препарати не призначалися.

Всім дітям з наявністю ознак активності вірусного, паразитарного або бактеріального інфекційного процесів було проведено специфічне етіопатогенетичне лікування у вигляді парентерального введення протівірусних або антибактеріальних препаратів.

Приклад динаміки показників ЕЕГ на фоні проведеної протипікційної терапії представлений нижче.

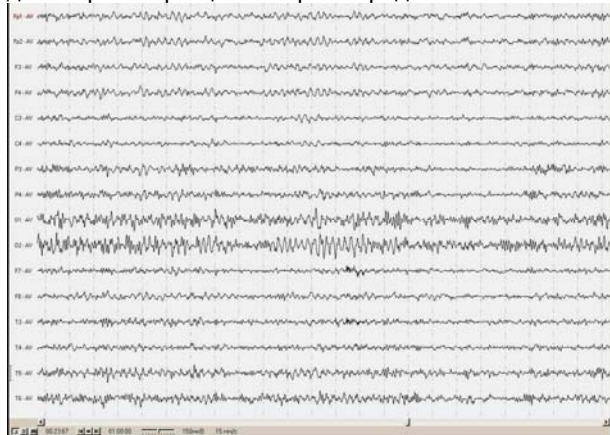


Рисунок 4 - ЕЕГ дитини Асі В., 7 років, діагноз: Хронічний інфекційно-алергічний енцефаліт з гіперкінетичним синдромом (після лікування). Фоновий запис.

Спостерігається зниження амплітуди пароксизмальної активності, значне зменшення представленості дельта-активності.

Подібні зміни біоелектричної активності були типовими для дітей з активними інфекційними процесами при адекватному лікуванні, тому, на наш погляд, питання про призначення на тривалий термін протиепілептичних препаратів доцільно вирішувати після закінчення повноцінного курсу специфічної терапії.

Особливо в даній роботі ми хотіли би зупинитися на кількох клінічних випадках, коли діти протягом від 1 до 3 років отримували лікування з призначенням седативних, транквілізуючих препаратів, нейролептиків з приводу «тиків». Однак ця терапія не була ефективною, спостерігалось значне похитання «гіперкінезів», погіршення загального стану дітей у вигляді зниження пам'яті, уваги, успішності в школі.

В клінічній картині захворювання у всіх цих дітей мали місце часті «блимвання очима» з різного ступеня вираженості посмикуваннями повік, які саме і розцінювалися як «тики», частота цих епізодів сягала кількох десятків на добу.

Нижче наведені дані моніторингу ЕЕГ цих пацієнтів.

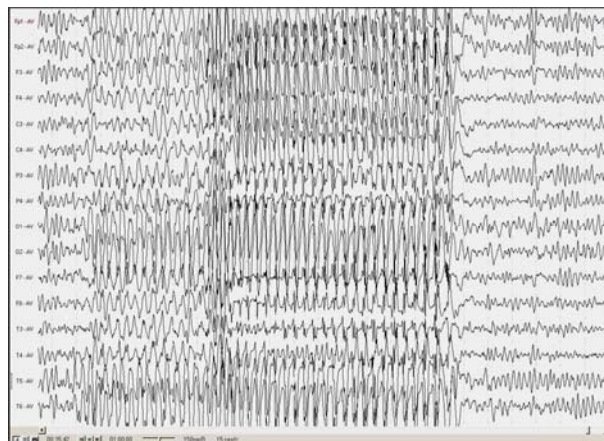


Рисунок 5 - ЕЕГ дитини Анастасії Б., 6 років.

При проведенні функціонального навантаження гіпервентиляцією під час запису ЕЕГ у дитини зафіксований епізод короточасного „завмирання”, який супроводжувався «блимванням очима». На електроенцефалограмі під час цього епізоду спостерігаються розряди дифузних білатерально-синхронних комплексів пік-повільна хвиля частотою 2,5-3 Гц, тобто має місце патерн, характерний для дитячої абсанс-епілепсії. В подальшому був призначений препарат вальпроєвої кислоти у віковій дозі, напади у дитини відсутні.

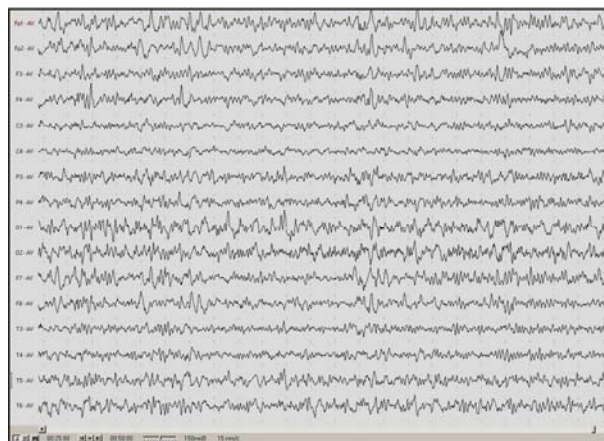


Рисунок 6 - ЕЕГ дитини Андрія К., 12 років.

Під час моніторингу у дитини зафіксовані епізоди відведення очей в сторону з незначним посмикуванням повік, при цьому на ЕЕГ відмічається епілептична активність переважно в передніх відділах - висока гостра альфа-активність, розряди високоамплітудних тета-дельта-хвиль, комплекси гостра-повільна хвиля. Тобто зміни були характерними для лобної форми епілепсії. Шляхом призначення препарату групи карбамазепіну в даному випадку вдалося не тільки подолати напади, а й досягти значного зменшення поведінкових розладів, проявів агресії та розгальмованості.



Рисунок 7 - EEG дитини Анни К., 4 років.

Під час дослідження відмічаються часті, короткі, майже «миттєві» епізоди «блимать очима» з одночасними здриганнями плечей та тулуба. При цьому на EEG зафіксовані розряди комплексів пік-хвиля та поліпик-хвиля у різних відведеннях, які співпадають в часі з клінічно проявленими міоклоніями.

Підбір протиепілептичних препаратів в даному випадку на цей час триває.

Зазначимо, що відсоток помилкових діагнозів, виявлених нами, був достатньо високим, серед групи первинно обстежених дітей з «гіперкінезами» у 12,6 % в подальшому встановлений діагноз «епілепсія».

Висновки

1. Серед дітей з тиковими гіперкінезами виявлений високий (44,7) відсоток випадків з ознаками активності вірусних та/або паразитарних інфекцій, що дозволяє рекомендувати проведення обстеження на інфекційні маркери всім дітям з гіперкінетичними розладами.
2. У більшості обстежених дітей спостерігалися загальномозкові дифузні зміни біоелектричної активності головного мозку різного ступеня вираженості у вигляді дифузної

повільнохвильової активності асинхронного характеру в домінуючому фоновому ритмі, різного ступеня викривлення або відсутності зонального розподілу домінуючої фонові активності, зниження або відсутності реакції десинхронізації при відкриванні очей та реакції засвоєння ритму світлових блиманий (фотостимуляції).

3. Під час гіперкінезів, які відмічалися під час записів EEG, в жодному випадку нами не було зафіксовано будь-яких пароксизмальних змін біоелектричної активності головного мозку.
4. Проведення EEG-моніторингу є надзвичайно важливим в диференціальній діагностиці між тиковими гіперкінезами та епілептичними нападами (міоклоніями, абсансами, лобними нападами).

Література

1. Евтушенко С.К. Педиатрическое аутоиммунное нейропсихиатрическое расстройство, ассоциированное со стрептококковой инфекцией (PANDAS-синдром), в детской психоневрологии и кардиоревматологии. — Международный неврологический журнал 1(5) /2006, с. 14-17.
2. Зыков В.П. Тики детского возраста. — М. 2002. — 188с.
3. Зыков В.П. Клиническая систематизация тиков у детей //Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. — 2003.
4. Зыков В.П., Бегашева О.И., Кабанова С.А. Электроэнцефалографическая диагностика синдрома Туретта у детей //Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. Спецприл. «Нейродиагностика».2003. С43-46.
5. Петрухин А.С., Бобылова М.Ю. Современные представления об этиологии и патогенезе тиков // Неврологич. Журн. 2004. 34. С.47-52.
6. Федосеева И.Ф., Попонникова Т.В., Галиева Г.Ю. Особенности биоэлектрической активности головного мозга у детей с тиками. Бюллетень сибирской медицины, 2008. приложение 1. Актуальные вопросы неврологии.
7. Neufeld M.Y., Berger Y., Chapman J., Korcsyn A.D. routine and quantitative EEG in Gilles de la Tourette's syndrome // Neurology. — 1990. — Vol. 40. — P. 1837-1839.
8. Jankovich J. Clinic of tics// Adv. Neurol. — 2001. — Vol. 85. P. 15-29.

Summary

A ROLE OF EEG AND EEG-VIDEOMONITORING IN DIAGNOSIS AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF TIC HYPERKINESIS IN CHILDREN.

L.M. Tantsura, O.Yu. Pylypets', S.V. Salo, O.V. Trembovets'ka

Key words: children, tics, electroencephalography.

76 children with tic hyperkinesia at the age of between 2 and 16 (53 boys, 23 girls) were examined. The duration of the disease at the moment of the investigation start was from 1 to 10 years. The analysis of collected data has displayed that active forms of viral and parasitic infections were found in 44,7 % of children. Frequencies of infections in the group were EBV – 52,9 %, HSV – 41,1 %, CMV – 26,5 %, toxoplasmosis – 17,6 %, Chlamydia – 17,6 %. Microbiological examination in the group has shown high prevalence of flora with hemolytic qualities, Streptococcus haemolyticus as a monoinfection and as combination with Staphylococcus aureus has been observed in 46,1 % of children. Most of children, according to EEG data, have whole-cerebral diffuse bioelectrical activity changes of various severities. Those changes have a type of diffuse slow-wave asynchronous activity which dominated in baseline EEG, local activity spreading displayed perversion and absence of different grade; desynchronization in response to eyes opening was absent or weak as well as reaction to rhythmic photostimulation. There were no changes of paroxysmal kind in electric activity of brain at the time of hyperkinetic movements which were taking place during EEG recording. Cases of misdiagnosis of tic hyperkinesia have been thoroughly analyzed. 12,6 % of primarily examined children who were getting treatment due to “tics” without response had shown typical clinical and EEG-patterns of epileptic seizures (absence, myoclonic, partial frontal seizures) during routine EEG and EEG-videomonitoring, the diagnosis of epilepsy was established. Thus, the important role of EEG and EEG-videomonitoring in differential diagnosis of tic hyperkinesia and epileptic seizures has been shown.

Public Agency «Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the NAMS of Ukraine»

Матеріал надійшов до редакції 23.04.2012 р.

© Фролова Л. О., Фролов О. К., Фуштей І.М.
УДК 616.124.2 – 074 – 055.2:612.662.9

ДИНАМІКА ДЕЯКИХ МАРКЕРІВ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ ПРИ РІЗНИХ ВАРІАНТАХ РЕМОДЕЛЮВАННЯ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ЖІНОК В КЛІМАКТЕРИЧНОМУ ПЕРІОДІ

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

КУ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», м.Запоріжжя, Запорізький національний університет *, м. Запоріжжя

При всех патологических типах ремоделирования ЛЖ, в особенности при КГЛЖ и ЭГЛЖ, имеется фон системного воспаления низкой степени интенсивности, а именно уровни СРБ, ИЛ-8, ИЛ-1 β , ФНО - α выше по сравнению с НГЛЖ ($p < 0,05$). Динамика уровней указанных показателей меняется у женщин в разные фазы климактерического периода, что необходимо учитывать в клинике. Наибольшие уровни СРБ и изученных цитокинов обнаружены у женщин с ЭГЛЖ независимо от фазы климактерического периода. Формирование ЭГЛЖ показало наличие отрицательных корреляционных связей с изученными маркерами системного воспаления и РССУ. Формирование патологических вариантов РЛШ показало наличие положительных прямых корреляционных связей слабой силы с возрастом, уровнем САД и ДАД, а формирование ЭГЛЖ - также с ИМТ и ММИ ($R = 0,201$ и $R = 0,246$ соотв.).

Ключові слова: ремоделирование левого желудочка, перименопауза, постменопауза, СРБ, цитокины.

Несприятливий вплив АГ на прогноз певною мірою пов'язаний з розвитком структурно-функціональних змін в серці і, зокрема, з формуванням ремоделювання, що включає різні варіанти геометрії лівого шлуночка залежно від ЕхоКГ-параметрів [1,3]. Згідно з останніми дослідженнями, імунізапальні процеси беруть участь в розвитку атеросклерозу, артеріальної гіпертензії, серцевої недостатності [6]. В роботах вітчизняних та зарубіжних авторів продемонстровано, що при РЛШ при артеріальній гіпертензії підвищуються рівні СРБ, та прозапальних цитокинів, наприклад ІЛ – 1, ІЛ – 6, ФНП- α [5]. Проте у жінок існують певні гендерні відмінності імунної системи, які на думку багатьох дослідників, обумовлені наявністю регулюючого впливу статевих гормонів на дозрівання і активацію Т- і В-лімфоцитів, синтез ними антитіл і цитокинів [2].

Таким чином доцільним є гендерне вивчення стану системного запалення в процесі формування РЛШ при артеріальній гіпертензії.

Метою нашого дослідження стало вивчення динаміки СРБ, ІЛ – 1 β , ІЛ – 8 та ФНП – α при різних варіантах РЛШ у жінок в клімактеричному періоді.

Матеріали та методи дослідження

Було обстежено 65 жінок з ГХ I або II стадії, які розподілилися в дві групи: 1-ю групу склали 34 жінки в фазі перименопаузи клімактеричного періоду (середній вік $(48,2 \pm 3,3)$ років), 2-у групу – 31 жінка в фазі постменопаузи (середній вік $(57,8 \pm 4,4)$ років).

В сироватці крові рівні СРБ, ІЛ – 1 β , ІЛ – 8 та ФНП – α визначалися методом твердофазного імуноферментного аналізу набором реагентів ТОВ «Укрмедсервіс» (м. Донецьк) на автоматичному аналізаторі «Chemwell-2910» (Awarenes Tech., США). Ехокардіог-

рафія та доплер-ЕхоКГ усім хворим проводилася на апараті "ULTIMA PRO - 30" в М- та В-режимах за стандартною методикою з частотою локації 7Мгц. Маса міокарда ЛШ (ММЛЖ) розраховували за формулою R. Devereux и N. Reichek. Критерієм гіпертрофії ЛШ вважали $ММЛЖ \geq 110 \text{ г/м}^2$ [4].

Статистичний аналіз результатів проводили непараметричними методами на програмі MedStat (SN 2565-1212-8638). Результати представлені в таблицях у вигляді $Me(Q1; Q3)$. Ступінь достовірності враховувалася при $p \geq 0,05$.

Результати та їх обговорення

За даними ЕХО-КС в 1-й групі (перименопауза) нормальна геометрія ЛШ (НГЛШ) виявлена у 12 жінок, концентричне ремоделювання ЛШ (КРЛШ) – у 5 жінок (22,7 %), концентрична гіпертрофія ЛШ (КГЛШ) – у 8 (36,4 %), ексцентрична гіпертрофія ЛШ (ЕГЛШ) – у 9 (40,9 %). В 2-й групі НГЛШ виявлена у 10 жінок, а всі три патологічні типи РЛШ зустрічалися з рівною частотою 33,33 %. Нами був проведений кореляційний аналіз (табл.1), який показав, що частота виявлення НГЛШ має прямі негативні зв'язки з віком, рівнем АТ, показниками ІМТ та вибраними характеристиками КС, причому найбільший ступінь зв'язку виявлено для віку та САТ ($R = -0,56$ та $R = -0,619$ відп.). Формування патологічних варіантів РЛШ має позитивні прямі кореляційні зв'язки слабкої сили з віком, рівнем САТ та ДАТ. Додатково процес формування ЕГЛШ має позитивні зв'язки з ІМТ та ММІ ($R = 0,201$ та $R = 0,246$ відп.).

Таблиця 1.
Кореляційні зв'язки типу РЛШ з деякими чинниками ризику

Показники	Кореляція по Спірмену, R					p
	вік	CAT	ДАТ	ІМТ	ММІ	
НГЛШ	-0,56	-0,619	-0,529	-0,277	-0,301	< 0,05
КРЛШ	0,205	0,226	0,197	-	-	< 0,05
КГЛШ	0,263	0,29	0,202	-	-	< 0,05
ЕГЛШ	0,248	0,328	0,349	0,201	0,246	< 0,05

Примітка: ІМТ – індекс маси тіла, кг/м²,

ММІ – менопаузальний модифікований індекс важкості клімактеричного синдрому (розрахований за Куперманом в модифікації Уварової).

При всіх патологічних типах РЛШ виявлені підвищенні показники вивчених маркерів системного запалення ($p < 0,05$). Виявлені зміни вмісту СРБ і вивче-

них цитокінів залежно від типу ремоделювання міокарду в різні фази клімактеричного періоду представлені в таблиці 2.

Таблиця 2.
Динаміка СРБ та прозапальних цитокінів при різних варіантах РЛШ

Показник		СРБ, мг/л	ІЛ-1 β , пг/мл	ІЛ-8, пг/мл	ФНП- α , пг/мл
НГЛШ	1 - група	1,14 (0,4; 2,2)	9,35 (7,7; 16,2)	18,85 (17,5; 41,9)	5,15 (0; 11,9)
	2 - група	1,34 (0,21; 2,4)	10,0 (8,2; 15,4)	22,55 (16,1; 38,6)	5,2 (0; 10,8)
КРЛШ	1 - група	1,34 (0,28; 1,97)*	10,8 (9,0; 24,5)	35,9 (32,1; 43,2)*	9,2 (4,2; 12,3)
	2 - група	1,24 (0,33; 1,5)	9,1 (5,7 - 16,6)	22,1 (14,6; 37,2)	7,7 (2,2; 11,7)
КГЛШ	1 - група	1,57 (0,6; 3,15)*	14,25 (9,3; 19,8)*	37,55 (24,5; 45,5)*	10,25 (3,9; 12,9)*
	2 - група	1,34 (0,56; 1,89)	10,6 (4; 11,5)	18,6 (14,6; 33,0)	10,2 (4,0; 14,3)
ЕГЛШ	1 - група	1,84 (0,8; 3,47)*	16,9 (12,7; 20,5)*	42,2 (39,3; 50,2)*	13,0 (5,9; 18,7)*
	2 - група	1,67 (0,5; 2,4) ^Δ	17,9 (9,5; 22,7) ^Δ	39,7 (34,4; 56,7) ^Δ	8,5 (5,2; 15,7)

Примітка: * - достовірна відмінність з показниками НГЛШ в 2-ій групі, $p < 0,05$,

Δ - достовірна відмінність з показниками НГЛШ в 3-ій групі, $p < 0,05$.

Збільшення вмісту СРБ в періменопаузі (1-а група) було достовірним при КГЛШ і ЕГЛШ в порівнянні з НГЛШ, зростання відповідних показників склало 37,7% ($p < 0,05$) і 61,4 % ($p < 0,05$) відп. В постменопаузі (2-а група) значущим збільшення рівнів СРБ ставало при ЕГЛШ, де в порівнянні з НГЛШ вміст СРБ був вищий на 24,6% ($p < 0,05$). Слід також підкреслити, що рівні СРБ при КГЛШ і ЕГЛШ в пері менопаузи та постменопаузи достовірно не розрізнялися між собою.

Зміни рівнів ІЛ-1 β в залежності від типу ремоделювання ЛШ у жінок в різні фази клімактеричного періоду мали спільний характер з аналогічною динамікою вмісту СРБ. Зокрема, збільшення вмісту ІЛ-1 β в періменопаузі (1-а група) ставало достовірним при КГЛШ і ЕГЛШ в порівнянні з НГЛШ, де зростання склало 31,9 % ($p < 0,05$) і 80,7 % ($p < 0,05$) відп. В постменопаузі (2-а група) значущим збільшення ставало тільки при ЕГЛШ, де в порівнянні з НГЛШ вміст ІЛ-1 β був вищий на 70,5 % ($p < 0,05$). Крім того, при ЕГЛШ рівні ІЛ-1 β в періменопаузі і постменопаузі достовірних відмінностей не мали.

Рівні ІЛ-8 в періменопаузі (1-а група) були достовірно вище при всіх патологічних типах ремоделювання в порівнянні з НГЛШ. Зокрема вміст ІЛ-8 при КРЛШ був збільшений на 90,5 % ($p < 0,05$), при КГЛШ

на 99,2 % ($p < 0,05$), при ЕГЛШ на 123,9 % ($p < 0,05$). В той же час в постменопаузі (2-а група) значущим збільшення ставало тільки при ЕГЛШ, де в порівнянні з НГЛШ вміст ІЛ-8 був вищий на 76,5 % ($p < 0,05$). Звертає увагу той факт, що рівень ІЛ-8 при КРЛШ і КГЛШ в постменопаузі в порівнянні з періменопаузою був достовірно нижче ($22,1 \pm 1,85$ і $19,6 \pm 6,4$ проти $35,9 \pm 6,4$ і $37,55 \pm 6,1$ відп., $p < 0,05$), а вже при ЕГЛШ відмінності були відсутні.

Збільшення вмісту ФНП- α в 1-ій групі також ставало достовірним при усіх патологічних типах ремоделювання в порівнянні з НГЛШ. Зокрема його вміст при КРЛШ був збільшений в 1,8 рази ($p < 0,05$), при КГЛШ - в 2 рази ($p < 0,05$), при ЕГЛШ в 2,5 рази ($p < 0,05$). В постменопаузі (2-а група) значущим збільшення ФНП- α ставало при КГЛШ і ЕГЛШ, де в порівнянні з НГЛШ його вміст було вище в 1,9 і 2,4 рази відп. ($p < 0,05$). При цьому, відмінності рівня ФНП- α в постменопаузі в порівнянні з періменопаузою при різних типах патологічного ремоделювання ЛШ були відсутні.

Встановлено зв'язок типів РЛШ, що формуються у обстежених жінок з ГХ в клімактеричному періоді, та показників системного запалення, а також ступеня РССУ (табл. 3).

Таблиця 3.

Кореляційні зв'язки різних типів РЛШ з деякими показниками системного запалення та ступенем РССУ

Показники	Кореляція по Спірмену, R					p
	СРБ	ІЛ-8	ІЛ-1 β	ФНП - α	РССУ	
НГЛШ	-0,219	-0,348	-0,298	-0,316	-0,258	< 0,05
ЕГЛШ	0,205	0,31	0,282	0,23	0,205	< 0,05

Як видно з поданого матеріалу, простежується наявність негативних прямих кореляційних зв'язків слабкої сили між НГЛШ та вивченими показниками, причому найбільший ступень зв'язку виявлений з рівнем ІЛ – 8 ($R = -0,348$). Та навпаки, простежуються позитивні зв'язки слабкої сили між ЕГЛШ та вивченими показниками, причому найбільший ступень зв'язку також виявлений з рівнем ІЛ – 8 ($R = 0,310$). Інші варіанти ремоделювання ЛШ за результатами нашого дослідження не мають достовірних кореляційних зв'язків з показниками системного запалення та РССУ (розрахований по рівню СРБ). Таким чином, процес ремоделювання ЛШ у жінок з ГХ в клімактеричному періоді проходить на тлі стану системного запалення низького ступеня інтенсивності, причому показники варіюють залежно від фази клімактеричного періоду.

Висновки

1. При всіх патологічних типах ремоделювання ЛШ, щонайбільше при КГЛШ і ЕГЛШ, має місце формування системного запалення низького ступеня інтенсивності, а саме рівні СРБ, ІЛ-8, ІЛ-1 β , ФНП – α вищі порівняно з НГЛШ. Динаміка рівнів вказаних показників продемонструвала певну різницю у жінок в різні фази клімактеричного періоду, що необхідно враховувати при інтерпретації результатів в клініці.

2. Найбільше зростання вмісту СРБ та вивчених цитокінів виявлено у жінок з ЕГЛШ незалежно від фази клімактеричного періоду. Формування ЕГЛШ має

негативні кореляційні зв'язки з вивченими маркерами системного запалення та РССУ.

3. Формування патологічних варіантів РЛШ має позитивні прямі кореляційні зв'язки слабкої сили з віком, рівнем САТ та ДАТ, а формування ЕГЛШ – також з ІМТ та ММІ ($R = 0,201$ та $R = 0,246$ відп.), тоді як НГЛШ – негативні зв'язки з вказаними показниками.

Література

1. Соломатина Л.В. Імунологічний статус та ремоделювання серця у хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні з запальною патологією внутрішніх органів//Вісник проблем біології і медицини. —2005. — №4. —С. 98-104.
2. Annechien B., Heineman J., Marijke M. Sex hormones and the immune response in humans Human Reproduction Update 2005 11(4):411-423.
3. Blankenberg S, Yusuf S. The inflammatory hypothesis: any progress in risk stratification and therapeutic targets?// Circulation. — 2006. — Vol.114. —P.1557-1560.
4. Levy D., Garrison R.J., Savage D.D., et al. Prognostic implications
5. of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham heart study // N. Engl. J.Med.— 1990.— Vol. 322.— P. 1561—1566.
6. Lloyd-Jones D.M., Liu K., Tian L., Greenland P. Narrative review: assessment of C-reactive protein in risk prediction for cardiovascular disease// Ann. Intern. Med. — 2006. — Vol.145. — P.35-42.
7. Vasan R.S. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations// Circulation. — 2006. — Vol.113. — P.2335-2362.

Summary

THE DYNAMICS OF SYSTEMIC INFLAMMATION MARKERS BY DIFFERENT VARIANTS OF LEFT VENTRICULAR REMODELLING IN WOMEN DURING CLIMACTERIC PERIOD

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

Key words: left ventricular remodelling, perimenopause, postmenopause, CRF, cytokines

In all pathological cases of left ventricle remodelling, particularly by concentric LVH and eccentric LVH, there is the general background of systemic inflammation of low degree intensity, notably the levels of C-reactive protein, interleukin-8, interleukin-1 β , TNF- α are higher as compared to normal LV ($p < 0,05$). The level dynamics of the specified indices tend to change in women during the different stages of climacterical period, which is necessary to take into account during treatment. The highest levels of C-reactive protein and examined cytokines were found in women with eccentric LVH regardless of the climacterical period stage. The formation of LVEH has indicated the presence of negative correlation relationships with the studied systemic inflammation markers. The formation of pathological variants displayed the presence of positive direct correlation relationships of low intensity with the age, level of systolic and diastolic blood pressure, while the formation of ЭГЛЖ – with body-weight index and modified menopausal index ($R = 0,201$ and $R = 0,246$ correspondingly).

Zaporizhzhya Medical Academy of Postgraduate Education, Zaporizhzhya

Zaporizhzhya National University, Zaporizhzhya

Матеріал надійшов до редакції 24.04.2012 р.

ЕКОЛОГІЧНА МЕДИЦИНА

© Гулай Т.О.
УДК 613:633.854.78

ГІГІЄНИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ШЛЯХІВ ВИРІШЕННЯ ЕКОЛОГІЧНИХ ПРОБЛЕМ ОБУМОВЛЕНИХ ВИРОБНИЦТВОМ СОНЯШНИКА В УКРАЇНІ

Гулай Т.О.

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, м. Київ

В Украине подсолнух является доминирующей масличной культурой и основным сырьем для производства растительного масла. Вместе с Аргентиной и Россией Украина входит в тройку мировых лидеров по экспорту растительного масла. Даже при уменьшении урожайности в последние годы наблюдается стойкая тенденция к расширению посевных площадей этой культуры. Учитывая потери урожая подсолнуха от сорняков, болезней, вредителей важной составляющей интенсивных технологий его выращивания является надежная система химической защиты, которая предусматривает последовательное применение гербицидов, инсектицидов, фунгицидов, десикантов, что, в свою очередь, приводит к определенным эколого - гигиеническим проблемам. Известно, что при длительном систематическом применении на сельскохозяйственных полях любого препарата начинает снижаться его эффективность, возникает необходимость увеличения норм расхода, в результате чего увеличивается вероятность ухудшения экологической ситуации и повышается риск отрицательно воздействия химических веществ на организм человека. Решение этой проблемы требует разработки и внедрения новых действующих веществ и препаратов на их основе, которые были бы более безопасны для теплокровных организмов, имели меньшую стабильность в окружающей среде, повышенную селективность и высокую эффективность при низких нормах расходов и меньшей кратности обработок. Именно научному обоснованию гигиенических регламентов безопасного применения новых пестицидов в системе химической защиты посевов подсолнуха посвящена дана работа.

Ключевые слова: подсолнух, пестициды, гигиеническое обоснование.

Олійно-жирова галузь України є однією з провідних в агропромисловому комплексі країни [1]. Навіть в умовах фінансово-економічної кризи підприємства олійно-жирового комплексу забезпечують потреби внутрішнього ринку й постійно підвищують виробництво та розширюють світову географію збуту [2].

Домінуючою олійною культурою в Україні є соняшник, який являється основною сировиною для виробництва олії. Рослинна олія - це цінний харчовий продукт із високими смаковими якостями. Без неї не обходиться жодна світова кухня (на олії смажать, тушують, нею заправляють салати, її додають у випічку, кондитерські вироби; застосовують для виготовлення рибних та овочевих консервів тощо). Нижчі сорти олії використовують для виробництва оліфи, фарб, лаків, мила та інших виробів. При переробці насіння одержують макуху, шрот - цінний високобілковий корм для тварин. Білок соняшника використовують не тільки у тваринництві, але й для приготування харчових продуктів (білкове соняшникове борошно), також соняшник гарний медонос (медпродуктивність 1 гектара становить 47-75кг) [1, 2, 3].

Природно-кліматичні умови України дозволяють вирощувати соняшник практично на всій території. Так, 87% насіння виробляють у зоні степу, зокрема у Дніпропетровській, Донецькій, Запорізькій, Херсонській, Одеській, Кіровоградській, Луганській та Полтавській областях [4]. Згідно з даними Державної служби статистики України за період з 1980 по 1999 роки посівні площі складали в середньому 1919,8 тис/га, а врожайність - 13,48 ц/га; з 2000 по 2009 роки посівні площі під соняшник збільшились майже на 44%. На 1 червня 2011р. посівні площі під соняшником в Україні становили 4557,2 тис/га, що майже на 10% більше, ніж у попередні роки [5].

За даними ФАО основними світовими виробниками насіння соняшнику є Російська Федерація - 21%, країни ЄС - 21-27%, Україна - 19%, Аргентина - 11%, Туреччина - 3% та інші країни.

За період з 1990 по 1999 роки виробництво соняшникового насіння складало в середньому 2300,4 тис. тон, олії - 729,5 тис. тон за період з 2000 по 2011рр. виробництво насіння зросло до 4779 тис. тон, а олії до 1828,95 тис. тон. (рисунк 1).

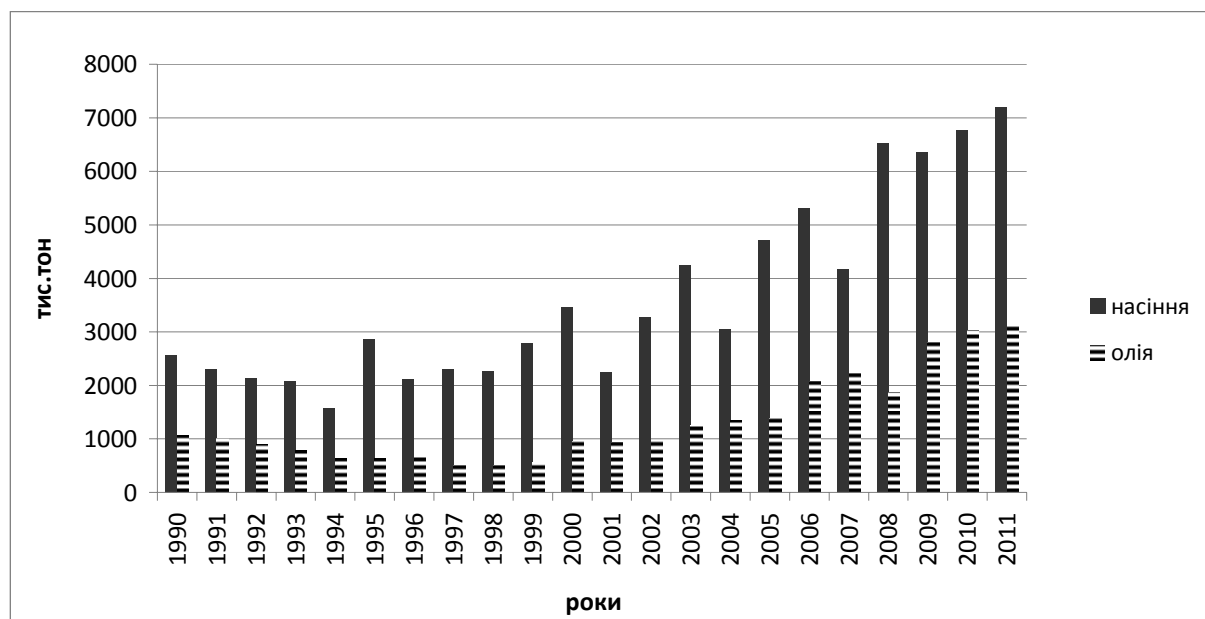


Рисунок 1. Динаміка виробництва соняшника та соняшникової олії з 1990 по 2011 рр.

Як видно з рисунку, виробництво насіння та олії соняшника зростає і за останні 10 років збільшилось в 2 та в 2,5 рази відповідно.

Соняшникова олія українського виробництва експортується до 56 країн світу, її основними споживачами на світових ринках виступають країни Близького Сходу, Північної Африки та СНД.

Україна входить в трійку світових лідерів з експорту олії (на Україну припадає 25% світового ринку виробництва) поряд з Аргентиною та Росією [3]. Зростання попиту на світовому ринку зумовлено переорієнтацією у структурі споживання на олії і жири рослинного походження через їх переваги та більш доступні ціни, порівняно з тваринними жирами [1].

Навіть при зменшенні врожайності в останні роки, спостерігається стійка тенденція до розширення посівних площ соняшникової культури. Це призводить до певних еколого-гігієнічних проблем вирощування даної культури. Соняшник дуже виснажує ґрунт, що, в свою чергу, не може не позначитися на харчовій та біологічній цінності насіння та олії. Соняшник настільки виснажує землю, що рекомендується його вирощування на одному місці раз на 8-10 років. Проте, в багатьох господарствах концентрація соняшнику в структурі посівних площ становить 25-30%, а повернення на попереднє місце вирощування здійснюється з порушенням норм (через 1 - 4 роки) [6], що призводить до підвищеного виносу поживних речовин з ґрунту, зменшення урожайності соняшнику та й інших культур сівозміни, сильного висушування і різкого погіршення фітосанітарної ситуації на полях [2]. Тому, при частому засіві на одній і тій самій площі ця культура стає більш чутлива до хвороб [9].

Однією з основних причин зниження врожайності є пошкодження рослин хворобами (фомопсис, вовчок, біла сіра та суха гниль, несправжня борошниста роса,

фомоз, іржа) та шкідниками (личинки коваликів (дротянки), різноманітні види клопів, зокрема ягідний, польовий, люцерновий).

Висока забур'яненість посівів та засміченість ґрунтів насінням з зачатками бур'янів створюють гостру конкуренцію культурним рослинам, що призводить до значних непродуктивних втрат поживних речовин і вологи, затінення й пригнічення їх, при цьому втрати врожаю від них сягають до 30%, а в роки з підвищеною вологістю - 50%. Хвороби соняшнику, окрім недобору врожаю, призводять також до погіршення якості продукції: зменшують масу насіння, його олійність, різко підвищують кислотне число олії, внаслідок чого знижуються її харчові і технологічні властивості [6].

Втрати врожаю соняшнику від бур'янів, хвороб, шкідників дуже значні, тому застосування інтенсивних технологій вирощування вкрай необхідне. Вчені вважають, що вирішальними ланками сучасної технології вирощування соняшнику є обробка ґрунту, застосування добрив, впровадження високоврожайних сортів і гібридів, оптимальне розміщення соняшника у сівозміні при поверненні на поле через 7-10 років та додавання науково обґрунтованого чередування культур, комплексний захист засобами хімічного захисту посівів від бур'янів, хвороб і шкідників.

Важлива складова інтенсивної технології вирощування соняшника - надійна система хімічного захисту, яка передбачає послідовне застосування гербіцидів, інсектицидів, фунгіцидів, десикантів.

У відповідності до Переліку пестицидів і агрохімікатів, дозволених до використання в Україні, зареєстровано 162 пестициди зарубіжного та вітчизняного виробництва для застосування на соняшнику, серед яких 6 інсектицидів та акарицидів, 10 фунгіцидів, 96 гербіцидів, 32 десиканти, 18 препаратів для протруювання насіння [8] (табл.1).

Таблиця 1

Асортимент хімічних засобів захисту рослин, дозволених до використання в Україні для захисту посівів соняшника у період з 2001 р. по 2010 р.

Призначення пестицидів	Роки				
	2001	2003	2006	2008	2010
Гербіциди	25	35	52	74	96
Інсектициди	5	7	5	5	6
Фунгіциди	2	3	3	9	10
Протруйники насіння	10	11	16	14	18
Десиканти	4	5	13	19	32
Всього	46	61	89	121	162

Як видно із даних, приведених в таблиці, асортимент хімічних засобів захисту рослин в Україні щорічно збільшується, і, відповідно, зростає рівень їх застосування у сільському господарстві. Як вид-

но з таблиці, за останні 10 років застосування гербіцидів збільшилось в 4 рази, інсектицидів – в 1,2 рази, фунгіцидів – в 5 разів, протруйників насіння – вдвічі, десикантів – у 8 разів (табл.2).

Таблиця 2

Розподіл дозволених до застосування на соняшнику хімічних засобів захисту в залежності від призначення за 2001 – 2010 роки, у % до загальної кількості.

Призначення пестицидів	Роки				
	2001	2003	2006	2008	2010
Гербіциди	54,3	57,4	58,4	61,2	59,3
Інсектициди	11,0	11,4	5,6	4,0	3,7
Фунгіциди	4,3	5,0	3,4	7,5	6,2
Протруйники насіння	21,7	18,0	18,0	11,6	11,0
Десиканти	8,7	8,2	14,6	15,7	19,8

Аналіз даних, наведених у таблиці 2, дозволив зробити висновок, що для захисту посівів соняшника за період з 2001 по 2010рр. найбільше використовували гербіциди, які займали перше місце від загальної кількості хімічних засобів захисту за період із 2008 по 2010рр., друге місце посідають десиканти, третє – протруйники насіння, а найменшу частку займають фунгіциди і інсектициди.

При тривалому систематичному застосуванні на сільськогосподарських полях будь-якого препарату починає зменшуватись його ефективність за рахунок того, що розвивається резистентність, яка, в свою чергу, викликає необхідність збільшення доз препаратів, внаслідок чого виникає небезпека погіршення екологічної ситуації та підвищення ризику небезпечного впливу хімічних речовин на організм людини. Разом з тим, різко знижується ефективність ґрунтової родючості та одночасно скорочується період дії препарату із-за прискорення всмоктування хімічних засобів захисту новими, стійкими до них видами бур'янів. Таким чином, хімізація сільського господарства супроводжується процесами забруднення об'єктів навколишнього середовища (відбувається надходження хімічних речовин у водойми, ґрунт, рослини та тваринні організми), що створює умови для проникнення їх і в організм людини.

Висновок

Одним із основних шляхів у вирішенні екологічних проблем, що виникають при вирощуванні соняшника є пошук та впровадження нових діючих речовин і пре-

паратів на їх основі, які були б більш безпечні для теплокровних організмів, мали меншу стабільність в навколишньому середовищі, підвищену селективність, та вищу ефективність при низьких нормах витрат і меншій кратності обробок.

Література

1. Державна служба статистики України.- Режим доступу: <http://www.ukrstat.gov.ua>.
2. Лихочвор В.В. Технології вирощування сільськогосподарських культур / В.В. Лихочвор, В.Ф. Пертиченко – Львів: 2010.
3. Манько Л.А. Ступінь насичення сівозміни соняшником та його вплив на розповсюдження хвороб/ Л.А. Манько //Вісник Полтавської державної аграрної академії. - № 2 – 2010.- С.-183.
4. Перелік пестицидів і агрохімікатів, дозволених до використання в Україні – Київ: 2010.
5. Побережець Н. Удосконалення системи регулювання експортної діяльності на ринку олійних культур і продуктів їх переробки / Н. Побережець // Вісник Львівського національного аграрного університету. Збірник наукових праць - № 16 (2), 2009р.- С.-150.
6. РОЗДІЛ 22. Економіка виробництва соняшнику. Режим доступу: <http://udau.edu.ua/library.php?pid=2068>.
7. Скопенко Н.С. Формування та функціонування інтегрованих об'єднань в олійно-жировій галузі України/Н.С.Скопенко, І.В.Тюха // Науковий журнал. Економіка харчової промисловості. –Київ: № 3, 2010.- С- 5-13.
8. Троценко В.І. Соняшник, селекція, насінництво, технологія вирощування/ Монографія. – Суми: 2001.
9. Фаїзов А. В. Олієжировий комплекс: Проблеми і фактори розвитку/ А.В.Фаїзов //Агроінком. Науковий журнал – Київ: № 10-12, 2011.- С-20.

Summary

HYGIENICAL ARGUMENTATION OF SOLUTION APPROACHES AS TO THE ECOLOGICAL PROBLEMS ASSOCIATED WITH THE PRODUCTION OF SUNFLOWER IN UKRAINE

T.O. Gulaj

Key words: sunflower, pesticides, hygienical argumentation.

Sunflower is the dominant oil-yielding crop and the main raw material for production of oil in Ukraine. Along with Argentina and Russia, Ukraine is one of the three world leaders in oil exports. Even with a decrease in productivity in recent years a steady trend toward expanding of acreage for this crop is observed. Taking into account the significant loss of sunflower yield because of weeds, diseases, pests, the important component of its cultivation intensive technologies is the reliable chemical defense, which provides for consistent application of herbicides, insecticides, fungicides, desiccants, which in turn leads to certain environmental and sanitary problems. It is known that prolonged systematic use of agricultural fields of any preparation starts to decrease its efficiency; it becomes necessary to increase the standards of its costs, thus increasing the probability of environmental aggravation and risk of harmful effects of chemicals on the human body. The solution of this problem requires the development and introduction of new active substances and preparations on their basis, which would be safer for warm-blooded organisms, would have less stability in the environment, increased selectivity and higher efficiency at lower costs, as well as lower processing multiplicity.

The article is devoted to the scientific substantiation of hygienic regulations of new pesticides safe use in the system of sunflower crop chemical protection.

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Матеріал надійшов до редакції 08.05.2012 р.

© Пельо І.М.

УДК 6136:633/635:632.95

ГІГІЄНИЧНА ОЦІНКА БЕЗПЕЧНОСТІ СІЛЬСЬКОГОСПОДАРСЬКОЇ ПРОДУКЦІЇ, ВИРОЩЕНОЇ З ЗАСТОСУВАННЯМ ІНСЕКТИЦИДУ ЛЯМБДА-ЦИГАЛОТРИНУ

Пельо І.М.

Інститут гігієни та екології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ

Установлено, что применение инсектицида лямбда-цигалотрина из класса синтетических пиретроидов при выращивании овощных, зерновых, масличных культур, сахарной свеклы не приводит к загрязнению им сельскохозяйственного сырья выше гигиенических нормативов и не ухудшает органолептических свойств продуктов урожая. По параметрам острой токсичности при различных путях поступления в организм человека лямбда-цигалотрин относится к I классу опасности (чрезвычайно опасный); Карате Зеон 050 CS, м.к.с. и Енжио 247 SC, к.с. – к II (опасные). Исследуемые вещества не обладают сенсibiliзирующим действием. Отдаленные эффекты действия не являются лимитирующим критерием при оценке опасности лямбда-цигалотрина и обоснования допустимой суточной дозы для человека. По результатам гигиенических исследований рассчитаны константа скорости деградации и периоды распада на 50 (τ_{50}), 95 (τ_{95}) и 99 % (τ_{99}), которые позволяют отнести лямбда-цигалотрин по критерию «стабильность в сельскохозяйственных культурах» к III классу опасности (умеренно опасный). Показано, что величины остаточных количеств и скорость деградации лямбда-цигалотрина при его применении на сахарной свекле зерновых и масличных культурах зависят от кратности обработок и агроклиматической зоны. Обоснованы максимально допустимые уровни лямбда-цигалотрина в луке, рапсе (семенах и масле), льне (семенах и масле), зерне сорго. Разработаны гигиенические регламенты применения препаратов на основе лямбда-цигалотрина - Каратэ Зеона 050 CS, м.к.с. и Енжио 247 SC, к.с. на этих культурах.

Ключевые слова: синтетические пиретроиды, лямбда-цигалотрин, остаточные количества, овощные, зерновые, масличные культуры, сахарная свекла.

Інтенсивне застосування в сільськогосподарському виробництві інсектицидів зумовлене значною втратою урожаю, спричиненою шкідниками.

Основною передумовою, що визначає перспективу застосування рівноцінних за ефективністю та екологічною доцільністю сполук, є їх безпечність для людей та довкілля.

Висока ефективність у боротьбі з широким спектром шкідників (понад 20 видів), зумовила широке використання (на 25 культурах) препаратів на основі лямбда-цигалотрину в сільському господарстві, як в умовах агропромислових комплексів (АПК), так і в приватних підсобних господарствах (ППГ) [1].

Лямбда-цигалотрин застосовується у відносно малих нормах витрати: вміст його в препаратах не перевищує 10% (переважно 5%), а норми витрати препаратів від 0,05 до 0,4 л/га.

Беручи до уваги те, що лямбда-цигалотрин – надзвичайно небезпечна сполука (I клас небезпечності за параметрами токсичності згідно з Гігієнічною класифікацією пестицидів) [2] та широко застосовується у сільському господарстві, зокрема на культурах, урожай яких не підлягає технологічній обробці (плодові, овочеві, баштанні), вважаємо, що інсектицид потребує ретельного вивчення в токсиколого-гігієнічному аспекті.

Викладене вище визначило необхідність проведення дослідження, метою якого була гігієнічна оцінка потенційної безпеки забруднення урожаю сільськогосподарських культур лямбда-цигалотрином у зв'язку з застосуванням препаратів на його основі.

Матеріали та методи дослідження

Досліджували сучасні пестициди, розроблені фірмою Сингента (Швейцарія) на основі лямбда-

цигалотрину, і дозволені до використання в Україні [1] – Карате Зеон 050 CS, м.к.с. та Енжіо 247 SC, к.с.

Вибір впав на ці препарати у зв'язку з тим, що, по-перше, вони найчастіше у порівнянні з іншими препаратами із групи синтетичних піретроїдів використовуються в сільському господарстві, по-друге, вміщують діючу речовину в різних кількостях – Карате Зеон 050 CS, м.к.с. – 5%, Енжіо 247 SC, к.с. – 10%.

Лямбда-цигалотрин: рацемічна суміш (S)- α -ціано-3-фенокси-бензил (Z)-(1R, 3R)-3-(2-хлор-3,3,3-трифтор-пропеніл)-2,2-диметилциклопропан карбоксилату та (R)- α -ціано-3-фенокси-бензил (Z)-(1S, 3S)-3-(2-хлор-3,3,3-трифтор-пропеніл)-2,2-диметилциклопропан карбоксилату (IUPAC); CAS № 91465-08-6.

Лямбда-цигалотрин – тверда речовина бежового кольору, без запаху. Температура плавлення 147°C; щільність 1,33 г/см³ при 20°C; тиск пари 2×10^{-7} Па (20°C); розчинність при 20°C: у воді – 0,005 г/дм³, в органічних розчинниках – понад 500 г/дм³. Чистота технічної речовини – 95% [3].

Карате Зеон 050 CS, м.к.с. (мікрокапсульована суспензія), вміщує 50 г/дм³ діючої речовини.

Енжіо 247 SC, к.с. (концентрат суспензії), комбінований препарат, діючі речовини якого: лямбда-цигалотрин 106 г/дм³ і тіаметоксам (неонікотинοїд) – 141 г/дм³.

Дослідження виконані у відповідності до [4].

Вивчення динаміки вмісту залишкових кількостей лямбда-цигалотрину проведено в умовах агропромислових комплексів і приватних підсобних господарств різних регіонів України при різних методах обробки (авіаційному, штанговому, ранцевому обприскуванні) овочевих, зернових, олійних культур, цукрових буряків.

Відбір проб для дослідження здійснювали згідно з «Унифікованими правилами отбору проб сільськогосподарської продукції, продуктів харчування і об'єктів навколишнього середовища для визначення мікробіологічних пестицидів» [5].

Залишкові кількості лямбда-цигалотрину визначали хроматографічними методами [6 - 9].

Об'єднання максимально допустимих рівнів (МДР) лямбда-цигалотрину в насінні і олії ріпаку, льону, в цибулі, в зерні сорго здійснювали, виходячи з

принципів комплексного гігієнічного нормування [4, 10].

МДР лямбда-цигалотрину в інших продуктах були затверджені раніше [11].

Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали за методом [12].

Результати та їх обговорення

В таблиці 1 наведені результати власних токсикологічних досліджень препаратів, до складу яких як діюча речовина входить лямбда-цигалотрин, а також дані літератури [3, 4, 13, 14].

Таблиця 1
Параметри токсичності лямбда-цигалотрину та препаратів на його основі

Досліджувана речовина	ЛД ₅₀ per os, мг/кг, щурі	ЛД ₅₀ per cut., мг/кг, щурі	ЛК ₅₀ , мг/м ² , щурі	Подразнююча дія, кролі		Сенсибілізуюча дія, Гвінейські свинки	Клас небезпечності [2]
				шкіра	слизові оболонки		
Лямбда-цигалотрин	79 (самці) 56 (самки)	696(самці) 632(самки)	65(самці) 62(самки)	помірна	помірна	відсутня	I (надзвичайно небезпечний)
Карате Зеон 050 CS м.с.	612(самці) 552(самки)	>2000	1384(самці) 1000(самки)	відсутня	слабка	відсутня	II (небезпечний)
Енжіо 247 SC, к.с.	310	>2000	>2150	помірна	помірна	відсутня	II (небезпечний)

Із наведених в таблиці даних витікає, що діюча речовина лямбда-цигалотрин належить до I класу небезпечності, препарати на його основі – до II класу небезпечності [2]. Допустима добова доза (ДДД) лямбда-цигалотрину для людини 0,003 мг/кг [11].

Результати дослідження вмісту залишкових кількостей лямбда-цигалотрину в урожаї овочевих культур, вирощених з застосуванням Карате Зеону 050 CS, м.с., наведені в таблиці 2.

Таблиця 2
Вміст лямбда-цигалотрину в овочах, вирощених з використанням Карате Зеону 050 CS, м.с.*

Томати			
Київська обл.		Вінницька обл.	
доба	вміст Л-Ц**, мг/кг	доба	вміст Л-Ц, мг/кг
0	0,045±0,008 – зелені плоди	0	0,040±0,008 – зелені плоди
6	<0,01 – зелені плоди	7	<0,01 – зелені плоди
20	н.з.*** – зелені плоди	21	н.з. – зелені плоди
30	н.з. – урожай	28	н.з. – урожай
Баклажани			
Київська обл.		Полтавська обл.	
доба	вміст Л-Ц, мг/кг	доба	вміст Л-Ц, мг/кг
0	0,047±0,008	0	<0,01
13	<0,01	14	<0,01
20	<0,01	20	н.з.
27	н.з. – урожай	28	н.з. – урожай
Огірки			
Київська обл.		Вінницька обл.	
доба	вміст Л-Ц, мг/кг	доба	вміст Л-Ц, мг/кг
0	0,052±0,011 – гудина	0	0,043±0,007 – гудина
6	0,042±0,007 – гудина	6	<0,01 – гудина
10	н.з. – плоди <0,01 – гудина	12	н.з. – плоди <0,01 – гудина
20	н.з. – урожай н.з. – урожай	20	н.з. – урожай н.з. – урожай
Цибуля (Київська обл.)			
Зелена		Ріпка	
доба	вміст Л-Ц, мг/кг	доба	вміст Л-Ц, мг/кг
0	0,08±0,01	0	0,07±0,01
3	0,06±0,01	3	<0,1
7	<0,05	7	н.з.
10	н.з. – урожай	15	н.з. – урожай

Примітка: * - томати, баклажани, огірки оброблені однократно, норма витрати препарату 0,1 л/га; цибуля – двократно, 0,2 л/га;

** - Л-Ц - лямбда-цигалотрин;

*** - н.з. – не знайдено.

Аналіз цих даних показав, що вміст лямбда-цигалотрину в рослинах та овочах швидко зменшувався і уже задовго до збору урожаю діюча речовина не була знайдена, або ж її вміст був на рівні межі визначення методу. В період збору врожаю залишкові кількості лямбда-цигалотрину в овочах всіх досліджуваних культур не були знайдені. Суттєвої різниці у вмісті лямбда-цигалотрину в овочах в залежності від регіону, де вирощували культури, не відмічено. Рівень залишкових кількостей в томатах, баклажанах, огірках був схожий. Тільки в цибулі зеленій і ріпці початковий вміст діючої речовини був дещо вищим, ніж в інших культурах.

Все, викладене вище, свідчить про те, що застосування - Карате Зеону 050 CS, мк.с. не супроводжується забрудненням урожаю овочевих культур вище встановлених нормативів.

Проте, тільки за фактичними даними важко зробити більш детальні висновки про вплив тих чи інших чинників на швидкість та характер розпаду пестицидів у сільськогосподарській сировині.

В цьому аспекті перспективним є застосування регресійних емпіричних моделей опису процесу деградації пестицидів у досліджуваних об'єктах. Із них найбільш поширена експоненціальна модель, якій відповідає залежність:

$$C_t = C_0 \times e^{-kt},$$

де: C_t – вміст пестициду в об'єкті в момент часу t ;
 C_0 – початковий вміст пестициду в об'єкті;

e – основа натурального логарифму;

k – константа швидкості протікання процесу.

Цей метод дозволяє розрахувати час розпаду досліджуваних пестицидів на 50 (t_{50}), 95 (t_{95}) і 99 % (t_{99}) [16, 17].

В такий спосіб нами розраховані показники деградації лямбда-цигалотрину в культурах, оброблених Карате Зеоном 050 CS, мк.с. (таблиця 3).

Встановлено, що відмінності в швидкості деградації лямбда-цигалотрину в овочах, вирощених в різних ґрунтово-кліматичних умовах, були несуттєвими.

Отримані результати дозволили нам за критерієм «стабільність у сільськогосподарській сировині» віднести лямбда-цигалотрин до III класу небезпечності (помірно небезпечний) [2].

Проте, пам'ятаючи, що за параметрами гострої токсичності лямбда-цигалотрин відноситься до I класу небезпечності [2], використовується для обробки овочевих культур, урожай яких не підлягає технологічній переробці, надійність обґрунтованих нормативів, в тому числі і МДР, повинна бути безсумнівною.

З урахуванням викладеного, на підставі математичних моделей деградації лямбда-цигалотрину в овочах нами розрахована його теоретична концентрація в томатах, баклажанах, огірках через 7 днів, а в цибулі через 10 днів після останньої обробки (рекомендовані строки очікування до збору урожаю) з використанням рівняння: $C_1 = C_0 \times e^{-kt}$. Результати наведені в таблиці 3.

Таблиця 3
 Швидкість деградації лямбда-цигалотрину в культурах, вирощених з використанням Карате Зеону 050 CS, мк.с. в умовах агропромислових комплексів

Культура	Параметри деградації лямбда-цигалотрину*				Надійність МДР		
	k	t50	t95	t99	t	Ct, мг/кг	МДР мг/кг
Томати (Київська обл.)	-0,0587	11,76	51,11	78,37	7	0,02	0,01
Томати (Вінницька обл.)	-0,0601	11,47	49,88	76,49	7	0,02	
Баклажани (Київська обл.)	-0,0814	8,47	36,85	56,51	7	0,02	0,01
Баклажани (Полтавська обл.)	-0,0660	10,50	45,68	70,04	7	0,01	
Огірки (Київська обл.)	-0,1310	5,27	22,89	35,11	7	0,02	0,01
Огірки (Вінницька обл.)	-0,0980	7,00	30,44	46,68	7	0,02	
Цибуля зелена (Київська обл.)	-0,1150	5,99	26,08	39,99	10	0,07	0,05 (межа визначення методу)
Цибуля ріпка (Київська обл.)	-0,0194	12,76	55,49	85,08	10	0,04	0,1

Примітка: * k – константа швидкості розпаду; t_{50} – період напіврозпаду; t_{95} – період розпаду на 95%; t_{99} – період майже повного розпаду, 99%; t – строк очікування до збору урожаю (добу); C_t – розрахунковий вміст лямбда-цигалотрину в культурі в рекомендовані строки очікування до збору урожаю.

Аналіз даних, наведених в таблиці, показав, що розходження величин МДР, встановлених на основі фактичного вмісту лямбда-цигалотрину в овочах і розрахованих в рекомендовані строки очікування до збору урожаю є цілком співставними, що свідчить про надійність обґрунтованих нормативів.

Енжіо 247 SC, к.с. - препарат комбінований (діючі речовини: лямбда-цигалотрин і тіаметоксам). Він вміщує в два рази більше лямбда-цигалотрину у порівнянні з попереднім препаратом. Норма витрати – 0,18 л/га. Розрахунок показав, що на долю лямбда-

цигалотрину приходить 0,08 л/га (тіаметоксам – 0,1 л/га), отже норма витрати лямбда-цигалотрину при застосуванні Енжіо 247 SC, к.с. не вища, ніж при використанні Карате Зеону 050 CS, мк.с.

Результати дослідження динаміки залишкових кількостей лямбда-цигалотрину в овочевих культурах, оброблених Енжіо 247 SC, к.с., наведені в таблиці 4.

Як видно з даних таблиці, в томатах початковий вміст діючої речовини був практично таким же як і при обробці культури Карате Зеоном 050 CS, мк.с., в капусті і картоплі залишкові кількості лямбда-

цигалотрину були співставні з залишковими кількостями в інших культурах, оброблених препаратом Карате Зеон 050 CS, мк.с. Лише в цибулі зеленій і цибулі ріпці початковий вміст лямбда-цигалотрину був де-що вищим, ніж при застосуванні Карате Зеону 050 CS, мк.с., відповідно на 50% і 42%.

Розраховані нами параметри деградації лямбда-цигалотрину в культурах, вирощених з використанням

комбінованого препарату Енжіо 247 SC, к.с. наведені в таблиці 5.

Слід відзначити, що деградація лямбда-цигалотрину в культурах, вирощених в умовах ППГ, відбувалась повільніше ніж в АПК (табл.5), що може бути зумовлено затіненням ділянок плодовими деревами, а також більш густою у порівнянні з АПК посадкою культур. Як відомо, за таких умов деградація синтетичних піретроїдів уповільнюється.

Таблиця 4
Вміст лямбда-цигалотрину в овочах, вирощених з використанням Енжіо 247 SC, к.с.*

Агропромисловий комплекс		Приватне підсобне господарство	
Томати			
доба	вміст Л-Ц**, мг/кг	вміст Л-Ц, мг/кг	
0	0,04±0,011 – зелені плоди	0,045±0,020 – зелені плоди	
8	0,03±0,010 – зелені плоди	0,04±0,011 – зелені плоди	
20	<0,01 – зелені плоди	н.з. - зелені плоди	
33	н.з.*** - урожай	н.з. - урожай	
Капуста			
доба	вміст Л-Ц, мг/кг	вміст Л-Ц, мг/кг	
3	0,07±0,02 - рослини	0,03±0,01- рослини	
7	0,06±0,01 - рослини	0,03±0,01 - рослини	
14	<0,01 - рослини	<0,01 - рослини	
30	н.з. – качани, урожай	н.з. – качани, урожай	
Картопля			
доба	вміст Л-Ц, мг/кг	вміст Л-Ц, мг/кг	
5	0,06±0,01 - рослини	<0,01 - рослини	
11	<0,01 - рослини	н.з. - рослини	
20	н.з. - бульби	н.з. - бульби	
41	н.з. – урожай	н.з. – урожай	
Цибуля			
Зелена		Ріпка	
доба	вміст Л-Ц, мг/кг	вміст Л-Ц, мг/кг	
11	0,12±0,04 - зелена	0,10±0,03 - зелена	
14	<0,05 - зелена	<0,1 - зелена	
20	н.з. - цибулини	н.з. - цибулини	
31	н.з. - урожай	н.з. - урожай	

Примітка: * - всі культури оброблені двократно, норма витрати препарату 0,18 л/га;

** - Л-Ц - лямбда-цигалотрин;

*** - н.з. – не знайдено.

Таблиця 5.
Деградація лямбда-цигалотрину в культурах, вирощених з використанням препарату Енжіо 247 SC, к.с. в умовах агропромислових комплексів і приватних підсобних господарств

Культура	АПК Параметри деградації*				ППГ Параметри деградації			
	К	T ₅₀	T ₉₅	T ₉₉	К	T ₅₀	T ₉₅	T ₉₉
Томати	-0,0679	10,16	44,16	67,71	-0,0285	24,23	105,35	161,54
Капуста	-0,1024	6,74	29,30	44,93	-0,0709	9,74	42,34	64,92
Картопля	-0,0552	12,49	54,32	83,29	-0,0133	52,00	226,20	346,84
Цибуля	-0,0684	10,08	43,83	67,21	-0,0385	17,91	77,90	119,45

Примітка: * К – константа швидкості розкладу; t₅₀ – період напіврозпаду; t₉₅ – період розпаду на 95%; t₉₉ – період майже повного розпаду, 99%; t – строк очікування до збору урожаю (добу); St – розрахунковий вміст лямбда-цигалотрину в культурі в рекомендовані строки очікування до збору урожаю.

Суттєвих відмінностей між МДР та розрахунковим вмістом лямбда-цигалотрину в овочах у період збору врожаю не виявлено.

Окрім овочевих, нами проведена гігієнічна оцінка залишкових кількостей лямбда-цигалотрину в інших культурах. Результати дослідження наведені в таблиці 6.

Таблиця 6
Вміст лямбда-цигалотрину в урожаї цукрових буряків, зернових і олійних культур, вирощених з використанням Карате Зеону 050 CS, мк.с.*

Цукровий буряк			
Закарпатська обл.		Вінницька обл.	
доба	вміст Л-Ц**, мг/кг	доба	вміст Л-Ц, мг/кг
0	0,065±0,013 – рослини	0	0,046±0,009 – рослини
13	0,051±0,009 – рослини	7	<0,01 – рослини
27	н.з.*** - коренеплоди <0,04 - ботвина	28	н.з. - коренеплоди <0,04 - ботвина
87	н.з. – урожай н.з. – ботвина	103	н.з. – урожай н.з. – ботвина
Кукурудза			
Київська обл.		Вінницька обл.	
доба	вміст Л-Ц, мг/кг	доба	вміст Л-Ц, мг/кг
0	0,061±0,011 - рослини	0	<0,04 - рослини
7	0,047±0,009 - рослини	14	<0,04 - рослини
27	н.з. – початки <0,04 – стебло	21	н.з. – початки н.з. – стебло
67	н.з. – зерно н.з. – стебло	69	н.з. – зерно н.з. – стебло
Озима пшениця (Київська обл.)		Сорго (Київська обл.)	
доба	вміст Л-Ц, мг/кг	доба	вміст Л-Ц, мг/кг
0	0,041±0,007 - рослини	12	0,12±0,03 – рослини
7	<0,04 - рослини	21	<0,1 – рослини
21	<0,04 - рослини	30	н.з. – зерно
31	н.з. – зерно, урожай н.з. - солома	43	н.з. – зерно, урожай н.з. - солома
Льон (Київська обл.)		Ріпак (Київська обл.)	
доба	вміст Л-Ц, мг/кг	доба	вміст Л-Ц, мг/кг
14	<0,1 – рослини	7	0,11±0,003
29	<0,1 – рослини	13	<0,1 – рослини
40	н.з. – насіння (зелене)	20	н.з. – насіння (зелене)
60	н.з. – насіння, урожай	43	н.з. – насіння, урожай

Примітка: * - посіви пшениці, сорго оброблені двократно, норма витрати препарату 0,2 л/га; кукурудзи – однократно, 0,2 л/га; льону і ріпаку – двократно, 0,15 л/га; цукрового буряку – однократно, 0,15 л/га;

** - Л-Ц - лямбда-цигалотрин;

*** - н.з. – не знайдено.

Як видно із даних таблиці, в день обробки вміст лямбда-цигалотрину в рослинах цукрового буряка, що вирощувався в Закарпатській області, був вищим на 41% у порівнянні з Вінницькою областю. Можливо, це пов'язано з більш сонячною погодою в Вінницькій області. Відомо, що лямбда-цигалотрин, як і інші представники класу синтетичних піретроїдів, швидко руйнується під впливом ультрафіолетових променів. Вірогідно, з тієї ж причини в рослинах кукурудзи, вирощених на території Вінницької області, вміст лямбда-цигалотрину був меншим, ніж Київської.

Звертає на себе увагу те, що в культурах, які оброблені двічі (сорго, ріпак, льон), вміст лямбда-цигалотрину був вищим і визначався в культурах довше.

Проте, в урожаї всіх досліджуваних культур діюча речовина не знайдена.

Про безпечність застосування досліджуваних препаратів з позиції гігієни харчування можна судити лише співставивши фактично знайдені величини залишкових кількостей з МДР.

На час проведення гігієнічних досліджень, результати яких викладені вище, були відсутні МДР лямбда-цигалотрину в цибулі, ріпаку, льоні, сорго. У зв'язку з цим нами були науково обґрунтовані гігієнічні нормативи в названих культурах та «строки очікування» до збору урожаю (табл.7).

Таблиця 7
Гігієнічні регламенти застосування лямбда-цигалотрину

Культура		МДР, мг/кг	Метод, межа визначення, мг/кг	«Строки очікування»
Цибуля:	- зелена	«не допускається»	ГРХ** [8] 0,05	10
	- ріпка	0,1	ГРХ [8] 0,1	10
Ріпак:	- насіння*	«не допускається»	ГРХ [7] 0,1	14
	- олія	0,4	ГРХ [7] 0,2	-
Льон:	- насіння*	«не допускається»	ГРХ [18] 0,1	14
	- олія	0,4	ГРХ [18] 0,2	-
Сорго		0,2	ГРХ [18] 0,01	20

Примітка: * - при нормуванні брали до уваги, що насіння ріпаку і льону використовується як лікарський засіб.

** - газорідинна хроматографія.

Розроблені гігієнічні регламенти затверджені в законодавчому порядку.

Таким чином, в результаті аналізу даних літератури і результатів власних досліджень можна зробити такі висновки.

Висновки

1. Встановлено, що інсектицид лямбда-цигалотрин у вигляді формуляції Карате Зеон 050 CS, м.с. та Енжіо 247 SC, к.с., найбільш широко використовуються в сільському господарстві України, порівняно з іншими інсектицидами класу синтетичних піретроїдів, що обумовлено їх високою ефективністю у боротьбі з широким спектром шкідників, низькими нормами витрати, помірною стабільністю в об'єктах довкілля.

2. Доведено, що за параметрами гостроти токсичності при різних шляхах надходження до організму лямбда-цигалотрин належить до I класу небезпечності (надзвичайно небезпечний); Карате Зеон 050 CS, м.с. і Енжіо 247 SC, к.с. – до II (небезпечні). Досліджувані речовини не чинять сенсibilізуючої дії. Віддалені ефекти дії не являються лімітуючим критерієм при оцінці небезпечності лямбда-цигалотрину і обґрунтуванні допустимої добової дози його для людини, яка встановлена на рівні 0,003 мг/кг маси тіла.

3. Встановлено, що за стабільністю в овочевих культурах лямбда-цигалотрин відноситься до III класу небезпечності (помірно небезпечний). Достовірна різниця в рівнях залишкових кількостей, тривалості та характері його деградації в різних культурах і агрокліматичних зонах відсутня.

4. Показано, що величини залишкових кількостей і швидкість деградації лямбда-цигалотрину при його застосуванні на цукрових буряках, зернових і олійних культурах залежать від кратності обробок та агрокліматичної зони.

5. Обґрунтовані і затверджені в законодавчому порядку максимально допустимі рівні лямбда-цигалотрину в зеленій цибулі на рівні “не допускається”, в цибулі ріпці – 0,1 мг/кг; насінні ріпаку – “не допускається”, ріпаківій олії – 0,4 мг/кг; насінні льону – “не допускається”, льняній олії – 0,4 мг/кг; сорго – 0,2 мг/кг та встановлені “строки очікування” до збору урожаю: цибулі – 10 днів, ріпаку і льону – 14 днів, сорго – 20 днів.

6. Встановлено, що застосування інсектициду лямбда-цигалотрину із класу синтетичних піретроїдів при вирощуванні овочевих, зернових, олійних культур, цукрового буряка не призводить до забруднення ним сільськогосподарської сировини вище гігієнічних нормативів і не погіршує органолептичних властивостей продуктів урожаю.

Література

1. Перелік пестицидів і агрохімікатів, дозволених до використання в Україні (офіційне видання). – К.: Юнівест Медіа, 2010. – 543 с.
2. Гігієнічна класифікація пестицидів за ступенем небезпечності: ДСанПіН 8.8.1.002-98: Затв. МОЗ України 28.08.98. – К., 1998. – 20 с.
3. Lambda-cyhalothrin; Pesticide Information Profile // EX-TOXNET, (<http://pmep.cce.cornell.edu/profiles/extoxnet/haloxyp-methylparathion/lambda-cyhalothrin-ext.html>).
4. Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов. № 4263-87: Утв. 13.03.87/МЗ СССР. – К. – 1988. – 212 с.
5. Унифицированные правила отбора проб сельскохозяйственной продукции, продуктов питания и объектов окружающей среды для определения микроколичеств пестицидов: Метод. указания. – 2051-79: Утв. 21.08.79 / М-во здравоохранения СССР. – М., 1980. – 46с.
6. Методические указания по определению остаточных количеств лямбда-цигалотрина в капусте, яблоках, винограде, соке и вине газохроматографическим методом № 167-99 // Методические указания по определению микроколичеств пестицидов в продуктах питания, кормах и внешней среде – К., 2000. – № 28. – С.122-127.
7. Методичні вказівки з визначення лямбда-цигалотрину у персиках, огірках, помідорах, баклажанах, картоплі, цукровому буряку, зерні пшениці, кукурудзі, насінні ріпаку, кукурудзяній та ріпаківій олії методом газорідинної хроматографії № 370-2002 // Методичні вказівки з визначення мікроколичеств пестицидів в продуктах харчування, кормах та навколишньому середовищі. – К., 2005. – № 41. – С. 123-140.
8. Методичні вказівки з визначення лямбда-цигалотрину у цибулі методом газорідинної хроматографії № 671-2006 // Методичні вказівки з визначення мікроколичеств пестицидів в продуктах харчування, кормах та навколишньому середовищі. – К., 2005. – № 60. – С. 146-161.
9. Методичні вказівки з визначення лямбда-цигалотрину у персиковому та томатному соках методом газорідинної хроматографії № 616-2006 // Методичні вказівки з визначення мікроколичеств пестицидів в продуктах харчування, кормах та навколишньому середовищі. – К., 2005. – № 56. – С. 73-88.
10. Проданчук Н.Г., Спыну Е.И. Современные проблемы комплексного токсиколого-гигиенического регламентирования пестицидов // Современные проблемы токсикологии. – К., – 2000. – № 1. – С. 3-5.
11. Допустимі дози, концентрації, кількості та рівні вмісту пестицидів у сільськогосподарській сировині, харчових продуктах, повітрі робочої зони, атмосферному повітрі, воді водоймищ, ґрунті: ДСанПіН 8.8.1.2.3.4.-000-2001; Затв. 20.09.01 / МОЗ України. – К., 2001. – 245 с.
12. Лапач С.Н., Чубенко А.Б. Бабиш П.Н. Статистические методы в медикобиологических исследованиях с использованием Excel. К.: МОРИОН, – 2000. – 320 с.
13. The pesticide Manual. Ineparating The Agrochemical Handbook/Editor: Clive Tomlin.–Tenth Edition. – Crop Protection Publications, 1194 p.
14. Омельчук С.Т., Коршун О.М., Сасінович Л.М., Седокур Л.К., Бардов В.Г., Коршун М.М. Порівняльна токсикологічна оцінка сучасних інсектицидів, що застосовуються в яблуневих садах // Науковий вісник Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. – 2006. – № 4. – С. 117 - 128.
15. Гончарук Е.И., Сидоренко Г.И. Гигиеническое нормирование химических веществ в почве: Руководство. – М.: Медицина, – 1986. – 320с.
16. Виповська А.П., Бардов В.Г., Омельчук С.Т. Гігієнічна оцінка поведінки ципродинілу та люфенурону у навколишньому середовищі при застосуванні пестицидів Хорус 75 WG, в.г. і Матч 050 Е.С., к.е. для захисту садів. Гігієна населених місць. – К., – 2005. – Вип. 46 – С. 526 – 535.
17. Коршун О.М., Бардов В.Г., Омельчук С.Т. Коршун М.М. Еколого-гігієнічна оцінка динаміки в об'єктах довкілля залишкових кількостей тіаметоксаму та трифлосксистробіну при застосуванні пестицидів Актара 25 WG та Флінт 50 в яблуневих садах. Гігієна населених місць. – К., – 2005. – Вип. 46 – С. 541-547.
18. Методичні вказівки з визначення лямбда-цигалотрину у динях, зерні сорго, насінні льону, льняній олії методом газорідинної хроматографії № 546-2005 // Методичні вказівки з визначення мікроколичеств пестицидів в харчових продуктах, кормах та навколишньому середовищі. – К., 2005. – № 35. – С. 84-101.

Summary

HYGIENIC SAFETY EVALUATION OF AGRICULTURAL PRODUCTS CULTIVATED USING LAMBDA-CYHALOTHRIN INSECTICIDE

I.M. Pelyo

Key words: synthetic pyrethroid, lambda-cyhalothrin, residual quantities, vegetables, grain crops, oilseeds, sugar beet.

It has been established, that the application of insecticide lambda-cyhalothrin which belongs to synthetic pyrethroid class, by cultivation of sugar beets, vegetables, grain crops, oilseeds, does not reduce the pollution of agricultural raw materials above hygienic norms and does not impair organoleptic properties of harvest. According to the acute toxicity parameters via different ways of body admission lambda-cyhalothrin belongs to I hazard class (extra-hazardous); Karate Zeon 050 CS and Enjio 247 SC belong to II hazard class (hazardous). The examined substances do not possess the sensibilization effect. Delayed actions do not pertain to the limiting criteria in the assessment of lambda-cyhalothrin hazard and the substantiation of human daily dose. According to the results of hygienic evaluation the degradation rate constant and period of decomposition 50 (T_{50}) 95 (T_{95}) 99% (T_{99}) were calculated, which allows us to classify lambda-cyhalothrin as III hazard class (moderate hazardous) by the "stability in agricultural crops" criterion. It has been showed that values of residual quantities and degradation speed of lambda-cyhalothrin during it usage on sugar beets, grain crops, oilseeds depend upon multiplicity of treatment and upon the agrochemical zone. Maximum allowable levels of lambda-cyhalothrin in onion, rape (corn and oil), flax (corn and oil), and corn of sorghum have been substantiated. Hygienic regulations of the application of Karate Zeon 050 CS and Enjio 247 SC with active ingredient of lambda-cyhalothrin during the cultivation of the aforementioned agricultural cultures have been developed.

Institute for Hygiene and Environment of O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Матеріал надійшов до редакції 14.05.2012 р.

© Яворовський О.П., Паустовський Ю.О., Ткачишин В.С., Володій М.О.
УДК 613.6:547.27:628.5

ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ МЕТИЛТРЕТБУТИЛОВОГО ЕФІРУ НА ОРГАНІЗМ ЛЮДИНИ ТА ШЛЯХИ ПРОФІЛАКТИКИ ПРОФЕСІЙНИХ ОТРУЄНЬ ЦІЄЮ РЕЧОВИНОЮ

Яворовський О.П., Паустовський Ю.О., Ткачишин В.С., Володій М.О.

Кафедра гігієни праці і професійних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ

Во многих странах мира разные объекты окружающей среды (воздух рабочей зоны, атмосферный воздух, грунтовые и поверхностные воды, почва) подвергаются значительному загрязнению метилтретбутиловым эфиром (МТБЭ) и продуктами его распада. К специфическим симптомам действия МТБЭ на организм человека можно отнести признаки поражения ЦНС: заторможенность, атаксию, сонливость, общую слабость, нарушение походки, координации движений, мышечную слабость и др. При остром отравлении как антидот может быть рекомендовано 10 % раствор кофеина и 10 % раствор коразола. Основными средствами защиты природной среды от вредного действия МТБЭ является использование в технологических процессах и операциях герметического оборудования, исключения случаев сброса МТБЭ в атмосферу и сточные воды. Контроль содержания МТБЭ в воздухе рабочей зоны необходимо осуществлять хроматографическим методом, чувствительность которого позволяет определять это вещество при ее концентрациях в этой среде ниже ПДК.

Ключевые слова:

Метилтретбутиловий ефір (МТБЕ), $C_5H_{12}O$, 2-метокси-2-метилпропан – безбарвна прозора рідина з характерним вираженням запахом, легкозаймиста, точка кипіння $+55,2^{\circ}C$. Гранично допустимі концентрації МТБЕ, що чинні в Україні, становлять: у повітрі робочої зони – 100 мг/м³; в атмосферному повітрі – 0,5 мг/м³ (максимально разова ГДК); для води рибогосподарських водоймищ – 0,001 мг/л.

МТБЕ є кисеньвмісною присадкою до бензинів, створеною як альтернатива тетраетилсвинцю. З додаванням до бензинових фракцій МТБЕ не лише усувається небезпека забруднення свинцем об'єктів довілля, а й суттєво підвищується детонаційна стійкість пального.

Застосування МТБЕ як оксигенатора бензину розпочалося на початку 70-х років 20 століття у Сполучених Штатах Америки, а пізніше й в інших країнах, у відповідь на вимоги різних організацій щодо поліпшення якості атмосферного повітря, зменшення концентрації парникових газів у автомобільних вихлопних викидах та для підвищення октанового числа бензину. Бензин, збагачений киснем, згоряє більш повно, наслідком чого є зменшення виділення забруднюючих речовин. Згідно із даними проведених досліджень, додавання МТБЕ до бензину знижує концентрацію оксиду вуглецю в автомобільних вихлопах до 20%. Кількість МТБЕ у марках високооктанового бензину може досягати 10-15% [1]; для порівняння: вміст тетраетилсвинцю становив 0,02-0,03%.

Обсяги використання МТБЕ в світі постійно збільшуються. У 2003 році обсяг виробництва МТБЕ у Європейському Союзі становив 2,6 тонн МТБЕ на добу, із найбільшою потужністю у Голландії та Бельгії. На 2004 рік у Європі річна потреба у МТБЕ вже була приблизно 3 млн. тонн. На сьогоднішній день МТБЕ є однією з найбільш синтезованих хімічних сполук в усьому світі [2].

Крім антидетонаційної добавки до автомобільного палива, МТБЕ використовується в багатьох галузях промисловості. Він застосовується як мономер для синтезу поліетилену, поліпропілену, полівінілхлориду

тощо. Деякий час також використовувався в медицині для розчинення каменів в жовчному міхурі.

Внаслідок широкого застосування МТБЕ різні об'єкти довкілля: повітря робочої зони, атмосферне повітря, ґрунтові та поверхневі води, ґрунт у багатьох країнах світу піддаються значному забрудненню як МТБЕ, так і продуктами його розпаду. Це може несприятливо впливати на різні групи працівників: робітників нафтопереробних заводів, автозаправних станцій, перевізників пального, водіїв автомобільного транспорту, автомеханіків, інших категорії робітників, а також на населення в цілому [3].

Основні джерела забруднення ґрунтових вод МТБЕ пов'язані з протіканням підземних резервуарів пального та трубопроводів, переповерхненням чи неправильним конструюванням та будівництвом резервуарів автозаправних станцій, витіканням пального при автокатастрофах тощо. Так, за даними американських спеціалістів, від 5 до 10% систем громадського водопостачання подають питну воду з вмістом МТБЕ [4].

Крім того, частина МТБЕ не згоряє в двигунах автомобілів і потрапляє в повітря у незміненому стані. Внаслідок цього забрудненню можуть піддаватись як атмосферне повітря, так і опосередковано продукти харчування, вода поверхневих джерел та підземні води, що використовуються для водопостачання та господарсько-побутових потреб населення. Таким чином, МТБЕ можна вважати глобальним забруднювачем довкілля.

На деяких нафтопереробних заводах (НПЗ) України МТБЕ одержують самостійно під час технологічного процесу шляхом синтезу з ізобутилену та метанолу у послідовних прямооточних реакторах адіабатичного типу, в яких потік реакційної маси піднімається вгору. Готовий МТБЕ під тиском системи виводиться з колони та після охолодження додається до бензину чи спрямовується для накопичення в спеціальні ємності. Технологічний процес виробництва МТБЕ автоматизований, безперервний і відбувається в герметичному обладнанні.

На інших вітчизняних НПЗ МТБЕ безпосередньо не синтезується (він поставляється з інших підприємств, переважно Російської Федерації). На цих підприємствах його тільки перекачують, зберігають та додають до бензину.

Як показали проведені нами дослідження, повітря робочої зони НПЗ контролюється за вмістом різних хімічних речовин: МТБЕ, метилового спирту та вуглеводнів нафти. На різних НПЗ концентрації цих хімічних речовин коливались від рівнів ГДК до наступних значень: МТБЕ 1,4 ГДК, метилового спирту 2,3 ГДК, вуглеводнів 6,29 ГДК.

Дані про вплив на організм в основному базуються на спостереженнях за станом здоров'я працівників, що контактують з МТБЕ – водіїв, працівників апаратурних станцій, механіків та пацієнтів, що приймали МТБЕ для лікування жовчнокам'яної хвороби [5].

МТБЕ потрапляє в організм людини через органи дихання, шкіру, слизові оболонки, шлунково-кишковий тракт.

МТБЕ – енергозалежна, ліпофільна молекула, мало молекулярного розміру, що сприяє її легкому проникненню в легенях та шлунково-кишковому тракті. Більша частина МТБЕ, що потрапила в організм виділяється в незмінному вигляді. Частина розщеплюється з утворенням трет-бутанолу та формальдегіду. Формальдегід у подальшому веде до утворення метанолу та мурашиної кислоти. Через легені виділяється метаболіт МТБЕ – трет-бутанол, а також МТБЕ в незмінному стані. Вважається, що продукти метаболізму і сам МТБЕ не проявляють тропності до будь-якого органу чи тканини. В дослідженнях, проведених на мишах, встановлено, що концентрація МТБЕ і трет-бутанолу в центральній нервовій системі (ЦНС) відповідає концентрації в крові.

Але, саме присутність МТБЕ та/або трет-бутанолу в ЦНС можна пояснити розвитком основних клінічних симптомів отруєння. Прояви з боку ЦНС ймовірно є наслідком дії МТБЕ на проникність мембран.

Тому, до специфічних симптомів дії МТБЕ на організм людини можна віднести ознаки ураження саме ЦНС: загальмованість, атаксію, сонливість, загальну слабкість, порушення ходи, координації рухів, м'язову слабкість, зниження чутливості і ейфорійний ефект, зменшення м'язового тону.

Прояви контакту з МТБЕ з боку органів і систем можна представити таким чином.

Система дихання – з моменту застосування МТБЕ в промисловості працівники скаржились на подразнення слизової оболонки, сухість в носі та роті, сухий кашель, задишку. У піддослідних тварин спостерігалось апное, тахіпное.

Розлади з боку шлунково-кишкового тракту проявляються нудотою, блюванням, спостерігається утворення вогнищ некрозу в печінці та жовчному міхурі.

Реакція з боку серцево-судинної системи спостерігається у вигляді лабільного тиску від гіпо- до гіпертонії, головокружінням.

Основна частина метаболізму МТБЕ проходить в нирках. В експерименті в умовах інгаляційної дії МТБЕ у самців щурів спостерігалась велика кількість нефропатій та підвищена кількість аденом і карцином нирок [6, 7].

Вплив МТБЕ на репродуктивну функцію при дослідженнях на тваринах проявляється збільшенням час-

тоти первинних пухлин яєчків. В експерименті МТБЕ чинив токсичний вплив на розвиток ембріона, спричинюючи розвиток вроджених вад (незрощення верхньої щелепи, недорозвинення кісткової системи), викиднів, порушення імплантації, зменшення нормальної ваги ембріонів [5].

При потрапленні в очі МТБЕ викликає подразнення слизових оболонок (кон'юнктивіт).

У пацієнтів та працівників спостерігалось незначне підвищення трансаминаз, лактатдегідрогенази сироватки крові та підвищення вмісту білірубину. У дослідях на тваринах було встановлено збільшення об'єму печінки та в деяких випадках розвиток пухлин печінки.

Дія МТБЕ на організм приводить до змін в експресії гену казеїнкінази-1 α та SNARK в таких життєво важливих органах як печінка, легені та серце. Можна припустити, що зміни в експресії казеїнкінази-1 α SNARK, Per, Clock, Bmal1, які контролюють протікання більшості циркадальних процесів в організмі, порушують регуляцію основних метаболічних процесів в організмі і сприяють виникненню злоякісних новоутворень [8, 9].

Індикатором інтоксикації МТБЕ з боку організму може проявлятися в специфічних симптомах та у виявленні МТБЕ і його метаболітів в крові. Дослідники проводили також виявлення МТБЕ у піддослідних тварин в сечі, у людей цей аналіз не був інформативний. При надходженні МТБЕ у шлунково-кишковий тракт у людей спостерігалась його концентрація в крові на рівні 0,04 мг/мл через п'ять годин, через 12-18 годин концентрація становила 0,025 мг/мл. При цьому трет-бутанол був знайдений в підшкірному жирі на животі, та в грудному молоці [5].

Перевірка рівня концентрації МТБЕ та його метаболітів в крові може бути проведена протягом декількох днів після чого сліди перебування речовини в організмі зникають.

Взаємодія МТБЕ з іншими хімічними речовинами може потенціювати його шкідливу дію. В дослідях на щурах встановлено, що наявність в організмі фенобарбіталу або ацетону прискорювали біотрансформацію в печінці МТБЕ до трет-бутанолу і формальдегіду. Також сприяє розвитку патологічних симптомів ряд екзогенних факторів – шкідливі звички, однобічна дієта тощо. Екзогенні фактори призводять до зменшення здатності до дезінтоксикації та виділення МТБЕ і його метаболітів з організму. Наприклад особи, що вживають фенобарбітал або алкоголь є більш чутливі до дії МТБЕ. Прямими індукторами МТБЕ в організмі людини прийнято вважати ацетон та етанол.

При гострому отруєнні МТБЕ після покращення самопочуття постраждалого слід вивести на чисте повітря, застосувати кисневу подушку. Відкриті ділянки шкіри, на які міг потрапити МТБЕ, слід обмити проточною водою з милом. Промивання шлунку бажано здійснити протягом першої години після отруєння для найбільшої ефективності. Очі промивають великою кількістю води.

При гострому отруєнні як інгаляційному, так і при потрапленні через шлунково-кишковий тракт як антидот може бути рекомендований кофеїн (10 % розчин кофеїну, бензоат натрію до 3 см3 одноразово підшкірно) і коразол (10 % розчин декілька раз в день по 2 см3 підшкірно і внутрішньом'язово).

Основними засобами захисту природного середовища від шкідливої дії МТБЕ є використання в технологічних процесах і операціях, пов'язаних з виробництвом, транспортуванням і застосуванням МТБЕ, герметичного устаткування та трубопроводу, виключення випадків скидання МТБЕ в атмосферу і стічні води. Рідкі продукти, що містять МТБЕ, можуть бути знешкожені термічним способом, продуктами якого є вуглекислий газ і вода.

Контроль за вмістом МТБЕ в повітрі робочої зони здійснюють хроматографічним методом, чутливість якого дозволяє визначати МТБЕ при його концентраціях в цьому середовищі нижчих за ГДК [10].

Роботи з МТБЕ проводять в приміщеннях, обладнаних відповідно до СНиП П-90-81. Для безпечної роботи приміщення мають бути обладнані обмінною припливно-витяжною вентиляцією і відповідати «Правилам безпеки в вибухонебезпечних хімічних і нафтохімічних виробництвах» (ПБВ-П-47), затвердженим Держмістехнаглядом СРСР 23.12.74 [11].

Засобами індивідуального захисту при роботі з МТБЕ є костюм бавовняний, чоботи шкіряні, рукавиці, окуляри. Для захисту органів дихання використовують фільтруючі протигази, при проведенні ремонтних робіт усередині апаратів і при аварійних ситуаціях – шлангові ізолюючі протигази або киснево-ізолюючі прилади.

Література

1. Sur, Brackemann, Pahlke/ Umweltrelevanz des Stoffes Methyltertiarybutylether (MTBE) unter besonderer Berücksichtigung des Gewässerschutzes, Umweltbundesamt. - 2003.
2. Hall, M., Firth, S., Dottridge, J., 2000. A Review of current MTBE usage and occurrence in UK groundwaters R & D

- Project P2-176, Environment Agency and The Institute of Petroleum
3. ECB, -2002. European Risk Assessment Report on Tertiary Methyl Ether. European Chemicals Bureau, Italy.
4. Stephenson, R.M. (1992). Mutual solubilities: water ketones, water ethers and water gasoline alcohols. J Chem Eng Data, 37, -P. 80-95
5. WHO International agency for research on cancer, IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Some Chemicals that Cause Tumours of the Kidney or Urinary Bladder in Rodents and Some Other Substances, 1999
6. Bird M.G., Burleigh-Flayer H.D., Chun J.S., Kneiss J.J., Andrews L.S. Oncogenicity studies of inhaled methyl tertiary butyl ether (MTBE) in CD-1 mice and F344 rats //J. Appl. Tox.- 1997.- Vol.17.- P. 45-55
7. Methyl Tertiary Butyl Ether: Vapor Inhalation Oncogenicity Study in Fischer 344 Rats. Bushy Run Research Center. (Project ID 91N0013B).- November 13, 1992.
8. Minchenko D.O., Kundieva A.V., Tsuchihara K. et al Expression of 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase-3 and VEGF mRNA in rat liver, lung and heart: effect of methyl tertbutyl ether / Minchenko D.O., Kundieva A.V., Tsuchihara K., Yavorovsky O.P., Paustovsky Y.O., Esumi H., Minchenko O.H. //Укр. біохім. журн.- 2009.- №4 (81) С. 59-68
9. Мінченко О.Г., Мінченко Д.О., Яворовський О.П. та ін. Експресія циркадіальних генів Per2, Bmal1 та Clock у печінці, легенях та міокарді щурів як показник впливу метилтретбутилового ефіру на організм /Мінченко О.Г., Мінченко Д.О., Яворовський О.П., Паустовський Ю.О., Завгородній І.В., Тсучигара К., Есумі Г. //Довкілля та здоров'я.- №3 (54).- 2010.- С.16-21.
10. Яворовський О.П., Паустовський Ю.О., Брізгіна Т.С., Вретик Г.М. Патент на корисну модель "Спосіб визначення метилтретбутилового ефіру в повітрі" №30879 (zareestrovano v Derzhavnomu reestri patentiv Ukraini na korisnu model 11 bereзня 2008 р.)
11. ТУ38.103704-90 Эфир метил-трет-бутиловый (МТБЭ). Технические условия, 2001.- 12 с.

Summary

IMPACT OF METHYL TERTIARY BUTYL ETHER ON HUMAN BODY AND PREVENTION TECHNIQUES OF OCCUPATIONAL POISONING WITH THIS SUBSTANCE

O.P. Yavorovskiy, Yu.O. Paustovskiy, V.S. Tkachishin, M.O. Volodiy

Key words: methyl tertiary butyl ether, occupational poisoning

In many countries the different parts of environment (work area air, atmospheric air, soil and surface waters, and ground) are being considerably polluted by methyl tertiary-butyl ether (MTBE) and by its decay products.

Specific symptoms of MTBE poisoning include the central nervous system damage: sedation, ataxia, somnolence, general weakness, gait disorder, dystaxia, muscular weakness, etc.

Acute poisoning can be treated with a 10 % solution of caffeine and 10 % solution of corazolium as an antidote.

The main means of environment protection from harmful MTBE effects are the application of air-tight equipment in technological processes and operations; elimination of MTBE discharges into the atmospheric air and waste waters.

The control over MTBE content in the work area air is achieved via the use of chromatographic method, the sensitivity of which allows to detect this substance at less than the maximum allowable concentrations.

Hygiene and occupational medicine department of O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Матеріал надійшов до редакції 17.04.2012 р.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

© Воровський О.О., Сегеда Т.П.
УДК:617.55-007.43-089.844

ГРИЖОНОСІЙСТВО - ЦЕ НАСЛІДОК ВІКОВИХ ДЕГЕНЕРАТИВНО-ІНВОЛЮЦІЙНИХ ПРОЦЕСІВ В СПОЛУЧНІЙ ТКАНИНІ ЧИ ГЕНЕТИЧНОГО ПОЛІМОРФІЗМУ ЕЛАСТИЧНИХ МІКРОФІБРИЛ?

Воровський О.О., Сегеда Т.П.

Обласний госпіталь для інвалідів Вітчизняної війни, м. Вінниця.
Інститут сорбції та проблем ендоекології НАН України, м. Київ.

В этой работе за цель исследования поставлено изучение причины грижеобразования на уровне ультраструктурных изменений соединительной ткани и генетического полиморфизма фибриллярных белков. На наличие точечной мутации эластина (ELN) было обследовано 87 больных. Этот контингент был разделён на две группы. Основная группа состояла из 55 (63,2%) лиц с грыженосительством. Сравнительная группа - 32 (36,8%) без грыженосительства. 5 больным с грыжами различной локализации, где по возрасту один был молодого, а 4 – пожилого и престарелого, было проведено электроно-микроскопическое исследование апоневроза и поперечной фасции. Проведённые исследования свидетельствуют, что в патогенезе развития грыжевой болезни в результате электроно-микроскопического исследования установлено, что у больного-грыженосителя молодого возраста снижение механических свойств соединительной ткани проявилось за счёт уменьшения количества фибриллярного компонента эластических волокон и дезкомплексацией коллагеновых волокон с формированием многочисленных щелей. Для пациентов пожилого и престарелого возраста, кроме этого, характерными есть склеротические, дистрофические, атрофические и инволюционные изменения всех структурных элементов соединительной ткани. Весомым значением есть точечная мутация в 20 экзоне g28197A>G аллели, что есть причиной нарушения прочности и упругости эластических микрофибрилл. Этот генетический полиморфизм причастен к большой достоверности развития грыжевого дефекта у гомозиготных (GG) пациентов, а при сочетании с возрастными дегенеративными процессами – у гетерозиготных (AG).

Ключевые слова: грижа, апоневроз, фасция, мутация, эластин, коллаген.

Дане дослідження є фрагментом комплексної програми Вінницького національного медичного університету МОЗ України "Розробити та експериментально обґрунтувати нові методи хірургічного лікування захворювань органів черевної порожнини" (№ держреєстрації 0101U006801).

Актуальність

Серед хірургічних втручань перше місце займають операції з приводу гриж передньої черевної стінки, щорічно їх виконують понад 20 мільйонів, що складає 10-20% від всіх оперативних втручань [3]. З віком частота грижозносіїв зростає, і в осіб похилого та старечого віку складає від 42,4-45,0% до 60-65% [2]. В даній віковій категорії спостерігається особливо велика кількість рецидивів, де тільки при первинних грижесіченнях складає 40-80,5% [1]. Більшість авторів відзначають, що при наданні допомоги хворим похилого та літнього віку (ПСВ) хірург зіштовхується з проблемою якісної та кількісної неповноцінності передньої черевної стінки з вираженими патологічними та атрофічно-дегенеративними змінами апоневротичних та м'язових утворень в ділянці грижового дефекту, з різ-

ким порушенням мікроциркуляції [5,7], або, як ще називають, з "хворобою колагенового матриксу" та "колагенової недостатності" [9]. На їх думку, у патогенезі недиференційованої дисплазії сполучної тканини визначну роль відіграють не вікові морфологічні дистрофічні зміни, а порушення синтезу її структурних білків, в першу чергу колагену та еластину. За їх ствердженням, дефіцит в архітектоніці сполучної тканини колагену I та III типу призводить до розвитку не локальних дефектів передньої черевної стінки, а, так званої, грижової хвороби [4,6].

Встановлено, що еластичні волокна складаються з мікрофібрил еластину, які й несуть відповідальність за стійкість та пружність фасції. На зниження кількості мікрофібрил в колагенових та еластинових волокнах, можливо впливають ще невідомі генетичні фактори, а саме мутації в гені АНО [8] та виділили ще один фак-

тор ризику грижоутворення, а саме – генетичний поліморфізм фібрилярних білків [4,8].

Мета дослідження

Вивчити причини грижоутворення на рівні ультраструктурних змін сполучної тканини та генетичного поліморфізму фібрилярних білків у пацієнтів з грижозістю та у осіб без грижової хвороби.

Матеріали та методи дослідження

На наявність точкової мутації еластину (ELN) було обстежено 87 хворих. Даний контингент був розділений на дві групи. Основна група складалась з 55 (63,2%) осіб з грижозістю. Вік хворих коливався від 41 до 95 років, середній вік склав $80 \pm 4,0$ років. За локалізацією пахвинні грижі склали 29 (52,7%) випадків, де рецидиви захворювання мали місце у 8 (14,5%) пацієнтів; пупкова грижа - 12 (21,8%), де рецидиви спостерігались у 4 (7,3%); грижа білої лінії живота – 10 (18,2%), де рецидиви спостерігались у 2 (3,6%); грижі іншої локалізації - 4 (7,3%), рецидиви захворювання були відсутні. Порівняльна група складала 32 (36,8%) особи. Вік хворих коливався від 36 до 86 років, середній вік склав $72 \pm 3,0$ років. Грижозістю у осіб даної групи були відсутні. В обох групах серед супутньої патології були відсутні захворювання сполучної тканини.

Для визначення точкової мутації еластину (ELN) у всіх 87 хворих кров у розмірі 5мл забирали внутрішньовенно у пробірки типу "vacuette" з антикоагулянтним розчином ЕДТА 3,7 на тще серце з 8 по 9 години ранку. Досліджуваний матеріал зберігали та транспортували при температурі -5°C . Дане дослідження проводилось на базі НДІ генетичних та імунологічних основ розвитку патології та їх фармакогенетики (ВДНЗУ "Українська медична стоматологічна академія"), м. Полтава (проф. Кайдашев І.П., к.мед.н. Шликова О.А.). Виділяли ДНК з лейкоцитів периферичної крові за допомогою набору "ДНК-експрес-кров" (ЛіТех, Россия). Визначення поліморфізму гену еластину g28197A>G в ехон 20 проводили методом алель-специфічної полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі з використанням специфічної пари праймерів та проб ("Синтол", Россия).

Для електронномікроскопічного (ЕМ) аналізу зразки, отримані під час хірургічного втручання, подрібнювали до розміру 1 мм^3 , фіксували впродовж 1,5 години в розчині, який містив 2,5% глутаральдегід і 2% параформ на 0,1 М какодилатному буфері (pH 7,4), промивали в тому ж буфері впродовж 12 годин, дофіксували в 2% розчині чотириокису осмію 1,5 години, зневоднювали у спиртах висхідної концентрації та ацетоні і заливали в епон. На ультрамікротомі LKB 8800 III виготовляли напівтонкі зрізи (1-2 мкм), забарвлювали їх метиленовим синім на 1% розчині бури. Ультратонкі зрізи контрастували уранілацетатом й цитратом свинцю. Препарати вивчали та фотографували під електронним мікроскопом JEM 100 CX (Японія). Дане дослідження проводили на базі Інституту сорбції та проблем ендоекології НАН України, м. Київ (зав. відділом проф. Терещенко В.П., с.н.с. к.м.н. Сегеда Т.П.). В дослідженні проаналізовано клітинну та субклітинну організацію зразків апоневрозу та фасцій, отриманих від хворих: 1) Р. – 23 р.; 2) С. – 71 р.; 3) Г. – 71 р.; 4) Н. – 67 р.; 5) Г-к В.І. – 81 р.

Результати та їх обговорення

Хворий Р. (23 р.) Фасція. Показовим дефектом сполучної тканини ми вважаємо формування розколин поміж щільно розташованих колагенових фібрил. У нашому спостереженні фібрилярний компонент еластичних волокон був слабо представлений (рис. 1). Еластичні волокна у вигляді гілчастих розгалужень та покручених структур, розташовувались поміж колагенових волокон, які кількісно переважали (рис. 2).

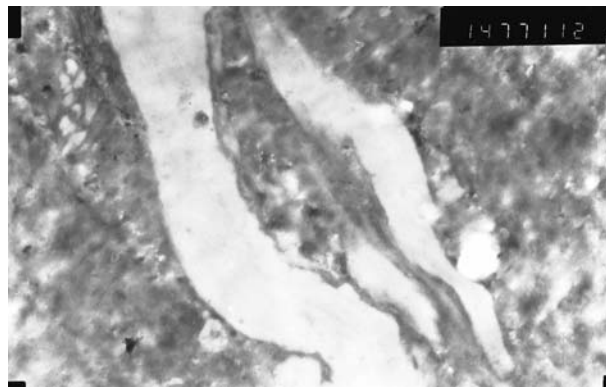


Рис. 1. Мала кількість фібрилярних структур еластичних волокон у фасції хворого Р. X 14 000.

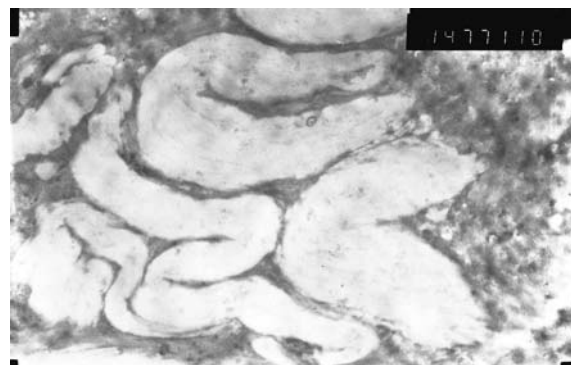


Рис. 2. Покручені еластичні волокна у фасції хворого Р. X 14 000.

Апоневроз. Встановлено, що кількість еластичних волокон була ще меншою, ніж в останній. Для них також була характерною незначна кількість мікрофібрил в аморфному матеріалі цих волокон (рис. 3).

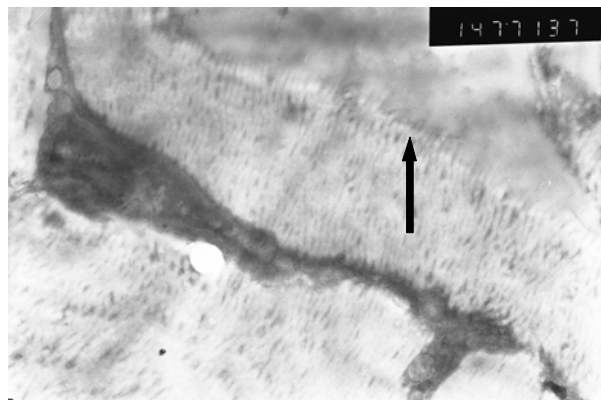


Рис. 3. Незначна кількість мікрофібрил в еластичному волокні (стрілка) апоневрозу хворого Р. X 14 000.

Хворі ПСВ. Фасція. При ЕМ дослідженні встановлено, що при збереженості типової структури колагенових фібрил, в багатьох ділянках досліджених зразків фасцій всіх хворих цієї групи зустрічались зони з хаотичним заляганням фібрил або з відокремленням та дистанціюванням колагенових волокон. Зустрічались щілини між волокнами сполучної тканини, а також зони з деструкцією колагену, його розволокненням, накопиченням зернистих та аморфних мас в ділянках фібриноїдних змін. Серед особливостей організації еластичних волокон в групі хворих ПСВ, окрім зменшення кількості мікрофібрил, слід зазначити дезорганізацію цих структур, що призводило до фрагментації їх компонентів – аморфного і мікрофібрилярного матеріалів (рис. 4).

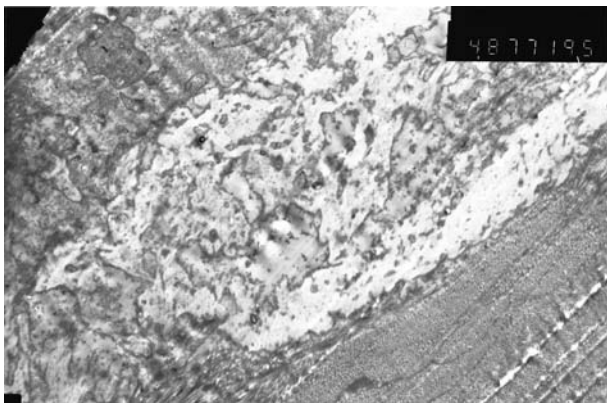


Рис. 4. Дезорганізація і фрагментація еластичного волокна в сполучній тканині фасції хворого Г-к. Х 4 800.

Апоневроз. Еластичні волокна були значно менш численними. Колагенові волокна мали зони заповнені зруйнованими колагеновими фібрилами, які набували вигляду зернистих чи аморфних мас.

З'ясовано, що еластичні властивості даної тканини залежать від синтезу тропоеластину, який багатий неполярними амінокислотами, що створюють гідрофобний міцний домен. Якщо є мутація, то порушується дозрівання тропоеластину за рахунок зниження міцності гідрофобних зв'язків. Встановлено, що точкова мутація в 20 екзоні g28197A>G алелі викликає в складі еластину амінокислотну заміну S442G в гідрофобній ділянці [12]. Хворих у нашому дослідженні ми аналізували на наявність саме даної мутації.

Із 55 хворих основної групи дана мутація зустрічалась у 13 хворих (23,6%), із них рецидив захворювання мав місце у 6 (46,2%) випадках, де 4 (7,3%) були гомозиготи (GG), а 9 (16,4%) – гетерозиготи (AG). В той же час в порівняльній групі точкова мутація спостерігалась в 3 (9,4%) випадках, де 1 (3,1%) – гомозиготи (GG), а 2 (6,3%) – гетерозиготи (AG). Таким чином отримали достовірну різницю ($p < 0,05$) частоти

даної мутації між основною групою, куди увійшли хворі з різною локалізацією гриж і та контрольною групою, де грижова патологія була відсутня. Також слід відзначити високий відсоток (46,2%) пацієнтів в даній групі з рецидивним перебігом хвороби.

Висновок

Проведені дослідження свідчать, що в патогенезі розвитку грижової хвороби в результаті ЕМ дослідження встановлено, що у хворого-гриженосія молодого віку зниження механічних властивостей сполучної тканини проявилось за рахунок зменшення кількості фібрилярного компоненту еластичних волокон та дезкомплексацією колагенових волокон з формуванням численних щілин. Для пацієнтів ПСВ, окрім того, характерними є склеротичні, дистрофічні, атрофічні й інволюційні зміни всіх структурних елементів сполучної тканини. Вагоме значення має точкова мутація в 20 екзоні g28197A>G алелі, що стає причиною порушення міцності та пружності еластичних мікрофібрил. Цей генетичний поліморфізм причетний до великої вірогідності розвитку грижового дефекту у гомозиготних (GG) пацієнтів, а при поєднанні з віковими дегенеративними процесами – у гетерозиготних (AG).

Література

1. Гибало Р.В. Способ лечения паховых грыж / Р.В.Гибало, М.О.Бежевец, Г.В.Кудинов та ін. // Материалы науч.-практ. конференции "Современные методы хирургического лечения вентральных грыж и эвентраций" 27-28 сентября 2006 г. Алушта 2006; С. 51-52.
2. Жебровский В.В. Хирургия грыж живота / В.В. Жебровский // Москва, 2005. 381 с
3. Манойло М.В. Лікування двобічної пахової грижі / М.В. Манойло // Клінічна хірургія. – 2006. - № 8. – С34-36.
4. Милиця К.М. Грижова хвороба: патогенез та діагностика / К.М.Милиця, М.М.Милиця, Ю.Д.Торопов // Львівський медичний часопис. – 2009. - №3. – С. 17-19.
5. Павленко В.В. Хирургическое лечение паховой грыжи у больных пожилого и старческого возраста / В.В. Павленко // Клиническая геронтология. – 2006. - № 6. - С. 18-21.
6. Смирнова М.Ю. Недеференцированные дисплазии соединительной ткани и их значение в акушерско-гинекологической практике / М.Ю.Смирнова, Ю.И.Строев, Д.А. Ниаури и др. // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2006. - № 4. – С. 95-104.
7. Шулуто А.М. Некоторые геронтологические аспекты хирургического лечения паховых и пупочных грыж / А.М. Шулуто // Клиническая геронтология. – 2006. - № 6. – С. 3-6.
8. Rodrigues Jr.A.J. Quantitative analysis of collagen and elastic fibers in transversalis fascia in direct and indirect inguinal hernia / Jr.A.J.Rodrigues, C.J.Rodrigues, A.C.P.Cunha, J.H.Yoo // Rev. Hosp.Clin. Fac. Med. S Paulo. – 2002. - Vol 57. – P. 265-270/
9. Zheng H. Recurrent inguinal hernia: disease of the collagen matrix / H.Zheng, Z.Si, R.Kasperk // Wold. J. Surg. – 2002. Vol. 26, № 4. – P. -401-408.

Summary

IS HERNIA A CONSEQUENCE OF AGE-RELATED DEGENERATIVE INVOLUTIONAL PROCESSES IN THE CONNECTIVE TISSUE OR GENETIC POLYMORPHISM OF ELASTIC MICROFIBRILS?

O.O. Vorovsky, T.P. Segeda

Key words: hernia, aponeurosis, fascia, mutation, elastin, collagen.

The aim of the research was to study the causes of hernia formation at the level of ultrastructural alterations in connective tissue and genetic polymorphism of fibrillar proteins. The presence of point mutation of elastin (ELN) was examined in 87 patients. They were divided into two groups. The main group consisted of 55 (63.2%) individuals with hernia. The comparison group consisted of 32 (36.8%) individuals without hernia. Among 5 patients with hernias of different localization (one of them was younger than the four others) electronics microscopic study of the aponeurosis

and the transverse fascia was performed. The performed electronic microscopic studies displayed that in the younger hernia patient the decrease of connective tissue mechanical properties was manifested by the reduction in the amount of elastic fibers fibrillar component and discomplication of collagen fibers with formation of numerous of gaps. Elderly patients, in addition, have the characteristic sclerosis, degenerative, atrophic and involutinal changes of the structural elements of connective tissue. Significant value is the point mutation in 20 exon g28197A> G allele, which is the cause of disorders of the strength and resilience the elastic microfibrils. This genetic polymorphism is implicated to a great confidence of the hernial defect in homozygous (GG) patients, and when combined with age-related degenerative processes – in heterozygous (AG).

Institute for Sorption and Problems of Endoecology National Academy of Sciences of Ukraine
Regional hospital for Great Patriotic War Veterans, Vinnytsia.

Матеріал надійшов до редакції 20.04.2012 р.

© Куцевляк В.Ф.*, Лахтін Ю.В.*, Макаренко О.А. **.

УДК 577.1:504.054:611.018.54:615.036

ПОРУШЕННЯ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО ГОМЕОСТАЗУ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ЩУРІВ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЯ ЗА УМОВ НАДМІРНОГО НАДХОДЖЕННЯ СОЛЕЙ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ

Куцевляк В.Ф. *, Лахтін Ю.В. *, Макаренко О.А. **.

*Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків

**ДУ «Інститут стоматології АМН України», м. Одеса

В сыворотке крови крыс изучалось содержание диеновых конъюгатов, малонового диальдегида и активность каталазы, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы при избыточном поступлении солей тяжелых металлов и влияние альфа-липоевой кислоты на эти показатели. Установлено, что соли тяжелых металлов повышают содержание продуктов перекисидной окислации липидов и истощают резервы ферментативной антиоксидантной защиты. Через два месяца приёма альфа-липоевой кислоты нормализуется прооксидантно-антиоксидантный дисбаланс.

Ключевые слова: каталаза, супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид, соли тяжелых металлов, альфа-липоевая кислота.

Вступ

В результаті інтенсивного розвитку промисловості, сільського господарства, транспорту хімічні елементи стали повсюдними забруднювачами навколишнього середовища. Потрапляючи в надлишку в організм людини, вони можуть стати причиною розвитку техногенних гіпермікроелементозів [5].

Детальні дослідження протягом останніх двох десятиліть показали, що різні комбінації солей важких металів (СВМ) мають здатність виробляти в біологічних системах вільні радикали. Порушення гомеостазу іонів металів може призвести до індукції оксидативного стресу з утворенням активних форм кисню і пригніченням системи антиоксидантного захисту (АОЗ) [6, 9].

Для попередження оксидативного стресу запропоновано низку препаратів, які мають антиоксидантні властивості. Аналізуючи дані літератури по антиоксидантам, ми враховували той факт, що індуктором оксидативного стресу виступали СВМ. Саме тому звернули увагу на α -ліпоєву кислоту (ALA). По-перше, вона є важливим компонентом біологічних мембран, захищає їх від перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), грає істотну роль в мітохондріальних дегідрогеназних реакціях, будучи ко-фактором таких ферментів, як піруватдегідрогеназа і α -кетоглутаратдегідрогеназа [12], ефективна при лікуванні різних патологічних станів, які супроводжує оксидативне ушкодження [11]. По-друге, ALA здатна створювати міцні хелатні зв'язки з іонами металів і тим самим сприяє детоксикації важких металів [13, 14].

Мета: провести аналіз дисбалансу системи ПОЛ та АОЗ у сироватці крові щурів на тлі сумісної дії солей Fe, Zn, Pb, Cu, Mn, Cr та його корекцію α -ліпоєвою кислотою.

Результати та методи дослідження

Дослідження проводилося на 52 статевозрілих безпородних білих щурах-самцях з вихідною масою 180-200 г. Всі тварини були поділені на 3 групи: I-шу групу (n=21) становили контрольні щури, які отримували питну воду. Тварини II-ї групи (n=14) отримували питну воду з комбінацією СВМ: $(\text{ZnSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}) - 5$ мг/л, міді $(\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}) - 1$ мг/л, заліза $(\text{FeSO}_4) - 10$ мг/л, марганцю $(\text{MnSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}) - 0,1$ мг/л, свинцю

$(\text{Pb}(\text{NO}_3)_2) - 0,1$ мг/л, хрому $(\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7) - 0,1$ мг/л. Щурам III групи (n=17) крім вищезгаданих СВМ вводили внутрішньошлунково препарат α -ліпоєвої кислоти «Альфа-ліпон» (БАТ «Київський вітамінний завод», Україна) з розрахунку 100 мг / кг ваги 1 раз на добу. Доступ до води вільний. В кожній групі тварин виводили з експерименту на 30, 60 та 90 добу. Під ефірним наркозом тварин декапітували, проводили забір крові. Вміст дієнових кон'югат (ДК), малонового діальдегіду (МДА), активність ферментів супероксиддисмутази (СОД), каталази (КТ) та глутатионпероксидази (ГПО) в сироватці крові визначалась в лабораторії біохімії ДУ «Інститут стоматології АМН України» (м. Одеса).

Статистичну обробку матеріалу проводили за параметричними критеріями (середнє значення – М, стандартна похибка – m), статистичну значущість відмінності між показниками двох незалежних груп - непараметричним критерієм (W-критерій Вілкоксона) за допомогою пакету статистичної програми AtteStat 10.8.4. for MS Excel. Статистично значущими вважали відмінності при $p \leq 0,05$.

Під час експерименту лабораторних тварин утримували відповідно до правил, прийнятих Європейською конвенцією із захисту хребетних тварин, яких використовували для експерименту і наукових завдань (Страсбург, 1986 р.) та «Загальних етичних правил експериментів над тваринами», затверджених І Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001).

Результати та їх обговорення

Отримані дані, які подано в таблиці 1, свідчать, що вміст ДК у сироватці крові щурів II групи мав вірогідний ріст у 1,7 рази. Із збільшенням терміна експерименту збільшувався і рівень ДК. На 30 добу його вміст зростав на 70,9% ($p=0,02$), 60 і 90 добу йшло поступове збільшення на 72,2% ($p=0,01$) та 83,3% ($p=0,03$) відповідно від контрольних значень. Динаміка вмісту МДА мала таку ж саму тенденцію, на тлі дії СВМ його концентрація збільшувалась в 1,4-1,5 рази. Після 30 та 60 доби відзначалося статистично значиме збільшення його рівня в порівнянні з контролем на 38,2% ($p=0,008$) та 37,0% ($p=0,005$) відповідно і максимальне збільшення на 90 добу – 46,4% ($p=0,01$).

Таблиця 1
Вміст продуктів ПОЛ у сироватці крові щурів, М±m

Продукти ПОЛ	Доба	Група щурів		
		I n=21	II n=14	III n=17
Дієнові кон'югати, ммоль/л	30	0,86±0,08	1,47±0,17*	1,17±0,12
	60	0,90±0,12	1,55±0,12*	0,97±0,13**
	90	0,90±0,14	1,65±0,08*	1,02±0,06**
Малоновий діальдегід, ммоль/л	30	0,878±0,044	1,213±0,045*	1,116±0,009***
	60	0,911±0,068	1,248±0,028*	1,068±0,038**
	90	0,897±0,060	1,313±0,047*	1,014±0,044**

Примітка. Різниця між групами з вірогідністю $p < 0,05$: *II-I, **III-II, ***III-I

Як бачимо, комбінація солей Fe, Zn, Pb, Cu, Mn, Cr викликала індукцію процесів ліпопероксидації в сироватці крові, що підтверджує наші попередні дослідження стосовно тканин ясен [3]. Основний механізм ініціації процесів ПОЛ цими металами полягає в утворенні супероксидних радикалів, гідроксильних радикалів (в основному по реакції Фентона) та генерації активних форм кисню [9].

У фізіологічних умовах процес пероксидного окислення ліпідів знаходиться під постійним контролем ферментативних і неферментативних антиоксидантних систем клітини. Як відомо, інтенсивність процесів ПОЛ в організмі визначається не тільки факторами, які його ініціюють, але і станом антиоксидантної системи, яка представляє собою сукупність захисних механізмів клітин, тканин, органів і систем, спрямованих на збереження і підтримання гомеостазу в організмі [1]. У відповідь на введення в організм токсичних чинників відбувається активація захисно-компенсаторних

механізмів, що проявляється змінами в активності таких потужних ферментів-антиоксидантів, як СОД, КТ, ГПО. Вони мають певну спеціалізацію по відношенню до конкретних видів радикалів і пероксидів [7].

Дія СВМ малої інтенсивності викликає зниження активності ферментативної ланки системи АОЗ (табл. 2). Активність каталази в сироватці крові щурів під впливом СВМ статистично значуще знижується на 30 добу на 49,9% ($p=0,051$), 60 – на 44,0% ($p=0,003$), 90 – на 49% ($p=0,025$) від контрольної групи. Активність СОД на 30 добу знижалась на 43,2% ($p=0,1$), проте достовірне зниження відбувалось з 60 доби – на 40,7% ($p=0,01$), 90 – на 39,0% ($p=0,02$) від контрольної групи. Серед усіх ферментів АОЗ найменші коливання активності зазнавала глутатіонпероксидаза, її активність в середньому знижувалась лише у 1,2 рази. На 30 добу вживання СВМ рівень активності ГПО зменшився на 7,6% ($p=0,3$), на 60 добу – 17,4% ($p=0,007$), на 90 добу – 14,8% ($p=0,045$) від контролю.

Таблиця 2
Активність ферментів АОЗ в сироватці крові щурів, М±m

Ферменти	Доба	I група n=21	II група n=14	III група n=17
Каталаза, мкат/л	30	0,315±0,031	0,180±0,003*	0,271±0,018**
	60	0,309±0,031	0,173±0,008*	0,288±0,09**
	90	0,314±0,035	0,160±0,012*	0,283±0,030**
Супероксиддисмутаза, у.од./г	30	0,361±0,05	0,205±0,02	0,288±0,02
	60	0,327±0,03	0,194±0,02*	0,303±0,016**
	90	0,328±0,02	0,200±0,03*	0,310±0,02**
Глутатіонпероксидаза, мк-кат/кг	30	1,44±0,04	1,33±0,01	1,48±0,01
	60	1,49±0,05	1,23±0,02*	1,32±0,03**
	90	1,42±0,07	1,21±0,05*	1,40±0,04**

Примітка. Різниця між групами з вірогідністю $p < 0,05$: *II-I, **III-II, ***III-I

Отже, вплив солей Fe, Zn, Pb, Cu, Mn, Cr порушує стаціонарну рівновагу між прооксидантно-антиоксидантною системами у сироватці крові щурів. Це призводить до оксидативного стресу, який може стати причиною структурно-метаболических змін в біомембранах і, згодом, індуктором прогресуючого ушкодження тканин пародонта [10], що підтверджено нашими попередніми дослідженнями [2].

Для корекції порушень, викликаних оксидативним стресом, тваринам вводилась альфа-ліпоєва кислота. Вживання α -ліпоєвої кислоти щурами III групи сприяло спаданню рівня ДК в 1,3-1,6 рази в порівнянні з II групою. Так, на 30 добу відбувалось зниження на 20,4% ($p=0,2$), на 60 – 37,4% ($p=0,02$), 90 – на 38,2% ($p=0,01$). Статистично значиме зниження вмісту ДК у сироватці відбувалось після 60 діб вживання α -ліпоєвої кислоти. Під впливом ALA у щурів III групи знижується рівень МДА у сироватці крові. В порівнянні з II групою він знижувався на 8,0% ($p=0,2$), 14,4% ($p=0,01$), 22,8% ($p=0,01$) відповідно через 30, 60 та 90

діб. Доказове зменшення вмісту МДА у сироватці спостерігалось на 60 добу вживання ALA.

Антирадикальний ефект ALA може бути обумовлений підвищенням ефективності оксидативного фосфорилування [4], вона здатна зв'язувати Cu^{2+} в ліпопротеїнах, інгібуючи Cu -індуковану пероксидацію ліпопротеїнів низької щільності [14] і підсилювати здатність клітин видаляти активні форми кисню [15], а також утворювати міцні комплекси з іонами металів [13].

Не зважаючи на інгібування процесів ліпопероксидації, вживання α -ліпоєвої кислоти не приводило до повернення продуктів ПОЛ до вихідних значень, їх вміст залишався більшим ніж в контролі. Так, рівень ДК на 14,8% ($p=0,03$), а МДА на 17,4% ($p=0,001$) був вищий за контроль.

Вживання α -ліпоєвої кислоти щурами III групи сприяло підвищенню активності всіх ферментів АОЗ. У каталази воно було більше в 1,5-1,8 рази. Причому, із збільшенням терміну вживання ALA її активність збільшувалась. На 30 добу вона була на 50,6%

($p=0,03$), 60 – на 66,5% ($p=0,02$), 90 – на 76,9% ($p=0,01$) вища за щурів II групи. Також підвищувалась активність СОД в 1,4-1,6 раз. Рівень її активності на 40,5% ($p=0,4$), 56,2% ($p=0,008$) та 55,0% ($p=0,03$) був вищим відповідно на 30, 60 та 90 добу спостереження ніж у тварин II групи. Найменше підвищення активності в 1,1-1,2 рази відбувалось у ГПО. Після 30 діб вживання ALA вона на 11,3% ($p=0,2$), 60 діб – на 7,3% ($p=0,01$), 90 діб – на 15,7% ($p=0,007$) була вище за показники у тварин з II групи.

Таке підвищення антиоксидантного потенціалу сироватки крові за рахунок ALA на тлі дії СВМ забезпечено тим, що вона уявляє собою різноспрямований антиоксидант, який може діяти як у водорозчинних, так і у жиророзчинних ділянках клітин і тканин. Крім того, α -ліпоєва кислота допомагає підсилити позитивний ефект інших важливих антиоксидантів в організмі, таких як глутатіон, кофермент Q₁₀, сприяти регенерації вітамінів С і Е [8].

Активність ферментів АОЗ після призначення α -ліпоєвої кислоти також, як і продукти ПОЛ, не повертається до вихідних показників. Хоча рівень активності КТ, СОД і ГПО не досягав значень контрольної групи, проте зниження активності КТ на 8,3% ($p=0,4$), СОД на 10,9% ($p=0,3$) та ГПО на 2,8% ($p=0,3$) не мало статистично значущої різниці. Тобто, можна стверджувати, що ALA сприяла нормалізації системи АОЗ за умов дії СВМ.

Таким чином, за результатами нашого дослідження можна зробити висновки:

1. Комбінація солей Fe, Zn, Pb, Cu, Mn, Cr викликає оксидативний стрес в сироватці крові щурів за рахунок активації процесів пероксидного окислення ліпідів і пригнічення системи антиоксидантного захисту.
2. Вживання альфа-ліпоєвої кислоти нормалізує баланс прооксидантно-антиоксидантної системи за умов дії солей важких металів.
3. Статистично значиме зменшення вмісту продуктів пероксидного окислення ліпідів та підвищення активності ферментів системи антиоксидантного захисту у сироватці крові відбувається через 2 місяця вживання альфа-ліпоєвої кислоти.

Література

1. Курашвили В. А. Новые возможности предотвращения оксидативного стресса / В. А. Курашвили, Л. Майлэм // Журнал натуральной медицины. – 2001. – № 1. – С. 7-14.
2. Куцевляк В. Ф. Макроскопічні і морфометричні зміни в зубоальвеолярних блоках нижньої щелепи щурів при дії

комбінації солей важких металів / В. Ф. Куцевляк, Ю. В. Лахтін // Український морфологічний альманах. – 2010. – Т. 8, № 3. – С. 69-71.

3. Лахтін Ю. В. Прооксидантний стан в яснах щурів на тлі дії хімічних факторів малої інтенсивності / Ю. В. Лахтін, А. М. Романюк, Є. В. Кузенко // Український медичний альманах. – 2011. – Т. 14, № 3. – С. 94-96.
4. Лукьянчук В. Д. Фармакологическая коррекция нарушенного энергетического обмена при воспалительно-дистрофическом процессе в пародонте / В. Д. Лукьянчук, О. А. Шпулина // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2006. – Т. 9, № 4. – С. 51-56.
5. Микроэлементозы человека (этиология, классификация, органопатология) / А. П. Авцын, А. А. Жаворонков, М. А. Риш, Л. С. Строчкова. – М.: Медицина, 1991. – 496 с.
6. О мембранотропном действии солей тяжелых металлов и основных путях его коррекции / А. Р. Гутникова, К. О. Махмудов, Б. А. Саидханов [и др.] // Токсикологический вестник. – 2009. – № 3. – С. 21-27.
7. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная терапия / В. К. Казимирко, В. И. Мальцев, В. Ю. Бутылин [и др.]. – К.: Морион, 2004. – 160 с.
8. Influence of alpha-lipoic acid on intracellular glutathione in vitro and in vivo / E. Busse, G. Zimmer, B. Schopohl, B. Kornhuber // Arzneimittelforschung. – 1992. – Vol. 42, № 6. – P. 829-831.
9. Jomova K. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease // K. Jomova, M. Valko // Toxicology. – 2011. – Vol. 283, № 2-3. – P. 65-87.
10. Lipid peroxidation: a possible role in the induction and progression of chronic periodontitis / C. C. Tsai, H. S. Chen, S. L. Chen [et al.] // Journal of Periodontal Research. – 2005. – Vol. 40, № 5. – P. 378-384.
11. Lipoic acid and N-acetylcysteine decrease mitochondrial-related oxidative stress in Alzheimer disease patient fibroblasts / P. I. Moreira, P. L. Harris, X. Zhu [et al.] // J. Alzheimer's Dis. – 2007. – Vol. 12, № 2. – P. 195-206.
12. Lipoic acid as a novel treatment for Alzheimer's disease and related dementias / L. Holmquist, G. Stuchbury, K. Berbaum [et al.] // Pharmacol. Ther. – 2007. – Vol. 113, № 1. – P. 154-164.
13. Lipoic acid: a novel therapeutic approach for multiple sclerosis and other chronic inflammatory diseases of the CNS / S. Salinithone, V. Yadav, D. N. Bourdette, D. W. Carr // Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. – 2008. – Vol. 8, № 2. – P. 132-142.
14. Patrick L. Mercury toxicity and antioxidants: part I: role of glutathione and alpha-lipoic acid in the treatment of mercury toxicity / Lyn Patrick // Alternative Medicine Review. – 2002. – Vol. 7, № 6. – P. 456-471.
15. The neuroprotective antioxidant α -lipoic acid induces detoxication enzymes in cultured astroglial cells / J. Flier, F. L. Van Muiswinkel, C. A. Jongenelen, B. Drukarch // Free Radic. Res. – 2002. – Vol. 36. – P. 695-699.

Summary

DISORDER OF PROOXIDATIVE-ANTIOXIDATIVE HOMEOSTASIS IN BLOOD SERUM OF RATS AND ITS CORRECTION DURING THE SALTS OF HEAVY METALS EXCESSIVE INFLOW

V.F. Kutzevlyak, Yu.V. Lakhtin, O.A. Makarenko

Key words: catalase, superoxide dismutase, glutathione peroxidase, diene conjugates, malondialdehyde, salts of heavy metals, alpha lipoic acid.

Blood serum of rats was tested for diene conjugates, malondialdehyde and activity of catalase, superoxide dismutase and glutathione peroxidase during excessive inflow of salts of heavy metals; the effect of such salts on alpha lipoic acid was investigated. It was established that salts of heavy metals increase content of lipid peroxidation products and exhaust reserves of enzyme-stipulated antioxidative protection. Two months of administering alpha lipoic acid restore normal prooxidative-antioxidative homeostasis.

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv

The State Establishment "The institute of Dentistry of the Academy of Medical Science of Ukraine", Odesa

Матеріал надійшов до редакції 19.04.2012 р.

© Попадинець О.Г.

УДК 611.62 + 591.462 + 591.3 + 57.032

СТРУКТУРНО-МЕТАБОЛІЧНІ ПЕРЕТВОРЕННЯ НА ЕТАПАХ ПОСТНАТАЛЬНОГО ОНТОГЕНЕЗУ

Попадинець О.Г.

ДВНЗ "Івано-Франківський національний медичний університет", м.Івано-Франківськ

В работе представлены результаты комплексного исследования структурных изменений в стенке мочевого пузыря, а также про- и антиоксидантной систем на этапах постнатального онтогенеза, которое проводилось в эксперименте на 20 неполовозрелых и 20 половозрелых белых беспородных крысах-самцах. Сосудистые преобразования в исследуемые возрастные периоды происходят параллельно с трансформациями клеточных и неклеточных элементов стенки мочевого пузыря, что обеспечивает адекватность тканевого гомеостаза в онтогенезе. Всё это ассоциирует с процессами пероксидации и функционированием антиоксидантных систем, что свидетельствует о их взаимосвязи и взаимообусловленности, а также строгом контроле целой иерархической системой регуляции.

Ключевые слова: мочевой пузырь, постнатальный онтогенез, про- и антиоксидантные системы.

Вступ

Проблема дослідження вікових закономірностей розвитку органів є предметом одного із важливих напрямків сучасної морфології – аукології (вікової антропології) [6]. Перманентність розвитку в онтогенезі зумовлена асинхронністю і гетерохронністю складових органів і тканин організму [5]. Із віком відбувається кількісна і якісна зміна цілісності систем організму в результаті перебудови їх структури і, як наслідок, специфічна реакція організму на зовнішні і внутрішні впливи, а в умовах вікової дезінтеграції центрів регуляції гомеостазу ці зміни можуть стати пусковим механізмом розвитку різноманітних захворювань [4]. Однак, за результатами аналізу світових літературних джерел, дані про постнатальні онтогенетичні перетворення складових стінки сечового міхура мало вивчені, в той час як відомо про високу частоту його уражень у структурі урологічної патології незалежно від віку [1].

Мета дослідження

Виходячи із вище зазначеного, метою нашої роботи було вивчити морфофункціональні особливості сечового міхура у період статевого становлення та статевої зрілості паралельно із дослідженням про- і антиоксидантної систем, оскільки ці процеси взаємопов'язані та взаємообумовлені.

Матеріал та методи дослідження

Для досягнення поставленої мети було використано 20 нестатевозрілих і 20 статевозрілих білих безпородних щурів-самців, масою 120-150 г та 160-180 г відповідно. Всіх тварин утримували в нормальних умовах віварію на повноцінному харчуванні без обмежень у питній воді. Евтаназія тварин – шляхом передозування ефірного наркозу. Застосовано тонку ін'єкцію кровоносних судин паризькою синьою, гістологічні (забарвлення гематоксиліном і еозином, фукселином за Хартон (виявлення еластичних волокон), трихромне забарвлення за Масоном (ідентифікація колагенових волокон), альціановим синім за Стідме-

ном (виявлення глікозаміногліканів), толудіновим синім (візуалізація мастоцитів)); імуногістохімічний (для селективного забарвлення синаптичних структур використані поліклональні антитіла і системи візуалізації Poly Vue Mouse/Rabbit HPR Kit); електронномікроскопічний та біохімічні методи. Стан процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) оцінювали за динамікою накопичення первинних – дієнові кон'югати (ДК) і вторинних ТБК-активних продуктів (ТБК-АП) (ті, що реагують із тіобарбітуровою кислотою) згідно методики Тимирбулатова Р.А., Селезньова Е.М. (1981). Для визначення стану антиоксидантного захисту (АОЗ) вивчали активність глутатіонпероксидази (ГП), глутатіонредуктази (ГР) кінетичними спектрофотометричними методами. Інтенсивність окиснювальної модифікації білків (ОМБ) визначали за методом Дубиніної Є.Є. і співат. (1995). У результаті окиснення білків можуть утворюватися альдегідні і кетоніві групування амінокислотних залишків, які взаємодіють із 2,4-ДФГ (динітрофенілгідрозон). Оптичну щільність визначали на спектрофотометрі Specord M-40. У залежності від переважання в молекулах білка амінокислот нейтрального (валін, лейцин, ізолейцин і ін.) або основного (лізін, аргінін і ін.) характеру утворюються альдегіддинітрофенілгідрозони або кетондинітрофенілгідрозони нейтрального або основного характеру (АДФГНХ, КДФГНХ та АДФГОХ, КДФГОХ відповідно). Вони мають різні діапазони спектру поглинання. АДФГНХ визначали при довжині хвилі 356 нм, АДФГОХ – 430 нм, КДФГНХ – 370 нм та КДФГОХ – 530 нм. Визначення рівня середньомолекулярних пептидів (СМП) базується на прямій спектрофотометрії депротейнізованого супернатанта крові, отриманого після осадження білків 10% розчином трихлороцтової кислоти. При довжині хвилі 254-258 нм визначається нуклеопротейновий компонент СМП (СМП254), при 278-282 – протеїновий компонент (СМП280). Нуклеопротейновий показник – за рахунок продуктів обміну нуклеопротейнів, протеїновий – продуктів протеолізу білків. Метаболізм колагену оцінюють за вмістом у сироватці крові оксипроліну, який є типовим його біохімічним

маркером. Оксипролін окиснюють хлораміном із наступною конденсацією парадиметиламінобензальдегідом, при цьому утворюється хромоген червоного кольору. Аналіз морфометричних показників проводили за методами непараметричної статистики із використанням коефіцієнта Манна-Уїтні.

Результати дослідження та їх обговорення

Сечовий міхур грушоподібної форми з розширеним краніальним полюсом – верхівкою, видовженим каудально тілом, яке продовжується у дно і вузьку шийку. При ін'єкції кровоносних судин розчином паризької синьої помітне поступлення барвника в основні артерії-джерела кровопостачання сечового міхура (парні краніальні і каудальні міхурові артерії). Їх магістральні гілки добре візуалізуються в стінці органа у прохідному світлі, а поряд швидко ін'єкуються звивисті вени, які супроводжують ці артерії, що може свідчити про функціонування артеріо-венозних анастомозів.

У результаті в адвентиції формуються широкопетлисті сітки, а незабаром у м'язовій оболонці спостерігається вже багатокутна об'ємна решітка. У подальшому, при потраплянні ін'єкційної маси у судини слизової оболонки, прослідковуються прилеглі одні до одних кільцеподібні обідки. Таким чином, густа сітка артерій різного діаметру пронизує стінку сечового міхура, розташовуючись у прошарках сполучної тканини. Артерії штопороподібно звивисті, анастомозують між собою, формуючи густі різноформні сплетення. Застосовані ін'єкційні і гістологічні методи дослідження допомогли з'ясувати ангіоархітектоніку та виявити складові судинного русла із наступним їх морфометричним аналізом (табл.1, 2). У нестатевозрілих тварин ланки гемомікроциркуляторного русла вже мають дефінітну будову із характерними типомі і органоспецифічними ознаками. Потовщення стінки артерій відбувається за рахунок їх середньої оболонки, ускладнюється структура еластичного каркасу артерій і вен.

Таблиця 1
Морфометричні параметри кровоносних судин сечового міхура нестатевозрілих щурів у нормі, $M \pm t$

№ п/п	Калібр судин	Слизова болонка		М'язова болонка		Адвентиційна болонка	
		просвіт	товщина стінки	просвіт	товщина стінки	просвіт	товщина стінки
1.	Артерії (80-120 мкм)	98,71±6,91	32,76±0,98	98,92±6,92	32,79±1,31	99,04±4,95	32,81±1,64
2.	Артерії (50-80 мкм)	7 8,36±3,92	21,81±1,53	78,68±5,51	21,92±1,10	79,98±4,79	22,21±1,55
3.	Артеріоли (20-50 мкм)	36,74±2,20	12,25±0,61	36,95±2,59	12,83±0,77	37,21±1,12	13,38±0,80
4.	Прекапіляри (10-20 мкм)	14,82±1,04	6,54±0,26	14,98±1,05	6,61±0,39	15,02±1,05	7,09±0,49
5.	Капіляри (5-10 мкм)	7,03±0,28	1,18±0,08	7,08±0,42	1,21±0,06	7,24±0,51	1,26±0,05
6.	Посткапіляри (15-30 мкм)	18,14±0,91	2,89±0,09	18,27±1,28	2,9±1,17	18,65±1,12	2,95±0,15
7.	Венули (30-60 мкм)	43,04±2,15	4,27±0,17	43,13±1,73	4,33±0,26	43,83±2,19	4,71±0,24
8.	Вени (60-100 мкм)	77,95±5,46	5,1±0,26	78,31±5,48	5,22±0,26	78,42±5,49	6,04±0,18
9.	Вени (100-140 мкм)	120,02±3,60	9,13±0,64	120,21±6,01	9,45±0,47	120,54±6,03	9,63±0,67

Таблиця 2
Морфометричні параметри кровоносних судин сечового міхура статевозрілих щурів у нормі, $M \pm t$

№ п/п	Калібр судин	Слизова болонка		М'язова болонка		Адвентиційна болонка	
		просвіт	товщина стінки	просвіт	товщина стінки	просвіт	товщина стінки
1.	Артерії (80-120 мкм)	83,36±4,17	30,61±1,53	84,15±3,37	31,06±0,93	83,98±5,88	31,11±1,87
2.	Артерії (50-80 мкм)	76,18±3,81	19,94±1,39	76,83±5,38	20,01±1,20	76,26±4,58	20,21±1,01
3.	Артеріоли (20-50 мкм)	34,27±2,40	9,72±0,39	32,41±2,27	9,12±0,27	33,89±1,69	9,04±0,27
4.	Прекапіляри (10-20 мкм)	14,08±0,99	5,03±0,20	14,13±0,42	5,18±0,26	14,92±1,04	5,49±0,27
5.	Капіляри (5-10 мкм)	6,92±0,21	1,15±0,05	7,06±0,49	1,2±0,04	7,19±0,29	1,27±0,08
6.	Посткапіляри (15-30 мкм)	18,12±1,09	2,86±0,11	18,23±1,28	2,89±0,12	18,61±0,56	2,93±0,18
7.	Венули (30-60 мкм)	42,35±2,96	4,23±0,30	42,44±2,12	4,31±0,17	43,75±2,19	4,69±0,23
8.	Вени (60-100 мкм)	77,49±2,32	5,08±0,20	78,07±2,34	5,14±0,15	78,34±3,92	6,01±0,25
9.	Вени (100-140 мкм)	112,64±5,63	7,57±0,23	111,99±7,84	7,49±0,37	112,73±3,38	7,6±0,30

Слизова оболонка складчаста, за винятком ділянки міхурового трикутника. Добре візуалізуються клітини уротелію (перехідного епітелію), які формують три шари. У базальному шарі вони невеликі, у проміжному – полігональні, а в поверхневому – великі з округлим ядром. Міжклітинні сполучення представлені щільними контактами та десмосомами. У середній оболонці сечового міхура нестатевозрілих тварин збі-

льшується кількість гладких міоцитів паралельно із збільшенням колагенових і еластичних волокон, тому вона вже добре виражена і представлена колагеново-еластичним каркасом із вплетеними трьома шарами гладких міоцитів. У цих клітинах поступово редукуються органели біосинтезу і збільшуються елементи скоротливого апарату, ускладнюються міжклітинні контакти. У зовнішній оболонці багато колагенових во-

локон (рис.1). При забарвленні альціановим синім в основній речовині сполучної тканини ми виявляли глікозаміноглікани. Процеси синтезу і розпаду колагену на етапах постнатального онтогенезу відображається на вмісті в сироватці крові оксипроліну, який у нестатевозрілих щурів становить $(76,2 \pm 1,59)$ мкмоль/л, а у статевозрілих – $(72,8 \pm 2,52)$ мкмоль/л. Важливе значення має структурно-функціональний стан тих клітин сполучної тканини, які синтезують велику кількість біологічно активних речовин, є активними учасниками обмінних, асиміляційних процесів в організмі. Так, за нашими даними, у нестатевозрілих щурів густина мастоцитів на одиницю площі стінки сечового міхура становить $128,49 \pm 29,63$, з яких $32,64 \pm 11,85$ в стані дегрануляції. У статевозрілих тварин ці показники складають $75,97 \pm 16,04$ та $20,92 \pm 6,09$ відповідно. Виявляються вони в усіх оболонках стінки сечового міхура, в основному, поблизу кровоносних судин. Мастоцити є поліморфними. Популяція їх представлена клітинами із різною насиченістю метахроматичними гранулами. Субмікроскопічно структура ядра гомогенна, у цитоплазмі велика кількість гранул різної електронної щільності, у міжгранулярних проміжках помітні мембранні органели, а біля ядра частіше локалізуються мітохондрії. У статевозрілих тварин ускладнюється конфігурація структурних елементів у оболонках стінки сечового міхура (рис.2). За морфометричними даними її товщина у нестатевозрілих тварин становить $(371,39 \pm 14,85)$ мкм, зокрема, оболонок: слизової – $(169,44 \pm 10,17)$ мкм, м'язової – $(184,17 \pm 12,89)$ мкм та адвентиційної – $(17,78 \pm 1,24)$ мкм; у статевозрілих – $(386,18 \pm 23,17)$ мкм, $(179,49 \pm 7,18)$ мкм, $(187,99 \pm 13,16)$ мкм та $(18,70 \pm 1,31)$ мкм відповідно

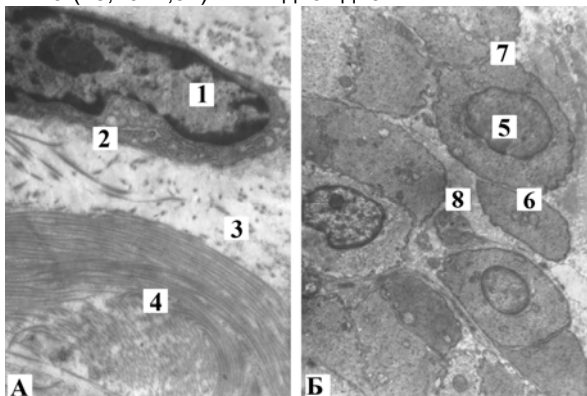


Рис. 1. Субмікроскопічна організація структурних елементів стінки сечового міхура нестатевозрілих щурів. 1 – ядро фібробласта, 2 – каналі і цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки, 3 – основна речовина, 4 – різнонаправлені пучки колагенових волокон, 5 – ядро гладкого міоцита, 6 – мітохондрії, 7 – міо-міоцитарні контакти, 8 – безмієлінове нервово волокно. Зб.: А – 8000, Б – 4000.

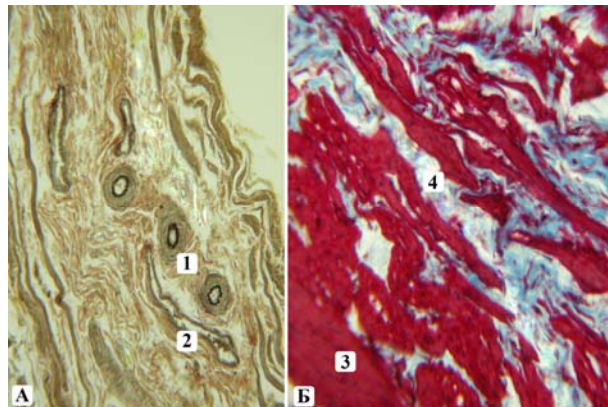


Рис.2. Гістоструктура стінки сечового міхура статевозрілих щурів. 1 – артерія, 2 – вена, 3 – гладкі міоцити, 4 – між'язові сполучнотканинні прошарки. Забарвлення за Харттом (А), за Массоном (Б). Зб.: ок. 10, об. 20 (А), 40 (Б).

Стінка сечового міхура в усіх його анатомічних частинах насичена складовими вегетативних нервових сплетень. При імуногістохімічному виявленні синаптофізінпозитивні терміналі візуалізуються у вигляді округлої форми гранул, ланцюжків у тісному взаємозв'язку із гладкими міоцитами, кровоносними судинами. Площа експресії синаптофізину в 1 мм^2 стінки сечового міхура нестатевозрілих тварин становить $(11421,36 \pm 456,85) \mu\text{m}^2$, у статевозрілих – $(9931,55 \pm 695,10) \mu\text{m}^2$. Ядра нейронів вегетативних сплетень округлої або овальної форми, хроматин розподілений рівномірно; у цитоплазмі перикаріона знаходяться мембранні та немембранні органели. Виявляли ми також і недиференційовані нервові клітини із великим ядром (частіше у нестатевозрілих тварин) та клітини глії. В аксоплазмі візуалізуються мітохондрії, нейрофібрили і нейральні мікротрубочки. У стінці сечового міхура статевозрілих щурів частіше стають помітні мієлінові волокна із притаманними їм структурними елементами, що узгоджується із концепцією про особливості онтогенетичних перетворень мієлінових волокон вісцеральних нервів [7, 8]. Підтверджується також і стимулюючий вплив аферентної іннервації, завдяки чому забезпечуються процеси росту і розвитку, у відповідності із функціональними потребами [2].

Вище зазначені структурні перетворення в стінці сечового міхура супроводжуються біохімічними реакціями – перекисним окисненням ліпідів, яке є нормальним фізіологічним процесом і здійснюється під контролем ферментів антиоксидантної системи [3]. Так, ми виявили, що у нестатевозрілих щурів рівень ГП та МДА є в 1,3 рази вищий, ніж у статевозрілих. Це ми пояснюємо активністю метаболічних процесів у даній віковій групі, що пов'язано зі становленням морфофункціональних особливостей органів та систем (табл.3).

Таблиця 3
Показники системи ПОЛ-АОЗ, ОМБ, СМП у тварин нестатевозрілого (А) та статевозрілого (Б) віку в нормі, $M \pm m$

	ГП ммоль/х в/мг	ГР ммоль/ хв/мг	ТБК-АП ммоль/л	ДК ммоль/л	АДФГНХ од/мл	КДФГНХ од/мл	АДФГОХ од/мл	КДФГОХ од/мл	СМП ₂₅₄ ум. од.	СМП ₂₈₀ ум. од.
А	0,24 ±0,01	0,34 ±0,01	3,806 ±0,009	0,804 ±0,001	1,776 ±0,001	1,886 ±0,001	0,781 ±0,001	0,192 ±0,001	0,242 ±0,001	0,270 ±0,001
Б	0,18 ±0,01	0,44 ±0,01	5,130 ±0,007	0,603 ±0,001	2,992 ±0,001	2,926 ±0,001	0,968 ±0,001	0,204 ±0,001	0,304 ±0,001	0,311 ±0,001

Висновки

Судинне русло зазнає змін у зв'язку із віковою перебудовою та зміною потреби в кровопостачанні і трансформується разом із становленням і ростом оболонки стінки сечового міхура. Аналізуючи про- і антиоксидантний захист у щурів цих двох вікових груп, ми відмітили, що на кожному із досліджених етапів розвитку є свій фоновий рівень їх показників. Встановлено, що процеси пероксидації ліпідів та білків і антиоксидантний захист формують цілісну систему, яка, перебуваючи в стані динамічної рівноваги, забезпечує адекватність метаболічних реакцій морфофункціональним запитам на кожному із етапів розвитку.

Перспективи подальших розробок у даному напрямку

Враховуючи особливості становлення структурних елементів стінки сечового міхура на даних етапах постнатального онтогенезу, перспективним є з'ясування їх динаміки в інших вікових групах та в умовах впливу різноманітних факторів.

Література

1. Возіанов О.Ф. Урологія / О.Ф.Возіанов, О.В.Лютько. – Дніпропетровськ: РВА «Дніпро-VAL», 2002. – 830 с.

Summary

STRUCTURAL AND METABOLIC TRANSFORMATIONS AT POSTNATAL ONTOGENESIS STAGES

O.G. Popadynets

Key words: urinary bladder, postnatal ontogenesis, pro- and antioxidant systems.

The paper presents the results of complex study of the urinary bladder wall structural transformations and pro- and antioxidant systems at postnatal ontogenesis which was performed in the experiment at 20 immature and 20 mature white outbred male rats. Vascular transformations during the studied age periods take place in parallel with transformations of cellular and non-cellular elements of the urinary bladder wall which provides the adequacy of tissue homeostasis in ontogenesis. The above-stated associates with peroxidation processes and functioning of antioxidant systems which in its turn testifies of their interconnection and interconditionality, as well as of strict control of the whole hierarchic regulatory system.

Higher State Educational Establishment "Ivano-Frankivsk national medical university", Ivano-Frankivsk

Матеріал надійшов до редакції 11.05.2012 р.

МОРФОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

© Фартушна А.М., Костенко В.О.
УДК 616.311.2-008.9-092.9: 615.916'175

НО-ЗАЛЕЖНІ ЗМІНИ ОКИСНЮВАЛЬНОГО МЕТАБОЛІЗМУ У ТКАНИНАХ ЯСЕН БІЛИХ ЩУРІВ ЗА УМОВ ХРОНІЧНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ НІТРАТОМ НАТРІЮ

Фартушна А.М., Костенко В.О.

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

В эксперименте на 60 белых крысах исследовано состояние окислительного метаболизма в тканях десны крыс при хронической интоксикации нитратом натрия и изменениях функционального состояния NO-синтазы. Выявлено, что функциональная активность индуцибельной NO-синтазы в этих условиях способствует дополнительному образованию супероксида митохондриальной электронно-транспортной цепью, активации пероксидного окисления липидов (ПОЛ), снижает энергетический потенциал. С функционированием нейрональной NO-синтазы связана протективное действие NO на ткани десен. Введение L-аргинина ограничивает в клетках десен крыс выработку супероксида митохондриями и интенсивность ПОЛ, увеличивает антиоксидантный потенциал, но не влияет на активность каталазы и энергетический потенциал.

Ключевые слова: NO-синтаза, нитрат натрия, окислительный метаболизм.

Найбільш поширеними хімічними забруднювачами навколишнього середовища, поряд із важкими металами і пестицидами, вважаються нітрати. Переважна більшість території України є екологічно несприятливими регіонами в забрудненні нітратами та нітритами ґрунту і ґрунтових вод [7]. Найбільш суттєві перевищення ГДК нітратів у питній воді (45 мг/л) реєструвались у Полтавській, Миколаївській, Харківській і Дніпропетровській областях. Продукція рослинництва на цих територіях у порівнянні із забрудненням ґрунту характеризується більш високим вмістом нітратів.

Епідеміологічні дослідження останніх років вказують на високу розповсюдженість основних стоматологічних захворювань у населення в екологічно несприятливих регіонах [1]. Захворювання пародонта (у т.ч. ясен) посідають друге місце по частоті і поширеності після карієсу, тому є суттєвою проблемою стоматології.

Недостатньо з'ясований патогенез захворювань ясен у мешканців екологічно несприятливих регіонів, зокрема, забруднених нітратами територій. Встановлено, що універсальний механізм дії нітратів пов'язаний з утворенням оксиду азоту (NO) [3]. Останній характеризується важкопрогнозованим характером дії на активність вільнорадикального окиснення, енергетичний обмін, проліферативні процеси, бере участь у патогенезі захворювань пародонта [6,11]. Механізми дії надлишкової кількості NO на тканини ясен за умов хронічної інтоксикації нітратом натрію, у т.ч. залежні від функціональної активності NO-синтазних систем, практично не з'ясовані.

Метою роботи було вивчення продукції супероксидного аніон-радикала, стану пероксидного окиснення ліпідів, антиоксидантного захисту та вміста та співвідношення аденіннуклеотидів у тканинах ясен щурів за умов хронічної інтоксикації нітратом натрію та змін функціонального стану NO-синтаз.

Матеріал та методи дослідження

Дослідження були проведені на 60 білих щурах лінії Вістар масою 180-200 г. У першій серії необхідні показники вивчали у інтактних тварин (контрольна серія); у другій серії – після відтворення хронічної інтоксикації нітратом натрію; у третій, четвертій, п'ятій і шостій серіях на тлі хронічної інтоксикації нітратом натрію тваринам вводилися відповідно неселективний інгібітор NO-синтаз – метиловий ефір нітро-L-аргініну (L-NAME), селективний інгібітор нейрональної NO-синтази – 7-нітроіндазол (NI), селективний інгібітор індуктибельної NO-синтази – аміногуанідин та субстрат NO-синтазної реакції – L-аргінін. Зазначені вище сполуки вводили 2 рази на тиждень протягом експерименту: L-NAME - у дозі 5 мг/кг [9], 7-NI – 30 мг/кг [9], аміногуанідин – 20 мг/кг [13], L-Arg – 500 мг/кг [2].

Нітрат натрію вводили тваринам у дозі 200 мг/кг маси тіла у вигляді водного розчину. Введення здійснювали внутрішньошлунково за допомогою спеціального зонду щоденно протягом 90 діб. Використання цієї методики дозволяє відтворити надлишкове утворення NO та депонування його у вигляді парамагнітних комплексів з гемовим та негемовим залізом [3].

Утворення супероксидного аніон-радикала (O_2^-) у гомогенаті ясен оцінювали при проведенні тесту з ніт-

росинім тетразолієм з індукторами у вигляді нікотинамідаденіндинуклеотиду відновленого (НАДН) та нікотинамідаденіндинуклеотидфосфату відновленого (НАДФН) [5]. Рівень ПОЛ у тканинах оцінювали по утворенню в реакції тіобарбітурової кислоти (ТБК) з ТБК-активними продуктами забарвленого триметінового комплексу до і після 1,5-годинної інкубації [4]. Активність антиоксидантної системи оцінювали за приростом концентрації ТБК-активних продуктів за час півторагодинної інкубації у залізоаскорбатному буферному розчині, а також за активністю каталази [4]. Концентрації аденозинтри-, ди- та монофосфату (АТФ, АДФ і АМФ) визначали з використанням набору реактивів фірми «Берінгер Маннхайм ГмбХ» (Хеміше Фабрік, Мангейм, ФРН). Енергетичний потенціал обчислювали за формулою D.E. Atkinson. Отримані дані оброблювали варіаційно-статистичним методом з використанням критерію Ст'юдента.

Результати та їх обговорення

За умов 90-добової інтоксикації нітратом натрію достовірно збільшується продукція $\cdot O_2^-$ (табл. 1) не тільки мітохондріальним ЕТЛ - до 30.26 ± 0.97 нмоль/г·с (на 41.8%, $p < 0.001$), але і мікросомальним - до 22.34 ± 0.58 нмоль/г·с (на 21.3%, $p < 0.001$). Концентрація ТБК-реактантів до інкубації зростає - до 37.3 ± 2.1 мкмоль/г (на 37.6%, $p < 0.02$) - та після 1,5-годинної інкубації тканин ясен в залізоаскорбатному буферному розчині - до 60.0 ± 2.6 мкмоль/г (на 36.4%, $p < 0.01$). Приріст концентрації ТБК-реактантів за час інкубації підвищується - до 22.7 ± 1.0 мкмоль/г (на 34.3%, $p < 0.01$).

Активність каталази знижується - до 1.56 ± 0.1 мкат/г (на 45.1%, $p < 0.01$). Вважається, що зниження активності каталази може бути пов'язано із зв'язуванням цього ферменту з продуктом метаболізму нітратів - NO - та утворенням менш активної фері-каталази-NO [8].

Таблиця 1

Вплив інгібіторів і субстрату NO-синтаз на показники вільнорадикального окиснення та антиоксидантного захисту в тканинах ясен за умов надлишкового надходження до організму нітрату натрію ($M \pm m$, $n=60$)

Показники	Інтактна група	Нітрат (90 діб)	Нітрат + L-NAME	Нітрат + 7-NI	Нітрат + аміногуанідин	Нітрат + L-аргінін
Продукція $\cdot O_2^-$ мікросомальним ЕТЛ, нмоль/г·с	18.42 ± 0.64	22.34 $\pm 0.58^*$	20.57 $\pm 0.54^{**}$	22.08 $\pm 0.78^*$	19.13 $\pm 0.51^{**}$	23.02 $\pm 1.03^*$
Продукція $\cdot O_2^-$ мітохондріальним ЕТЛ, нмоль/г·с	21.34 ± 0.82	30.26 $\pm 0.97^*$	28.52 $\pm 1.14^*$	33.42 $\pm 0.74^{**}$	26.21 $\pm 0.87^{**}$	27.28 $\pm 0.79^{**}$
ТБК-реактанти до інкубації, мкмоль/г	27.1 ± 2.8	37.3 $\pm 2.1^*$	34.3 ± 3.7	44.3 $\pm 2.3^{**}$	29.8 $\pm 2.5^{**}$	30.2 $\pm 2.4^{**}$
ТБК-реактанти після інкубації, мкмоль/г	44.0 ± 3.3	60.0 $\pm 2.6^*$	56.2 ± 4.6	70.2 $\pm 1.7^{**}$	48.3 $\pm 3.1^{**}$	49.3 $\pm 3.2^{**}$
Приріст концентрації, мкмоль/г	16.9 ± 1.3	22.7 $\pm 1.0^*$	21.9 $\pm 1.8^*$	25.9 $\pm 0.6^{**}$	18.5 $\pm 1.2^{**}$	19.1 $\pm 1.2^{**}$
Каталаза, мкат/г	2.84 ± 0.28	1.56 $\pm 0.10^*$	2.07 $\pm 0.21^{**}$	1.47 $\pm 0.05^*$	2.48 $\pm 0.20^{**}$	1.81 $\pm 0.32^*$

Примітка. В табл. 1-2: * - $p < 0.05$ у порівнянні з відповідною групою тварин інтактної серії;

** - $p < 0.05$ у порівнянні з у порівнянні з серією з 90-добовим введення нітрату.

Введення у динаміці хронічної інтоксикації нітратом натрію L-NAME знижує вироблення $\cdot O_2^-$ мікросомальним ЕТЛ у тканинах ясен - до 20.57 ± 0.54 нмоль/г·с (на 7.9%, $p < 0.05$) та істотно не позначається на його продукції мітохондріальним ЕТЛ. Введення 7-NI достовірно не позначається на продукції $\cdot O_2^-$ мікросомальним ЕТЛ, проте підвищує вироблення $\cdot O_2^-$ мітохондріальним ЕТЛ - до 33.42 ± 0.74 нмоль/г·с (на 10.4%, $p < 0.05$). Введення на аміногуанідину також достовірно не позначається на продукції $\cdot O_2^-$ у тканинах ясен мікросомальним ЕТЛ, але, на відміну від дії селективного інгібітору nNOS, знижує вироблення $\cdot O_2^-$ мітохондріальним ЕТЛ - до 26.21 ± 0.87 нмоль/г·с (на 13.4%, $p < 0.01$).

Введення L-аргініну достовірно не позначається на продукції у тканинах ясен $\cdot O_2^-$ мікросомальним ЕТЛ, проте знижує вироблення $\cdot O_2^-$ мітохондріальним ЕТЛ - до 27.28 ± 0.79 нмоль/г·с (на 9.8%, $p < 0.05$).

Введення у динаміці хронічної інтоксикації нітратом натрію L-NAME достовірно не впливає на зміни концентрації ТБК-реактантів та їхнього приросту. Введення 7-NI достовірно збільшує концентрацію ТБК-

реактантів до інкубації - до 44.3 ± 2.3 мкмоль/г (на 18.8%, $p < 0.05$) - та після 1,5-годинної інкубації гомогенату ясен в залізоаскорбатному буферному розчині - до 70.2 ± 1.7 мкмоль/г (на 17.0%, $p < 0.01$). Виявляється суттєве підвищення приросту концентрації ТБК-реактантів за час інкубації - до 25.9 ± 0.6 мкмоль/г (на 14.1%, $p < 0.02$), що вказує на функціональну роль nNOS щодо підтримки антиоксидантного потенціалу та обмеження процесів ПОЛ.

У той же час, введення аміногуанідину, навпаки, достовірно зменшує концентрацію ТБК-реактантів до інкубації - до 29.8 ± 2.5 мкмоль/г (на 20.1%, $p < 0.05$) - та після 1,5-годинної інкубації тканин ясен в залізоаскорбатному буферному розчині - до 48.3 ± 3.1 мкмоль/г (на 19.5%, $p < 0.02$), приріст концентрації ТБК-реактантів за час інкубації - до 18.5 ± 1.2 мкмоль/г (на 18.5%, $p < 0.02$). Це підтверджує, що експресія iNOS сприяє активації ПОЛ та обмеженню антиоксидантного потенціалу.

Введення L-аргініну достовірно зменшує концентрацію ТБК-реактантів до інкубації гомогенату ясен - до 30.2 ± 2.4 мкмоль/г (на 15.9%, $p < 0.05$) - та після 1,5-

годинної інкубації тканин ясен в залізоаскорбатному буферному розчині – до 49.3 ± 3.2 мкмоль/г (на 17.8%, $p < 0.05$). Виявляється суттєве зменшення приросту концентрації ТБК-реактивів за час інкубації – до 19.1 ± 1.2 мкмоль/г (на 15.9%, $p < 0.05$), що вказує на підвищення антиоксидантного потенціалу у тканинах ясен щурів.

Введення у динаміці хронічної інтоксикації нітратом натрію L-NAME та аміногуанідину достовірно збільшують активність каталази – відповідно до 2.07 ± 0.21 мкат/г (на 32.7%, $p < 0.05$) та 2.48 ± 0.20 мкат/г (на 59.0%, $p < 0.01$). Введення за цих умов 7-NI достовірно не позначається на величині цього показника. Вочевидь, додаткове утворення оксиду азоту iNOS сприяє утворенню менш активної ферікаталази-NO [8].

Введення у динаміці хронічної інтоксикації нітратом натрію L-аргініну достовірно не позначається на величині активності каталази.

Загальновідомою є неоднозначна дія NO на процеси енергетичного обміну. З одного боку, є повідомлення щодо здатності NO активувати внутрішньоклітинні процеси, які забезпечують синтез АТФ і проліферацію клітин шляхом переведення ферментів у більш активну мембранозв'язану форму. З іншого боку, оксид азоту, особливо у великих концентраціях, порушує як аеробні, так і анаеробні процеси енергоутворення. Так, NO виявляє здатність пригнічувати

аконітат-гідратазу у циклі трикарбонових кислот, нитрозилувати FeS кластери в активному центрі 1-го і 2-го мітохондріального ферментного комплексів (МФК), взаємодіяти з компонентами 3-го МФК та цитохромом c оксидазою [12], пригнічувати залізо- і мідьвмісні ферменти. NO може також пригнічувати ключовий фермент анаеробного гліколізу – гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогеназу [10].

Через 90 діб від початку введення білим щурам нітрату натрію відмічається суттєве зниження концентрації АТФ і АДФ (табл. 2) – відповідно на 35.3% ($p < 0.001$) та 22.2% ($p < 0.001$) – до 1.21 ± 0.03 та 0.98 ± 0.03 мкмоль/г. Концентрація АМФ зростає – в 2.4 рази ($p < 0.001$) – до 2.12 ± 0.06 мкмоль/г. Енергетичний потенціал у цей термін зменшується – на 36.6% ($p < 0.001$) – до 0.394 ± 0.011 , що свідчить про істотне порушення ресинтезу АТФ у тканинах ясен.

Так, введення на тлі хронічної інтоксикації нітратом натрію 7-NI достовірно зменшує концентрацію АТФ у тканинах ясен – на 9.89% ($p < 0.02$) – до 1.09 ± 0.03 мкмоль/г. Енергетичний потенціал за цих умов знижується – на) 9.90% ($p < 0.02$) – до 0.355 ± 0.007 . Такі зміни ілюструють здатність NO, що продукується у порівняно незначній кількості конститутивними NOS, активувати ресинтез АТФ у тканинах ясен за умов надлишкового утворення великих кількостей NO шляхом відновлення нітрат- та нітрит-іонів.

Таблиця 2
Вплив інгібіторів і субстрату NO-синтаз на вміст та співвідношення аденіннуклеотидів у тканинах ясен за умов надлишкового надходження до організму нітрату натрію ($M \pm m$, $n=30$)

Показники	Інтактна група	нітрат (90 діб)	нітрат + L-NAME	нітрат + 7-NI	нітрат + аміногуанідин	нітрат + L-аргінін
АТФ, мкмоль/г	1.87 ± 0.03	$1.21 \pm 0.03^*$	$1.19 \pm 0.05^*$	$1.09 \pm 0.03^{**}$	$1.37 \pm 0.04^{*/**}$	$1.12 \pm 0.06^*$
АДФ, мкмоль/г	1.26 ± 0.03	$0.98 \pm 0.03^*$	$0.89 \pm 0.06^*$	$0.87 \pm 0.05^*$	$1.07 \pm 0.03^*$	$0.86 \pm 0.07^*$
АМФ, мкмоль/г	0.89 ± 0.02	$2.12 \pm 0.06^*$	$2.13 \pm 0.14^*$	$2.33 \pm 0.13^*$	$1.8 \pm 0.05^{**}$	$2.15 \pm 0.17^*$
Сума аденіннуклеотидів, мкмоль/г	4.02 ± 0.09	4.31 ± 0.13	4.21 ± 0.28	4.29 ± 0.25	4.23 ± 0.11	4.13 ± 0.34
Енергетичний потенціал	0.621 ± 0.007	$0.394 \pm 0.011^*$	$0.388 \pm 0.012^*$	$0.355 \pm 0.007^{**}$	$0.449 \pm 0.010^{*/**}$	$0.375 \pm 0.015^*$

Введення за цих умов аміногуанідину достовірно збільшує концентрацію АТФ – на 13.2% ($p < 0.01$) – до 1.37 ± 0.04 мкмоль/г. Енергетичний потенціал за цих умов збільшується – на 14.0% ($p < 0.01$) – до 0.449 ± 0.010 . Концентрація АМФ – зменшується – на 15.1% ($p < 0.01$) – до 1.8 ± 0.05 мкмоль/г, що також свідчить про посилення ресинтезу макроергів за умов пригнічення iNOS. Тобто, саме з функціонуванням iNOS пов'язано пригнічення утворення макроергів та зниження енергетичного потенціалу, що вказує на синергічну дію NO, який утворюється у нітрат- та нітритредуктазних реакціях та завдяки активності iNOS.

Введення L-NAME достовірно не позначається на концентрації аденіннуклеотидів та величині енергетичного потенціалу у тканинах ясен, що, вочевидь, пов'язано з урівноважуванням спрямованих протилежно ефектів конститутивних та індукційної NOS.

Введення L-аргініну істотно не позначається на концентрації аденіннуклеотидів та енергетичному по-

тенціалі у тканинах ясен за умов хронічної інтоксикації нітратом натрію.

Примітно, що за умов продукції великої кількості NO порушення вироблення навіть порівняно незначних концентрацій оксиду азоту конститутивними NOS може мати принципове патогенетичне значення. Передбачається існування механізму, при реалізації якого клітини “розпізнають” не тільки молекулярну будову, але й походження NO – будь то продукт нітритредуктазних реакцій або певних NO-синтаз (індуцибельної або конститутивних).

Висновки

1. Хронічна інтоксикація нітратом натрію супроводжується істотними змінами окиснювальних процесів у тканинах ясен білих щурів, що виявляється у збільшенні продукції супероксидного аніон-радикала мітохондріальним і мікросомальним електронно-транспортними ланцюгами, декомпенсованій активації пероксидного окиснення ліпідів на тлі зниження

антиоксидантного потенціалу та активності каталази, зниженні енергетичного потенціалу.

2. Функціональний стан різних ізоформ NOS істотно впливає на стан вільно радикального окиснення у тканинах ясен білих щурів за умов хронічної інтоксикації нітратом натрію. Функціональна активність iNOS за цих умов сприяє додатковому утворенню супероксидного аніон-радикала мітохондріальним електронно-транспортним ланцюгом, активації пероксидного окиснення ліпідів, обмеженню антиоксидантного потенціалу, порушує процес утворення АТФ, знижує енергетичний потенціал. З функціонуванням nNOS пов'язана протективна дія NO на тканини ясен за умов хронічної інтоксикації нітратом натрію, що виявляється у обмеженні продукції супероксиду та інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів, підвищенні енергетичного потенціалу.

3. Введення L-аргініну на тлі хронічної інтоксикації нітратом натрію обмежує у клітинах ясен щурів вироблення супероксидного аніон-радикала мітохондріальним електронно-транспортним ланцюгом та інтенсивність пероксидного окиснення ліпідів, збільшує антиоксидантний потенціал, але не впливає на активність каталази та енергетичний потенціал.

Література

1. Годованець О.І. Особливості клінічного перебігу хронічного катарального гінгівіту в дітей, що проживають на території з підвищеним рівнем нітратів у питній воді / Годованець О.І., Рожко М.М., Попович З.Б. // Галицький лікарський вісник. - 2007. - №3. - С. 15-17.
2. Дробінська О. Вплив L-аргініну на ураження в слизовій оболонці шлунка, спричинені серотоніном / О. Дробінська, Л. Остапченко, О. Цирюк [та ін.] // Вісн. Львів. ун-ту. Сер. біол. - 2004. - Вип. 38. - С. 201-204.
3. Костенко В.О. Механізми порушення окисних процесів у тканинах при надлишковому утворенні оксиду азоту з екогенних попередників / В.О. Костенко, А.Г. Костенко, С.В.

- Денисенко [та ін.] // Клін. та експ. патол. - 2004. - Т.3, № 2 (Ч.1). - С.202-204.
4. Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині / [Л.В.Беркало, О.В.Бобович, Н.О.Боброва та ін.]; За ред. І.П.Кайдашева. - Полтава, 2003. - 320 с.
5. Цебржинский О.И. Дифференцированное спектрофотометрическое определение продукции супероксида в тканях НСТ-тестом / О.И. Цебржинский // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. - 2002. - Т. 2, №1. - С.96-97.
6. Чайковська І.В. Роль порушень метаболізму оксид азоту в патогенезі хронічного генералізованого пародонтиту / І.В. Чайковська // Арх. клініч. та експерим. мед. - 2008. - Т. 17, № 2. - С. 226-228.
7. Черниченко І.О. Експериментальне вивчення кількісних параметрів синтезу канцерогенних N-нітрозамінів із їх хімічних попередників / І.О. Черниченко, Л.С. Соверткова, Н.В. Баленко, О.Є. Кондратенко // Гігієна населених місць : зб. наук. праць. Вип. 45. - К., 2005.-С.169-174.
8. Kim Y.S. Superoxide reactivates nitric oxide-inhibited catalase / Y.S. Kim, S. Han // Biol. Chem. - 2000. - V.381, №12. - P.1269-1271.
9. Laude K. NO produced by endothelial NO synthase is a mediator of delayed preconditioning-induced endothelial protection / K. Laude, J. Favre, C. Thuillez [et al.] // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. - 2003. - V.284, №6. - P. H2053-H2060.
10. Molina-y-Vedia L. Nitric oxide-induced S-nitrosylation of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase inhibits enzymatic activity and increases endogenous ADP-ribosylation / L. Molina-y-Vedia, B. McDonald, B. Reep [et al.] // J. Biol. Chem. - 1992. - V.267, №35. - P.24929-24932.
11. Sá Siqueira M.A. Nitric oxide and oral diseases: can we talk about it? / M.A. de Sá Siqueira, R.G. Fischer, C.M. da Silva Figueredo [et al.] // Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem. - 2010. - V.8, №2. - P. 104-112.
12. Shiva S. Nitric oxide partitioning into mitochondrial membranes and the control of respiration at cytochrome c oxidase / S. Shiva, P.S. Brookes, R.P. Patel [et al.] // Proc. Nat. Acad. Sci USA. - 2001. - V. 98, №13. -P.7212-7217.
13. Takeuchi K. Role of endogenous nitric oxide (NO) and NO synthases in healing of indomethacin-induced intestinal ulcers in rats / K. Takeuchi, R. Hatazawa, M. Tanigami [et al.] // Life Sci. - 2007. - V. 80, №4. - P. 329-336.

Summary

NO-DEPENDENT CHANGES IN OXIDATIVE METABOLISM OF WHITE RATS' GUMS UNDER CHRONIC SODIUM NITRATE INTOXICATION

A.N. Fartushnaya, V.A. Kostenko

Key words: chronic sodium nitrate intoxication, NO-synthases, L-arginine, oxidative metabolism, gums.

60 white rats were used to study the state of oxidative metabolism in gingival tissues under the chronic sodium nitrate intoxication, as well as under the changes of functional status of NO-synthases (NOS). It has been discovered that the functional activity of inducible NOS promotes the formation of additional superoxide by mitochondrial electron transport chain, the activation of lipid peroxidation (LP), and reduces energy potential. Functional activity of neuronal NOS has protective effects on gingival tissues. The introduction of NOS L-arginine substrate under the chronic sodium nitrate intoxication limits superoxide production by mitochondria and LP intensity, antioxidant potential increase, however, it does not affect the activity of catalase and energy potential.

Higher State Educational Establishment of Ukraine „Ukrainian Medical Stomatological Academy“

Матеріал надійшов до редакції 07.06.2012 р.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

© Аветіков Д.С.
УДК [616.716+617.52]-003.92

ПОРІВНЯЛЬНА ІМУНОГІСТОХІМІЧНА ОЦІНКА ВАСКУЛЯРИЗАЦІЇ ІНТАКТНОЇ ШКІРИ ТА ПАТОЛОГІЧНИХ РУБЦІВ ГОЛОВИ ТА ШИЇ

Аветіков Д.С.

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Робота посвящена изучению микроциркуляторного русла интактной кожи, келоидных и гипертрофических рубцов. Для определения количественных и качественных показателей васкуляризации рубцов при исследовании нами использовался VEGF - рост эндотелия сосудов (клоны VGI, Dako Cytomation). Установлено, что в областях между сосочковым и сетчатым слоем постоянно встречаются артериолы, в которых четко выражен эндотелиальный слой, клетки которого окрашены в темно-коричневый цвет. Венулы имеют больший просвет, ровные контуры эндотелиоцитов. Средний мышечный слой не четко выражен, однако в периваскулярных тканях встречаются одиночные клетки из сильно выраженной экспрессией к VEGF. Как свидетельствуют проведенные нами исследования с иммунным маркером VEGF, в артериях слоя дермы келоидных рубцов наблюдается плазморагия. В условиях прогресса келоидного рубца в его основе, рядом с явлениями фибриноидного набухания коллагеновых волокон, отмечается плазморагия из сосудов. Именно благодаря фибриноидному набуханию и плазморагии в центральной зоне келоидного рубца отмечается гиалиноз соединительной ткани. Плазморагия и накопление белкового депозита в периваскулярном пространстве обуславливают угнетение местной гемодинамики, которая объясняет уменьшение наполнения тканей кислородом. Само снижение оксигенации и повышение проницаемости сосудистой стенки вызывает местную гемоциркуляторную гипоксию. Таким образом, учитывая полученные данные относительно иммунологических и гистологических особенностей фиброархитектоники келоидных и гипертрофических рубцов нами был обоснован выбор препаратов, которые имеют выраженную антиоксидантное, антигипоксантное и капилляростабилизирующее действие.

Ключевые слова: патологический рубец, интактная кожа, антигипоксанты, маркер VEGF, антиоксиданты.

Робота є фрагментом теми «Розробка і удосконалення методів діагностики, лікування, реабілітації і профілактики вроджених і набутих захворювань, дефектів і деформацій щелепно-лицевої ділянки», яка виконується на кафедрі пропедевтики хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії з пластичною та реконструктивною хірургією голови і шиї, номер державної реєстрації 0105V004081.

Гіповаскуляризація – характерна морфологічна ознака келоїдних та гіпертрофічних рубців. Доведено, що капіляри рубцевої тканини регресують, а їх ендотеліоцити трансформуються в фібробласти та інші клітинні диферони [1, 2, 6]. Дане клітинне перетворення пояснює збільшення клітинних елементів у тканині патологічних рубців [4, 7]. Внаслідок постійної регресії капілярів зменшується трофічне забезпечення тканин, що посилює гіпоксичний стан. У сполучній тканині патологічних рубців визначається в 2-3 рази менша кількість капілярів по відношенню з нормотрофічними рубцями. У субепідермальному шарі келоїдного рубця містяться 3-5 капілярів у полі зору, а в ростковому шарі одна судина на 1-2 поля зору [3].

Слід відмітити, що гіповаскуляризація та зменшення місцевої гемодинаміки є одними з основних етіологічних чинників виникнення місцевих киснево-дефіцитних станів [4, 5].

Метою дослідження було вивчення мікроциркуляторного русла інтактної шкіри та патологічних рубців.

Матеріали та методи дослідження

Матеріалом для дослідження слугували інцизійні біоптати інтактної шкіри, загальною кількістю 12 пацієнтів, які забиралися після місцево-пластичних оперативних втручань з приводу інволютивного та гравітаційного птозу. Біоптати патологічних рубців висікалися в пацієнтів, яким жоден із відомих способів консервативного лікування не проводився. Біоптатів келоїдних рубців – 17 зразків, гіпертрофічних – 29.

Для реалізації імуногістохімічного дослідження напівтонкі зрізи рубцевих тканин наносились на адгезивні предметні скельця «Superfrost plus», депарафінізувалися відповідно до прийнятих лімітів. У подальшому для відновлення порушеної антигенної структури через попередню фіксацію тканини в формалін проводили теплову індукцію епітопу. Останнє полягало в нагріванні скелець, що занурені в цитратний буфер з рН 6.7, в автоклаві до температури +121 °С, протягом 8 хвилин. Інкубація зрізів мікропрепаратів із

первинними антитілами проводилася у вологих камерах при температурі +23-25 °C протягом 30 хвилин.

Для визначення кількісних та якісних показників васкуляризації рубцевозмінених тканин при імуногістохімічному дослідженні нами використовувався VEGF - росту ендотелію судин (клон VGI, Dako Cytomation).

Результати та їх обговорення

Згідно наукових тверджень наявність артеріовенозних анастомозів у шкірі обумовлена можливістю реагування на температурні подразники [3]. Тобто, завдяки нервовій регуляції у ділянках анастомозів регулюється кровонаповнення мікросудин, що знаходяться безпосередньо під епідермісом. Артеріовенозні анастомози шкіри постійно знаходяться в стані фізіологічної регенерації. Про це свідчать результати імуногістохімічного забарвлення VEGF.

Встановлено, що при імуногістохімічному забарвленні у ділянках між сосочковим та сітчастим шаром постійно зустрічаються артеріоли, в яких чітко виражений ендотеліальний шар, клітини якого забарвлені в темно-коричневий колір. Венили мають більший просвіт, рівні контури ендотеліоцитів. Середній м'язовий шар не чітко виражений, однак у периваскулярних тканинах зустрічаються поодинокі клітини з сильно вираженою експресією до VEGF (рис. 1).

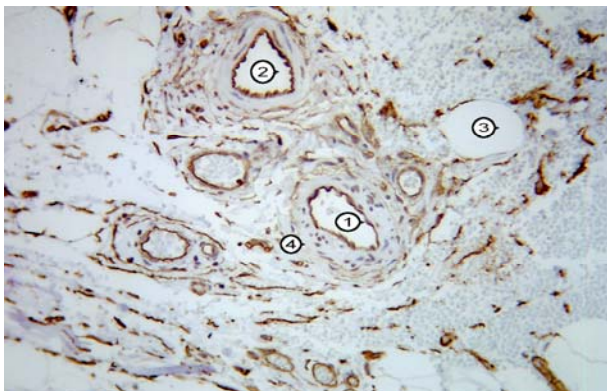


Рис. 1. Артеріо-венозний комплекс у сітчастому шарі дерми. Імуногістохімічне забарвлення з використанням маркеру VEGF : Об.: x 40: Ок.: x 10:
1 – ендотелій судин; 2 – артеріола; 3 – венула; 4 – вихід клітинних елементів із судинного русла.

Саме наявність великої кількості судин та їх постійна фізіологічна регенерація забезпечує збагачення тканин киснем та підтримує гомеостаз не пошкодженої шкіри.

Як свідчать проведені нами імуногістохімічні дослідження з імунним маркером VEGF, в артеріях дермального шару келоїдних рубців спостерігається плазморагія.

Артеріоли мають внутрішній ендотеліальний шар забарвлений у коричневий колір. Середній циркулярний гладком'язовий шар не експресує даний імунний маркер. Зовнішній шар артеріол має слабку експресію VEGF (рис. 2).

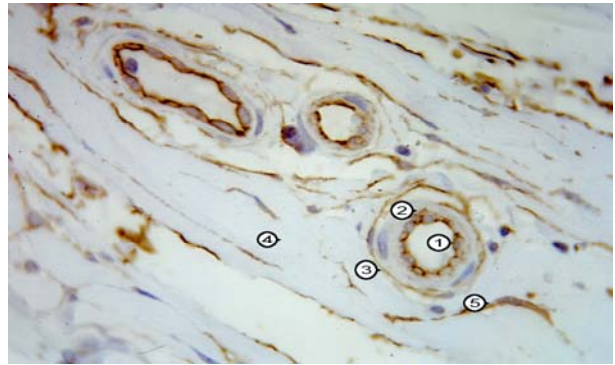


Рис. 2. Плазморагія з судин. Імуногістохімічне забарвлення з використанням маркеру VEGF : Об.: x 100: Ок.: x 10:
1 – ендотеліальний (внутрішній) шар артеріол; 2 – середній шар артеріолярної стінки; 3 – зовнішній шар артеріолярної стінки; 4 – білковий депозит; 5 – ядра фіброцитів.

Між окремими артеріями та венами розміщуються світлі гомогенні структури білкового депозиту, серед якого знаходяться поодинокі витягнуті ядра фібробластів.

Отже, в умовах прогресування келоїдного рубця в його основі, поряд із явищами фібриноїдного набухання колагенових волокон, відмічається плазморагія з судин. Саме завдяки фібриноїдному набуханню та плазморагії з судин у центральній зоні келоїдного рубця відмічається гіаліноз сполучної тканини.

Таким чином, плазморагія та накопичення білкового депозиту в периваскулярному просторі обумовлюють пригнічення місцевої гемодинаміки, що пояснює зменшення постачання кисню до тканин. Саме зниження оксигенації та підвищення проникності судинної стінки викликає місцеву гемоциркуляторну гіпоксію.

Не менш важливу роль у процесі утворення гіпертрофічного рубця мають особливості його васкуляризації (рис. 3).

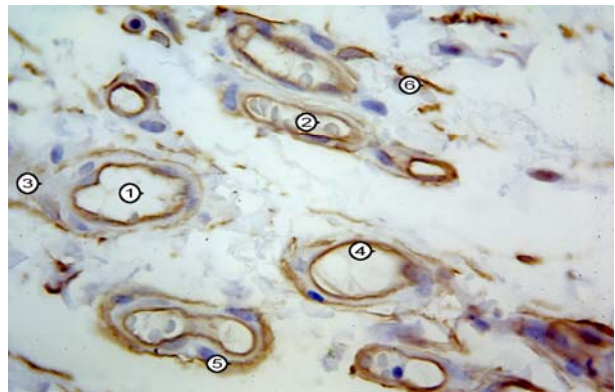


Рис. 3. Особливості васкуляризації гіпертрофічного рубця. Імуногістохімічне забарвлення з використанням маркеру VEGF : Об.: x100: Ок.: x 10:
1 – венула; 2 – артеріола; 3 – периваскулярне просочування; 4 – ендотелій; 5 – адвентиція; 6 – ядра фіброцитів.

Встановлено, що при використанні імуногістохімічного маркеру VEGF у зонах септ спостерігається виникнення судинних бруньок. Останні представлені моно або дихотомічним розділенням артеріол, які мають чітко виражений експресований у коричневий колір ендотелій, а також менш виражену ступінь експресії адвентиції.

Отже, з огляду на те, що VEGF являє собою васкулярний ендотеліальний фактор росту судин, можна певною мірою стверджувати, що трофіка гіпертрофічного рубця здійснюється за рахунок проліферації судинних компонентів. Саме постійний ріст мікросудин сприяє, на відміну від келоїду, в гіпертрофічному рубці ліквідації процесів фібриноїдного набухання та гіалінозу.

Висновок

Таким чином, враховуючи отримані дані щодо імуногістохімічних особливостей фіброархітекtonіки келоїдних та гіпертрофічних рубців нами було обґрунтовано вибір препаратів, що мають виражену антиоксидантну, антигіпоксанту та капіляростабілізуючу дію.

В подальших дослідженнях планується дати імуногістологічну характеристику для диференційованої діагностики патологічних рубців, що локалізовані в ділянках голови та шиї.

Summary

COMPARATIVE IMMUNOHISTOCHEMICAL ESTIMATION OF VASCULARIZATION OF INTACT SKIN AND PATHOLOGICAL SCARS OF HEAD AND NECK

D.S. Avetkov

Key words: pathological scar, intact skin, antihypoxants, marker of VEGF, antioxidants.

Work is sanctified to the study of microvasculature of intact skin, pathological scars. For determination of quantitative and high-quality indexes of vascularization of scars at research we were use VEGF is a height of endothelia of vessels (clonals of VGI, Dako Cytomation). It is set that in areas between a papillary and reticulated layer constantly there are arteries, an endothelial layer the mews of which are painted in an umber color is clearly shown in which. Veins have a greater road clearance, even contours of endotheliocytes. A middle muscular layer is not clearly expressed, however in tissues near vessels there are single mews from by the strongly expressed expression to VEGF. As the researches conducted by us testify with the immune marker of VEGF, there is plasmorogy in the arteries of layer of derma of pathological scars. In the conditions of progress of pathological scar in his basis, next to the phenomena of the fibrinoid swelling of collagen fibres, plasmorogy is marked from vessels. Exactly due to the fibrinoid swelling and plasmorogy the hyalinos of connecting tissue registers in the central area of pathological scar. Plasmorogy and accumulation of albuminous deposit in space near vessels stipulate oppressing of local hemodynamics which explains diminishing of filling with of tissues oxygen. The self decline of оксигенации and increase of permeability of vascular wall cause a local hypoxia. Thus, taking into account finding in relation to the immunological and histological features of structure of pathological scars the choice of preparations which have expressed антиоксидантное action was reasonable by us.

Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava

Література

1. Аветіков Д.С. Гістохімічні особливості будови та формування келоїдних рубців голови та шиї людини / Д.С. Аветіков, С.О. Ставицький // Вісник проблем біології і медицини. – 2012. – №1. – С. 271-273.
2. Аветіков Д.С. Патоморфологічне обґрунтування лікування молодих келоїдних рубців препаратом «Флостерон» / Д.С. Аветіков, С.О. Ставицький // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2009. – Т.9 – № 3(27). – С. 59-61.
3. Озерская О.С. Рубцы кожи и их дерматологическая коррекция / О.С. Озерская // СПб, Искусство России, 2007. – 224с.
4. Hypertrophic scars and keloids: immunophenotypic features and silicone sheets to prevent recurrences / L. Borgognoni, L. Martini, C. Chiarugi [et al] // Annals of Burns and Fire. – 2000. - Vol. 8 (3). – P.164-169.
5. Болховитинова Л.А. Келоидные рубцы / Л.А. Болховитинова, М.Н. Павлова // М., Медицина, 1977. – 134с.
6. Келоидные рубцы у детей / В.В. Шафранов, Е.Н. Борхунова, А.В.Таганов, [и др.] // Издательский Дом «Династия», Москва, 2006 – 112с.
7. Белоусов А.Е. Рубцы и их коррекция / А.Е. Белоусов // СПб, Командор-SPB, 2005. – 128с.

Матеріал надійшов до редакції 17.04.2012 р.

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

© Весніна Л.Е.

УДК [543.645.6:616.748-092.9]:543.42

ОСОБЛИВОСТІ ПЕПТИДЕРГІЧНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ІМУНОКОМПЕТЕНТНИХ КЛІТИН*Весніна Л.Е.*

ВДНЗУ „Українська медична стоматологічна академія”, м. Полтава

Значительное количество публикаций последних десятилетий, посвященных исследованию механизмов межклеточных взаимодействий дают основание считать пептидэргическую регуляцию основным звеном поддержания гомеостаза и жизнеобеспечения, направленных на координацию процессов биосинтеза и сохранения генетического постоянства клеточного состава органов и тканей. Иммуномодулирующее действие – один из актуальнейших аспектов биологической активности регуляторных пептидов. В обзорной статье рассмотрены особенности прямого и опосредованного воздействия на иммунокомпетентные клетки различных классов пептидных биорегуляторов – нейропептидов, отдельных представителей универсальной диффузной нейроэндокринной системы, пептидов костной и лимфоидной ткани, представителей тетиновой и цитомединовой систем пептидной биорегуляции. Обобщены данные литературы и собственных исследований по изучению мембранного взаимодействия регуляторных пептидов и иммунокомпетентных клеток, в частности, рецепторные и нерецепторные механизмы, внутриклеточные эффекты пептидов, механизмы сигнальной трансдукции, которые принимают участие в реализации воздействия регуляторных пептидов. Рассмотрены уровни воздействия на иммунокомпетентные клетки, дана характеристика воздействия на генетический аппарат, влияние на экспрессию генов. Сделан вывод о важности исследования особенностей пептидэргической регуляции клеток иммунной системы для разработки и использования в клинической практике лекарственных средств на основе регуляторных пептидов.

Ключевые слова: пептидэргическая регуляция, иммунокомпетентные клетки, нейропептиды

Дослідження регуляторних систем є однією з актуальніших проблем сучасної біології та медицини. Контроль та підтримка гомеостазу забезпечується складною багаторівневою системою, що поєднує цілу низку механізмів – нейроендокринних, імунних, клітинних та молекулярних [64]. Численні роботи, присвячені дослідженню механізмів міжклітинних взаємодій дають можливість вважати пептидєргічну регуляцію головним ланцюгом гомеостазу та життєзабезпечення [69], спрямованих на координацію процесів біосинтезу та збереження генетичної сталості.

В основі пептидєргічної регуляції знаходиться загальний тип отримання та переносу інформації на субклітинному, клітинному та тканинному рівнях, що забезпечується поступовим переходом спектрів біологічної активності окремих пептидів та спроможністю адекватно реагувати на різноманітні втручання [69].

Імуномодуюча дія, безсумнівно, є одним із найважливіших аспектів біологічної активності регуляторних пептидів. Незважаючи на високий рівень автономності, функціонування імунної системи знаходиться у значній залежності від сигналів нейроендокринної природи [30], які реалізуються за рахунок секреції у кров регуляторних пептидів, або шляхом впливу на

ендокринний апарат через гіпоталамус, гіпофіз та інші залози внутрішньої секреції.

Вплив різних факторів на імунну систему може бути прямий або опосередкований [30]. У першому випадку має місце їх зв'язування з рецепторами лімфоцитів або макрофагів, у другому – з рецепторами інших імунікомпетентних клітин або клітин строми органів імунної системи. Такі впливи можуть модулювати розвиток та функціональний стан лімфоцитів [30].

Так, гіпоталамічні нейропептиди можуть безпосередньо взаємодіяти з клітинними рецепторами лімфоцитів, або опосередковано стимулювати продукцію цитокінів або гормонів периферійних ендокринних залоз, які в свою чергу спрямовано змінюють функціональну активність клітин імунної системи [1].

Імуномодуючі ефекти прямої дії гіпоталамічних нейропептидів виявляються властивістю регулювати процеси проліферації та диференціювання лімфоцитів, стимулювати активність Т-лімфоцитів, NK-клітин та макрофагів, впливати на процеси хемотаксису, антитілоутворення, секреції прозапальних та протизапальних цитокінів [1]. Так, наприклад, пролактин знімає стресобумовлене пригнічення проліферації лімфоцитів периферійної крові, підвищує чутливість лімфоцитів до регуляторних впливів інтерлейкіну-1 (ІЛ) в

реакції бласттрансформації [65]. Соматостатин модулює цАМФ-залежні механізми в макрофагах, які сприяють кооперації антиген-презентуючих клітин з Т-лімфоцитами та прискорює процеси розпізнання вірусних антигенів [84]. Селективні агоністи μ -опіоїдних рецепторів - опіоїдний пептид DAGO та δ -рецепторів - пептид DSLET запобігають зниженню адгезивних властивостей макрофагів [39]. На лімфоцитах периферійної крові знайдено рецептори до вазопресину, які, можливо, опосередковують регуляцію проліферативної активності імункомпетентних клітин, стимульовану фітогемаглютиніном [20].

Властивістю впливати на функціональну активність імунної системи володіють гормони, що продукуються клітинами універсальної дифузної нейроендокринної системи [56]. Так, субстанція Р здійснює пригнічення проліферативної активності Т- та В-лімфоцитів [83], знижує адгезивну властивість Т-лімфоцитів [85], та стимулює секрецію імунoglobulinів А та М В-клітинами [83]. Вазоактивний інтестинальний поліпептид блокує експресію мембранних рецепторів CD80 (B7.1) та CD86 (B7.2), які виконують роль ко-стимуляторів у процесі розпізнання антигену Т-лімфоцитами [88].

Із супернатантів клітин кісткового мозку виділено новий клас пептидних біореґуляторів - мієлопептиди [42], на основі яких розроблено та введено в клінічну практику новий ендогенний імунomodulatory мієлопід [73]. Мієлопід посилює загальну мітотичну активність клітин кісткового мозку та спрямовує їх диференціювання в бік зрілих В-лімфоцитів, посилює експресію пан-В-клітинних антигенів, HLA-DR-антигенів, знижує експресію Sc-1-антигену.

Імунomodulatory та імуностимулюючими властивостями володіє лімфотілін - природний препарат низькомолекулярних пептидів лімфоїдної тканини [49]. Ендотелін-1, відомий як модулятор тону судин, клітинного росту, релізингу гормонів з надниркових залоз та багатьох інших ефектів спроможний впливати на проліферацію та мітогенез [16]. Дослідники таку різноманітність ефектів пояснюють наявністю різних сигнальних (трансдукторних) механізмів дії ендотеліну-1.

Значна активність, спрямована на стан елементів імунної системи, зокрема Т-лімфоцитів, фагоцитоз нейтрофільними гранулоцитами, встановлена у пептидних представників тетінової системи біореґуляції [63], згідно якої пептиди та білки синтезуються в клітині у вигляді біологічно неактивних попередників (пре/прогормонів), а потім із них "відрізаються" протеолітичними ферментами структури біологічно активного пептиду.

Властивостями впливати на стан імунної системи володіють і представники цитомединової системи біореґуляції, концепція функціонування якої стала найбільш обґрунтованою [34, 35, 45, 69].

До неспецифічних системних ефектів, якими володіють всі цитомедии, можна віднести модуляцію процесів імунітету та неспецифічної резистентності організму; нормалізацію функцій системи гемостазу [54]; стимуляцію репаративних процесів [45, 69].

Цитомедии передньої долі гіпофізу посилюють експресію рецепторів на Т-лімфоцитах та переважно модулюють стан клітинного імунітету, а задньої долі - на Т-активних та В-лімфоцитах і модулюють гуморальний імунітет при гіпофізектомії [53]. Пептиди епіфізу

посилюють гуморальну імунну відповідь [9], активують антитілоутворюючі клітини пейєрових бляшок та пригнічують звільнення імунoglobulinів лімфоїдними органами тонкої кишки [19]. Під впливом епіталаміну збільшується експресія рецепторів на Т- та В-лімфоцитах, відновлюється нормальне співвідношення хелпери/супресори [18]. Епіталамін *in vitro* значно підвищує титр тимічного сироваткового фактору та збільшує вміст CD4+-лімфоцитів [38].

Цитомедии тимусу, кісткового мозку та лімфоцитів регулюють співвідношення Т- та В-лімфоцитів, що в значній мірі визначає статус міжклітинних взаємовідносин у системі імунітету [44]. Пептидний комплекс тимусу тималін та бурси Фабриціуса бурсилін відновлюють стан клітинного та гуморального імунітету при гіпофізектомії [54].

Тималін стимулює реакції клітинного імунітету та імунну відповідь на тимусзалежні антигени, при введенні тимектомованим тваринам відновлює кількість та функціональну активність Т-лімфоцитів, стимулює гуморальну імунну відповідь [22]. Пептиди, які знаходяться в складі тималіну, при взаємодії з поверхневою мембраною Т-лімфоцитів активують експресію специфічних рецепторів та підвищують їх функціональну активність [45]. Застосування тималіну сприяє ліквідації вторинного імунodefіциту, феномену лейкоцитарної депресії, зниженню вмісту прозапальних цитокінів ІЛ-1, ІЛ-9, фактору некрозу пухлин α та підвищенню вмісту протизапальних цитокінів ІЛ-4 та ІЛ-10 [11]. Тималін володіє антиапоптозною дією та запобігає послабленню проліферативних процесів у тимусі після тиреоїдектомії [14].

Пептидні комплекси тимусу та нирок мають спільні властивості, спрямовані на регуляцію процесів апоптозу тимоцитів в залежності від функціонального стану клітини. За фізіологічних умов *in vitro* пептидні речовини диференційовано регулюють апоптоз тимоцитів згідно з індивідуальною стійкістю до індукції апоптозу, що визначається співвідношенням Bcl/P53 [13].

Дослідження цитомединів тимусу показало, що вони беруть саму безпосередню участь в регуляції імунних процесів. Ефект препаратів тимусу розповсюджується на усі ланцюги системи Т-лімфоцитів, починаючи з поліпотентної стовбурової клітини до зрілих Т-клітин лімфатичних вузлів [68]. Крім того, згідно думки Морозова В.Г. та Хавінсона В.Х., пептидні сполуки тимусу та епіфізу знаходяться на вершині ієрархічної піраміди [45]. Тимус контролює утворення та активність периферійних цитомединів, які регулюють стан клітинного та гуморального імунітету. Вважають, що через цитомедии, що синтезуються в тимусі, регулюється утворення та активність в периферійних органах поліпептидних факторів, які здатні впливати на загальні і місцеві імунологічні реакції [33].

Отримані дані свідчать, що утворення цитомединів у центральних та периферійних органах імунітету та в неімунних органах (серце) знаходиться також під контролем гіпофізу. Гіпофіз є основним гуморальним регулятором вмісту цитомединів у тимусі, бурсі Фабриціуса, селезінці та серці [53].

В рамки традиційних пояснень не вкладаються особливості функціонування пептидів, задіяних в імунологічних реакціях. Зокрема це стосується пептидів, які утворюються в результаті внутрішньоклітинного протеолітичного шляху процесингу антигену (тобто

шляхом обмеженого протеолізу). В подальшому цей пептидний фрагмент експресується на клітинній мембрані в комплексі з молекулами головного комплексу гістосумісності I або II класу та розпізнається Т-лімфоцитами в процесі імунної відповіді. Пов'язані з молекулами ГКГС протеолітичні каскади забезпечують утворення пептидів, які несуть інформацію про синтез та процесинг внутрішньоклітинних білків. Для отримання таких пептидів необхідно враховувати те, що якщо пептид вже загрузився у пептид-зв'язуючий жолоб на поверхні клітини, дістати його звідти дуже важко. Кайдашевим І.П. та співавт. було розроблено метод екстракції молекул ГКГС, в якому використовувалась більш активна галогенвміщуюча органічна кислота та в процес екстракції окрім цинку, вводились іони магнію та кальцію. Особливостями методу стали більш жорсткі умови екстракції за рахунок зниження рівня рН, збільшення іонної сили [69]. В подальшому дослідженні встановлено, що пептидні комплекси мають однакові хроматографічні характеристики з отриманими Falk K. et al. [79] пептидами, пов'язаними з молекулами ГКГС в кишені Бйоркмана, методом, який забезпечує виділення пептидів із пептидзв'язуючого жолоба. За цим методом були виділені пептидні екстракти з нирок, селезінки, печінки, пародонта ссавців [27], молюсків та кільчастих червів [31].

Результати досліджень пептидного комплексу, отриманого з нирок, показали, що при аутоімунному нефриті поряд із корегуючою органотропною дією спостерігалось відновлення імунологічної толерантності організму лабораторних тварин до суміші тканинних антигенів, що дало змогу припустити можливий вплив пептидних молекул на процес взаємодії Т-клітинного рецептора з його лігандами [25]. За умов аутоімунного конфлікту за участю трансплантаційних антигенів, викликаного алотрансплантацією нирки у щурів, введення комплексу пептидів приводило до значного терапевтичного ефекту, зниження інтенсивності лейкоцитарної інфільтрації ниркового алотрансплантату, зменшення проявів імунопатологічних реакцій [28]. Дослідженнями було показано, що пептидний комплекс нирок активує Т-лімфоцити, що виявляється в збільшенні ЕА-РОК, не володіє антигенними властивостями та не викликає секреції лімфокінів, які гальмують міграцію лейкоцитів [26].

Нами було проведено детальне дослідження можливості фізіологічної регуляції функціонального стану мембран лімфоцитів периферійної крові пептидним комплексом нирок. Визначено, що за фізіологічних умов регулюючий вплив пептидного комплексу реалізується за рахунок зміни рівня та характеру експресії поверхневих мембранних рецепторів лімфоцитів, перегрупувань рецепторів у площині мембрани [57].

На сьогодні відомо, що регуляція імунних реакцій ендогенними імуномодуляторами відбувається на всіх етапах: розмноження та диференціювання попередників імуноцитів, презентація антигену, проліферація антигенсенситивізованих лімфоцитів, трансформація В-лімфоцитів у плазматичні клітини, а Т-лімфоцитів та макрофагів – у цитотоксичні лімфоцити [77], а важливим ланцюгом цієї регуляції є синтез РП у нервовій, ендокринній та імунній системах.

В процесі утворення та розвитку багатоклітинних організмів забезпечення потрібного обміну речовин, гомеостазу та оптимального рівня життєдіяльності

для пристосування до умов зовнішнього середовища, що постійно змінюються, потребувало активного керування функціями організму та його поведінкою, та в кінцевому результаті призвело до формування різноманітних механізмів фізіологічної регуляції [17, 51]. Але яким саме чином відбувається реалізація імунорегуляторного впливу пептидними речовинами?

Система біорегуляції контролює інформацію, яка надходить до організму з метою збереження високого ступеня стабільності функціонування генетичного апарату, а її головна задача – керування експресією генів, процесами біосинтезу та захисними функціями організму [33]. В свою чергу, інформація про зміни зовнішнього або внутрішнього середовища є головним ініціатором змін у системі біорегуляції, які спрямовані на збереження певного рівня функціональної активності клітин.

Результати імунофлюоресцентного дослідження свідчать про мембранну взаємодію пептиду з клітиною-мішенню, що визначено локалізацією більшості тканинних пептидів в поверхневій мембрані окремими кластерами [62]. Трансмембранною дією володіють еμβріональні індуктори, деякі пептидні гормони та фактори росту [45]. Дослідження синтетичного пептиду вілону Lys-Glu підтвердило також можливість проникнення дипептидів через клітинну мембрану [10].

Імуномодуюча дія багатьох цитомедіаторів реалізується через посилення або зменшення експресії специфічних рецепторів на Т- і В-лімфоцитах, що зумовлює наявність ліганд-рецепторних взаємодій між субстратом і пептидом [35]. Селективна взаємодія лімфоцитів із регуляторними пептидами забезпечується за рахунок вибіркового зв'язування лігандів із спеціалізованими молекулами на їх поверхні – рецепторами [25, 36]. Наявність цитоплазматичних рецепторів встановлено для тималіну, бурсиліну, епіталаміну та гепаліну [35]. Регуляторні пептиди надзвичайно різноманітні по хімічній структурі та є високоафінними до клітинних рецепторів. Ліганди, які пов'язані з рецепторами, можна розглядати як своєрідні білково-пептидні комплекси [4]. Їх створення призводить до конформаційних змін та ініціації низки послідовних процесів (активація внутрішньоклітинної аденілатциклазної системи, тирозинкінази та фосфоліпази С, фосфорилювання певних ділянок рецепторного білку, наступний ендоцитоз комплексу ліганда з рецептором у цитоплазму та ядро). Створення білково-пептидного комплексу забезпечує розпізнання ліганду, запуск відповідних внутрішньоклітинних процесів сигнальної трансдукції та специфічну ефекторну відповідь на даний ліганд за участю геному клітини [4].

Відомо, що регуляторним впливам можуть підлягати складові частини рецепторів, всі стадії їх обміну від синтезу до деградації – трансляція у ядрі, транскрипція на рибосомах, процесинг в апараті Гольджі, вбудовування в мембрану, утворення кластерів у мембрані, механізми опосередкованого рецепторами ендоцитозу, використання для спрямованого транспортування фізіологічно активних сполук (інтерналізація), злиття з лізосомами, де може відбуватись деградація рецептора, рециклізація [60]. Так, зокрема інтерналізацією комплексу пептид-рецептор із подальшим впливом на експресію генів пояснюють феномен "висковзування", коли при збільшенні дози пептиду зникає специфічний вплив на певний процес на

фоні збільшення неспецифічних, побічних ефектів [37].

Для більшості пептидних регуляторів (нейропептидів, гормонів шлунково-кишкового тракту, біологічно активних сполук серцево-судинної та дихальної систем) природа рецепторів досліджена. Встановлено, що це інтегральні білкові комплекси з молекулярною масою від 30 до 350 кДа, які перетинають біліпідний шар клітинної мембрани. Найбільш докладно досліджено рецептори до цитомединів гепатоцитів [40]. За допомогою гель-хроматографії встановлено, що рецептор до гепаліну має молекулярну масу приблизно 122 кДа. Існування рецепторів безпосередньо на поверхні гепатоцитів свідчить про специфічність гепаліну. Вірогідно, що такі рецептори є і на інших клітинах, що забезпечує неспецифічний вплив гепаліну.

Нами було визначено наявність на поверхні лімфоцитів низькоафінних рецепторів до пептидного комплексу нирок, що дозволяє пептидному комплексу взаємодіяти з клітинами, які переважно несуть маркери HLA-DR, CD3, CD16, CD4, та в меншій мірі CD8 та CD95 [57].

Подальші внутрішньоклітинні ефекти пептидів зумовлені взаємодією з білками клітини, в якому можна виділити 3 основних етапи: 1) селективне впізнання, що забезпечує первинну специфічну взаємодію молекул; 2) комплексоутворення; 3) генерацію вторинного сигналу, що індукуює подальшу низку біологічних перетворень. Селективне впізнання базується на вибірковій взаємодії амінокислотних залишків та концепції комплементарності амінокислот, що взаємодіють за фізико-хімічними властивостями [41].

В цілому, біологічно активні пептиди можуть бути визначені за трьома класами [32]: які викликають цАМФ-, цГМФ- та інсуліноподібні метаболічні ефекти. Їх вплив на клітину пов'язаний з багатьма іншими молекулярними механізмами життєдіяльності клітин та опосередкований співвідношенням циклічних нуклеотидів, регуляцією активності кальмодуліну, аденілатциклази, фосфодіестерази, Ca^{2+} -залежної протеїнкінази [35, 45], як наприклад, дія тканинних регуляторів кейлонів та інтерферону опосередкована цАМФ, а факторів росту нервів – цГМФ та Ca^{2+} [29]. В процесі передачі зовнішнього сигналу від пептидів вілону, тимогену та епіталону до ядерної ДНК задіяні дві клітинні системи - аденілат(гуанілат)-циклазна (тимоген) та сфінгомелінова (вілон, епіталон) [47]. Пептиди зв'язуються з рецепторами на поверхні клітини та активують аденілат(гуанілат)-циклазу або нейтральну сфінгомеліназу [61]. Вторинні месенджери, які утворились, реалізують свою дію через відповідні протеїнкінази, які в свою чергу на наступних етапах регулюють рівень фосфорилування гістонів, негістонових білків хроматину [87], або активують інші ферментні комплекси, які приймають участь в модифікації ядерних білків, у тому числі – метилуванні та ацетилюванні гістонів [74]. Далі відбувається послаблення сили взаємодії між ДНК та гістонами та розгортання мінімальної нуклеосоми (структурної одиниці хроматину). ДНК, яка вільна від гістонів, стає доступною для зчитування інформації ферментами транскрипції [87], в подальшому відбувається білковий синтез. Таким чином регулюється матрична активність хроматину.

Біохімічні механізми дії, зокрема, цитомединів тісно пов'язані з функцією рецепторів. Окремі пептиди

можуть регулювати активність кальмодуліну [35], запропоновано, що цитомедини серця та судин частково реалізують свій вплив через G-білки [35]. Родина G-білків взагалі може виступати в якості вторинних посередників, які передають сигнал із рецепторів мембрани на певні ефекторні молекули у клітині.

Не виключений також механізм дії опосередковано третинними месенджерами, зокрема геном c-fos [35]. Ген c-fos відноситься до родини "термінових ранніх генів", експресія яких індукується зовнішньо клітинними сигналами, а їх білкові продукти змінюють транскрипцію зв'язуванням регуляторних елементів інших генів.

Тканинні пептиди спроможні змінювати функціональну активність геному в різні фази клітинного циклу. На процеси диференціювання пептиди діють в G1-фазу клітинного циклу, що зумовлено збільшенням рівня цАМФ, а на проліферацію - у G2-фазу, зумовлену збільшенням цГМФ. Крім того, підвищення вмісту внутрішньоклітинного цАМФ під дією пептидів зумовлено експресією специфічних для даної популяції клітин мембранних рецепторів [43]. Наступні етапи дії включають підвищення інтенсивності синтезу білку, перехід метаболізму клітин на якісно новий рівень, який характеризує певну стадію цитодиференціювання.

Для пептидів вілону, епіталону та кортагена (Ala-Glu-Asp-Pro) досліджено можливість використання ними сфінгомелінового шляху для внутрішньоклітинної трансдукції свого сигналу в тимоцитах мишей [7]. Вілон володіє властивістю підсилювати активність нейтральної сфінгомелінази або модулюючи проходження по сфінгомеліновому шляху відомих сигналів біологічно активних речовин, або прямо передаючи свою інформацію в тимоцити через цей шлях сигнальної трансдукції [7]. Результати дослідження дозволяють розглядати ці короткі пептиди як лімфоцитактивуючі фактори, які можна порівняти за своєю дією з класичними ростовими факторами, подібними модуляторам ефектів ІЛ-1 β . В процесі передавання зовнішнього сигналу від тимогену до ядерної ДНК задіяна аденілат(гуанілат)-циклазна клітинна система [47].

Особливості фізіологічної дії пептидного комплексу нирок пов'язані з його властивістю відновлювати необхідний рівень кальцію всередині клітини, діючи подібно кальцієвому іонофору A23187 [5], за умов активації протеїнкіназної сигнальної системи виявляти ефект функціонального антагонізму [58].

Нашими дослідженнями було показано, що пептидний комплекс нирок залучає процеси фосфорилування мембранних білків за тирозिनними залишками для реалізації свого мембраноопосередкованого впливу двома шляхами: діючи на початкові етапи сигнальної трансдукції, зокрема, на роботу ферментів з тирозинкіназною активністю та на етапи сигнальної трансдукції, які реалізуються на рівні ферментативних каскадів, що взаємодіють з ядерними факторами транскрипції [6, 57].

Слід зазначити, що для деяких пептидних речовин, наприклад, ендотеліну-1, численність функцій як модулятора тону судин, клітинного росту, проліферації, мітогенезу, рілізінгу гормонів з надниркових залоз та інші, може бути пояснена використанням відразу різних сигнальних трансдукторних механізмів [15].

Ендотелін-1 (ЕТ-1) через специфічні рецептори включає низку процесів, серед яких, вірогідно основну роль відіграє активована G-білками фосфатиділінозитол-специфічна фосфоліпаза C. Наступні етапи - зміна концентрації Ca^{2+} в цитозолі та його пасаж через відповідні канали мембрани. Клітинна проліферація, що викликається ЕТ-1 та включає фосфорилювання тирозину, пов'язана з участю тирозинкінази та G-білку ендотелінового рецептора. Такий шлях індукованих вторинних посередників реалізує мітогенну функцію ендотеліну-1.

Ще в 1983 році в огляді Морозова В.Г. та Хавинсона В.Х. було запропоновано, що регуляторна дія цитомединів реалізується завдяки наступним механізмам: 1) трансмембранному, який сприяє їх руху у клітину, при цьому вірогідна зміна щільності специфічних мембранних рецепторів; 2) біоенергетичному, наданому внутрішньоклітинним енергетичним ланцюгом, включення якого поєднано зі зміною вмісту циклічних нуклеотидів; 3) епігенетичному, який приймає участь в передаванні інформаційного сигналу з медіатора на геном [45]. Сучасний методичний рівень досліджень дозволив зосередити увагу на вивченні геномного рівня дії, залишивши не до кінця розшифрованими зокрема трансмембранні механізми. Адже необхідно враховувати, що в порівнянні з іншими системами міжклітинної сигналізації, пептидна система є найбільш численною, а самі пептидні регулятори – найбільш поліфункціональними [48]. Слід також зазначити, що поліфункціональність кожного регуляторного пептиду, забезпеченість однієї функції значною кількістю різних регуляторних пептидів, плейотропність ефектів, каскадні ефекти пептидів [3] не зовсім вміщуються в рамки традиційних пояснень.

Так, дослідження з використанням синтетичних пептидів вілону та епіталону дало змогу запропонувати, що паралельно з класичним механізмом ліганд-рецепторної взаємодії існує інший тип рецепції, коли інформаційний сигнал про наявність та природу ліганду (пептиду) передається до клітини дистантно, за активною участю водного середовища як носія цього сигналу [23]. В основі цього механізму лежить зміна хвильових параметрів солітонів води в залежності від природи ліганду, що дає можливість пояснення ефекту надмалих доз [50]. Відпадає необхідність присутності молекул ліганду безпосередньо у рецептора, солітонні сигнали, які модифіковані одиничними молекулами ліганду, розповсюджуються по всім напрямкам та досягають багатьох рецепторів (ампліфікація сигналу).

Пептидні регулятори виявляють значну поліфункціональність дії та здатні впливати на клітини та тканини, для яких наявність специфічних білкових рецепторів не доведена. Вірогідно, значним чином поліфункціональність пептидної регуляції зумовлена властивістю цих речовин поряд із впливом безпосередньо на рецептор діяти на мембранні структури, обминаючи рецепторні утворення [35]. Це може бути прийнятим для цитомединів сірої та білої речовини головного та спинного мозку, нервових стовбурів, таламусу, гіпоталамусу, мозочку та інших відділів нервової системи.

Можливі механізми неререцепторної дії цитомединів, вірогідно, мало чим відрізняються від тих впливів, які проводять нейропептиди та інші пептидні регулятори на цитоплазматичну мембрану. Для регуляторних пе-

птидів – тироліберину, кіторфіну, меланостатину, енкефалінів, нейротензину підтверджена здатність взаємодіяти з ліпідним матриксом мембран без попереднього залучення специфічних білкових рецепторів [52]. На першому етапі біорегулятори адсорбуються на мембрані за рахунок електростатичних зв'язків, інкорпуються у гідрофобну зону ліпідного матриксу. Набуваючи єдиної конфігурації в гідрофобному оточенні, молекули пептиду взаємодіють з мембранними рецепторами, утворюють іон-провідні структури, безпосередньо взаємодіють з мембранними АТФазами, G-білками, та, вірогідно є субстратами для утворення внутрішньомембранних та внутрішньоклітинних месенджерів [52].

Пептиди, які володіють нейромодуючим впливом, регулюють активність ферментів синаптичної ланки шляхом прямої взаємодії ліганду з макромолекулою ферменту. Нейропептиди здатні змінювати проникливість мембрани, безпосередньо впливаючи на молекули іонного каналу або утворюючи іонний канал при вбудовуванні пептиду в ліпідний матрикс, що супроводжується модулюючою реакцією нервової клітини на нейротрансмітер. Взаємодія пептидних лігандів із білками синаптичних мембран (ферментами, білками іонних каналів та рецепторами) зумовлена властивістю пептидів створювати з фосфоліпідами комплекси, які впливають на плинність мембрани. Також, мішенню дії пептиду може бути молекула нейро-трансмітера, з якою регуляторний пептид утворює комплекс [48, 59].

Неререцепторні механізми дії показові на прикладі анексінів. Прискорення деполяризації мембрани або пригнічення гіперполяризації можуть бути наслідком безпосередньої або опосередкованої регуляції іонних каналів анексінами, можливої модуляції механізмів внутрішньоклітинної сигналізації внаслідок взаємодії з мембранними фосфоліпідами та безпосередньо з білками, або пригнічення Ca^{2+} -АТФази.

Анексини здатні зв'язуватись з кислими фосфоліпідами за наявності іонів кальцію [86], пригнічувати активність фосфоліпаз за рахунок безпосередньої взаємодії з фосфоліпазами або іншими білками плазматичної мембрани [86]. Також анексини можуть утворювати в плазматичній мембрані іонні канали з великою спорідненістю до Ca^{2+} [82], регулювати функції білків іонних каналів плазматичної мембрани та мембрани саркоплазматичного ретикулулу [80, 81].

Є логічним, що взаємодія генів з інформаційними молекулами пептидної природи має вирішальне значення для збереження геному [46]. Так, цитомедини, забезпечуючи зв'язок між нейрогуморальною регуляцією та геномом [78] спроможні змінювати функціональну активність геному в різні фази клітинного циклу [46]. Експериментальні дослідження свідчать, що природні препарати та синтетичні регуляторні пептиди виявляють тканинспецифічну активність, приймають участь в активації хроматину та нормалізують ритм білкового синтезу в культурі тканин [8, 66].

Було висунуто гіпотезу, що регуляторні пептиди є активаторами та агоністами факторів транскрипції, а первинним стартовим сигналом для зв'язування факторів транскрипції з промотором є сайт-специфічне зв'язування регуляторного пептиду у великій канавці ДНК. Так, для епіталону визначено можливі сайти зв'язування [71].

Вперше було встановлено точний специфічний вплив епіталону та вілону на експресію генів [24]. Гени, рівень експресії яких змінювався під впливом вілону та епіталону, функціонально відносяться до різних клітинних систем – мітохондріальні гени (NADH-дегідрогеназа, 16S, цитохром b), гени, які мають відношення до онкогенезу – мієлобластозний онкоген-подібний ген 1, проонкоген Bcl-3. Пептиди підвищували рівень експресії генів протеїнкінази C, LIM/PDZ-замінних білків Енігма, впливали на гени, які регулюють обмін кальцію – кулін-5, гени Kcnn 4 та Dcamk 11, кальмодуліна, кальбідіна [24]. Раніше зміна рівня циклічних нуклеотидів у клітинах вважалась одним із основних механізмів прямої дії пептидів епіфізу [70].

Окрім доказів прямого впливу коротких синтетичних пептидів на експресію генів, існує гіпотеза, що вілон, ліваген та епіталон є активаторами та агоністами факторів транскрипції низки ключових генів [72], створено модель селективного зв'язування з комплементарними послідовностями нуклеотидів, знайденими в промоторних ділянках генів РНК полімерази II, теломерази та сітківки [2]. Вілон у тимоцитах та епітеліальних клітинах стимулює експресію аргірофілних білків ядерцевих організаторів, які відповідальні за синтез, зборку та транспорт рибосом у цитоплазму, зумовлюючи інтенсивність синтезу білку, який відбувається у цих структурах, володіє прямою мітогенною дією [75].

Дослідження на ядерному рівні дозволили пояснити походження геропротективної дії низькомолекулярних синтетичних пептидів. Епіталон при довготривалому введенні значно знижує частоту хромосомних аберацій у мишей лінії SAMP-1, SAMR-1, SHR [12], пригнічує експресію онкогену HER-2/neu [76]. Пептид епіфізу реактивує ген теломерази в соматичних клітинах, що сприяє збільшенню тривалості життя клітинної популяції та організму [67], збільшує тривалість життєвого циклу диплоїдних клітин людини за рахунок подолання ліміту Хейфліка [55].

Як свідчать наведені дані, сучасний рівень досліджень дозволяє отримати результати, які розкривають багаточисленні аспекти впливу регуляторних пептидів – на рівнях від цілісного організму до генетичного апарату клітини. Безсумнівно, такий значний обсяг інформації потребує глибокого осмислення, систематизації знань та є надзвичайно важливим для пояснення механізмів пептидергічної регуляції функціонування клітин імунної системи. На наш погляд, властивість впливати на функціональну активність імункомпетентних клітин є не тільки одним із найцікавіших та важливих аспектів дії регуляторних пептидів в плані поглиблення теоретичних знань щодо механізмів фізіологічної регуляції, але є також надзвичайно перспективною щодо ефективного використання пептидних речовин в клінічній практиці.

Література

- Абрамов А.В., Колесник Ю.М. Иммуномодулирующие свойства гипоталамических нейропептидов //Патология. – 2004.- Т.1, № 1. – С. 14-21.
- А.с. 10180А. Україна. МКІ 5 А61 К37/00. Спосіб одержання біологічно активної речовини, що має регенераторну та модулюючу дію /Кайдашев І.П., Катрушов О.В. //Промислова власність.- 1996.- № 3.- С. 3.1.76-3.1.77.
- Ашмарин И.П., Обухова М.Д. Регуляторные пептиды, функционально-непрерывная совокупность //Биохимия. - 1986.- Т. 51, № 4. - С. 531-545.
- Белково-пептидные комплексы в механизмах врожденных и приобретенных форм поведения / А.В. Котов, С.М. Толпыго, Е.И. Певцова, М.Ф. Обухова //Вестник РАМН.- 2001.- № 4.- С. 36-43.
- Весніна Л.Е., Кайдашев І.П. Роль кальційзалежних механізмів у реалізації імунотропних ефектів пептидного комплексу нирок //Фізіол. журн.- 2000.- Т.46, № 6.- С. 28-35.
- Весніна Л.Е., Кайдашев І.П. Участь пептидного комплексу нирок в процесах фосфорилування внутрішньоклітинних білків за залишками тирозину //Проблеми екології та медицини.- 2005.- Т.9, № 3-4.- С. 3-7.
- Влияние коротких пептидов на реакцию бласттрансформации тимоцитов и процесс сигнальной трансдукции по сфингомиелиновому пути / В.Х. Хавинсон, Е.Г. Рыбакина, В.В. Малинин и др. //Бюл. эксперим. биологии и медицины.- 2002.- Т. 133, № 5.- С. 574-577.
- Влияние пептида ливагена на активацию хроматина в лимфоцитах лиц старческого возраста / В.Х. Хавинсон, Т.А. Лежава, Дж.Г. Монаселидзе и др. //Бюл. эксперим. биологии и медицины.- 2002.- Т. 134, № 10.- С.451-455.
- Влияние пептидов эпифиза на глюкокортикоидную функцию коры надпочечников и поведение орально иммунизированных овальбумином крыс / О.А. Зиминая, Р.И. Коваленко, А.Д. Ноздрачев, Е.М. Цой //Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова.- 2003.- Т. 89, № 11.- С. 1362-1369.
- Влияние пептида LYS-GLU на экспрессию гена интерлейкина-2 в лимфоцитах /В.Х. Хавинсон, В.Г. Морозов, В.В. Малинин и др. //Бюл. эксперим. биологии и медицины.- 2000.- Т. 130, № 9.- С. 330-332.
- Влияние тималина на иммунитет и содержание провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при переломах длинных трубчатых костей, осложненных остеомиелитом / В.Х. Хавинсон, Ю.А. Витковский, Б.И. Кузник и др. //Иммунология.- 2001.- № 1.- С. 22-25.
- Влияние эпифиза на частоту хромосомных повреждений у мышей SAM с ускоренным старением / С.В. Розенфельд, Е.Ф. Того, В.С. Михеев и др. //Бюл. эксперим. биологии и медицины.- 2002.- Т. 133, № 3.- С. 320-322.
- Вплив тималіну та пептидного комплексу нирок на процеси апоптозу тимоцитів / В.В. Рябенко, І.П. Кайдашев, О.А. Ножинова, І.Я. Губенко //Иммунология та алергология.- 1999.- № 4.- С. 46-50.
- Вплив тироксину і тималіну на проліферацію та апоптоз тимоцитів у щурів після тиреоїдектомії / Ю.А. Гриневич, Г.Д. Бендюг, Н.М. Храновська та інші //Фізіол.журн.- 2004.- Т. 50, № 3. – С. 39-43.
- Гомазков О.А. Полифункциональность регуляторных пептидов и правило "что-где-когда" как принцип их упорядоченного действия //Научные доклады высшей школы "Биологические науки".- М.: Высшая школа, 1991.- С. 5.
- Гомазков О.А. Система эндотелиновых пептидов: механизмы кардиоваскулярных патологий //Вопр. мед. химии.- 1999.- Т. 45, № 4.- С. 290-303.
- Гомеостаз //Под ред. П.Д.Горизонтова.- М.: Медицина, 1981.- 576 с.
- Загородняя Э.Д. Коррекция нарушений иммунитета и гемостаза при гестозах препаратом эпифиза //Симпозиум: Пептидные биорегуляторы – цитомины //Воен.-мед. акад. им. С.М.Кирова. - СПб., 1992.- С. 61-62.
- Зиминая О.А., Коваленко Р.И., Ноздрачев А.Д. Влияние пептидов эпифиза на выделение иммуноглобулинов пейеровыми бляшками крыс in vitro //Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова.- 2002.- Т. 88, № 7.- С. 886-893.
- Зозуля А.А., Пацакова Э. Значение регуляторных пептидов в функционировании иммунной системы //Иммунология.- 1986.- № 2.- С. 10-14.
- Идлис Р.Г. Принцип перекрестной стереокомплемментарности и симметрия генетического кода //ЖХВО им. Д.И. Менделеева.- 1980.- 25.- С. 431-434.
- Иммунология гормонов тимуса /Ю.А. Гриневич, В.Ф. Чеботарев, И.С. Никольский и др. //Под ред Ю.А. Гриневича, В.Ф. Чеботарева. – К.:Здоровья, 1989.- 152 с.
- Изучение возможного участия водной среды в дистантной передаче сигнала иммуоактивных дипептидов / Е.И. Григорьев, В.Х. Хавинсон, И.Н. Кочнев и др. //Бюл. эксперим. биологии и медицины.- 2002.- Т. 133, № 5.- С. 525-529.
- Изучение действия пептидов вилонина и эпифиза на экспрессию генов в сердце мыши с помощью технологии на

- основе микроципов /С.В. Анисимов, К.Р. Бохелер, В.Х. Хавинсон, В.Н. Анисимов //Бюл. эксперим. биологии и медицины.- 2002. - Т. 133, № 3.- С. 340-347.
25. Кайдашев И.П. Влияние почечных полипептидов на активность лимфоцитов при экспериментальном нефрите //Физиол. журн. - 1993.- Т. 39, № 5-6.- С. 52-56.
26. Кайдашев И.П. Влияние полипептидного комплекса тканей почек на активность лимфоцитов донорской крови //Иммунология.- 1995.- № 4.- С. 31-33.
27. Кайдашев И.П. Сравнительное изучение хроматографических спектров полипептидов, экстрагированных из селезенки, печени, почек, тимуса и парадонта свиней //Укр. биохим. журн. - 1995.- Т. 67, № 5.- С. 85-89.
28. Кайдашев И.П. Вивчення специфічної дії пептидного комплексу нирок під час унілатеральної нефректомії з алостатичною трансплантацією у щурів //Фармаком.- 1995.- № 11-12.- С. 31-37.
29. Кейлонная регуляция деления клеток / Ю.А. Романов, С.А. Кетлинский, А.И. Антохин, В.Б. Окулов. - М.: Медицина, 1984.- 207 с.
30. Клименко В.М., Зубарева О.Е. Нейробиология цитокинов: поведение и адаптивные реакции //Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова.- 1999.- Т. 85, № 9-10.- С. 1244-1254.
31. К механизму действия тканевых полипептидов / И.П. Кайдашев, А.В. Катрушев, О.И. Цебржинский, В.П. Мищенко //Физиология и патология гемостаза: Сб. тез. Всесоюз. конф.- Полтава, 1991.- С. 32-34.
32. Кожемякин Л.А. Биохимические механизмы биорегуляторных эффектов экзогенных пептидов //Симпозиум: Пептидные биорегуляторы-цитомедины /Воен.мед. акад. им. С.М.Кирова. - СПб., 1992.- С. 77-78.
33. Кузник Б.И., Васильев Н.В., Цыбиков Н.Н. Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма. - М.: Медицина, 1989.- 320 с.
34. Кузник Б.И., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Цитомедины и их роль в регуляции физиологических функций //Успехи соврем. биологии.- 1995.- Т. 115, вып. 3.- С. 353-367.
35. Кузник Б.И., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Цитомедины. 25-летний опыт экспериментальных и клинических исследований. - СПб.:Наука, 1998.- 310 с.
36. Кульберг А.Я. Рецепторы клеточных мембран. - М.: Высшая школа, 1987.- 103 с.
37. Кусень С.И. Интернализация и внутриклеточные превращения биологически активных пептидов и их рецепторов //Успехи соврем. биологии.- 1982.- Т. 94, вып. 3(6).- С. 376-392.
38. Лабунец И.Ф., Бутенко Г.М., Хавинсон В.Х. Влияние биологически активных факторов эпифиза на функцию тимуса и клеточный состав костного мозга и селезенки у мышей разного возраста //Бюл. эксперим. биологии и медицины.- 2004.- Т. 137, № 5.- С. 581-583.
39. Ляшев Ю.Д. Опиоидные пептиды как регуляторы функциональной активности макрофагов при переломах костей //Иммунология.- 2002.- Т. 23, № 3.- С. 170-171.
40. Малевич Л.П., Степанов М.А. Роль гепалина в функциональной активности клеток печени //Регуляторные пептиды в норме и патологии (цитомедины): Сб.науч. работ /Под ред. Б.И.Кузника. - Читин. гос.мед. ин-т. -Чита, 1991.- С. 36-37.
41. Меклер Л.Б. О специфическом избирательном взаимодействии между аминокислотными остатками //Биофизика.- 1969.- 14.- С. 581-584.
42. Михайлова А.А. Миелопептиды и их роль в функционировании иммунной системы //Иммунология.- 2001.- № 5.- С. 16-18.
43. Морозов В.Г. Влияние полипептидного фактора тимуса на систему циклических нуклеотидов иммунокомпетентных клеток //Вопр. мед. химии.- 1982.- № 4.- С. 114-118.
44. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Выделение, очистка и идентификация иммуномодулирующего полипептида, содержащегося в тимусе телят и человека //Докл. АН СССР.- 1981.- Т. 261, № 1.- С. 235-239.
45. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Новый класс биологических регуляторов многоклеточных систем - цитомедины //Успехи соврем. биологии.- 1983.- Т. 96, № 6.- С. 339-352.
46. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Роль клеточных медиаторов (цитомединов) в регуляции генетической активности //Изв. АН СССР: Сер. биол. - 1985.- № 4.- С. 581-587.
47. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х., Малинин В.В. Пептидные тимомиметики. - СПб.: Наука, 2000.- 158 с.
48. Мураневич С.А. Только ли через рецепторы осуществляется модулирующее действие нейропептидов? //Физиол. журн. им. И.М.Сеченова.- 1993.- Т.79, № 4.- С. 9-29.
49. Низкомолекулярный пептид лимфоидной ткани лимфотилин как модулятор иммунологических реакций / Ю.В. Тяготин, Л.П. Рыбакова, И.Ю. Тутова и др. //Иммунология.- 1999.- № 3.- С. 36-38.
50. О роли водной среды в механизмах действия иммуноактивных пептидов в сверхмалых дозах / Е.И. Григорьев, В.Х. Хавинсон, В.В. Малинин и др. //Бюл. эксперим. биологии и медицины.- 2003.- Т. 136, № 8.- С. 173-178.
51. Основы физиологии человека: В 2 т. /Под ред. Ткаченко Б.И. - СПб., 1994.- т. 1.- 567 с.
52. Островская Г.В. Первинні механізми мембраномодуючої дії біорегуляторів природного і синтетичного походження: Автореф. дис... д-ра біол. наук: 03.00.02 / Київ. Нац. ун-тет ім. Т.Шевченка.- Київ, 2005.- 44 с.
53. Патеюк А.В. Роль пептидных факторов гипофиза, тимуса и сумки Фабрициуса в регуляции иммунитета и гемостаза: Автореф. дис... д-ра мед. наук: 03.00.13; 14.00.16 / Чит. Гос. мед. акад.- Чита, 2003.- 43 с.
54. Патеюк А.В., Кузник Б.И. Сравнительное действие тималина и бурсилина на иммунитет и гемостаз у неонатально гипофизэктомированных цыплят //Иммунология.- 2003.- № 4.- С. 216-218.
55. Пептид способствует преодолению лимита деления соматических клеток человека / В.Х. Хавинсон, И.Э. Бондарев, А.А. Бутюгов, Т.Д. Смирнова //Бюл. эксперим. биологии и медицины.- 2004.- Т. 137, № 5.- С. 573-577.
56. Райхлин Н.Т., Кветной И.М., Осадчук М.А. APUD-система (обобщающие патологические и онкологические аспекты). Части I и II. - Обнинск: Изд-во МРНЦ РАМН, 1993.- 220 с.
57. Регуляція активності мембрани та процесів апоптозу лімфоїдних клітин тканинними пептидами / Н.О. Боброва, Л.Е. Весніна, І.П. Кайдашев, О.В. Квак, О.А. Шликова, В.В. Рябенко /Під ред. І.П. Кайдашева. - Полтава: Полімет, 2004.- 216 с.
58. Роль протеинкиназы С в механизме действия регуляторных пептидов /Л.Э. Веснина, И.П. Кайдашев, О.А. Ножинова, О.А. Гейко, Н.А. Боброва //Проблемы экологии та медицины.- 1999.- Т.3, № 5.- С. 50-54.
59. Рыбальченко В.К., Островская Г.В. Мембранотропная активность нейрогипофизарных гормонов.- Луганск: "Елтон-2", 1998.- 82 с.
60. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л. Рецепторы физиологически активных веществ. - М.: Медицина, 1987.- 400 с.
61. Синицкая Н.С., Хавинсон В.Х. Роль пептидов в свободнорадикальном окислении и старении организма //Успехи соврем. биологии. - 2002.- Т. 122, № 6.- С. 557-568.
62. Степанов М.А. Цитомедины: Сборник науч. трудов /Под ред. Б.И.Кузника.- Чита, 1988.- С. 60-62.
63. Структурные основы действия пептидных и белковых иммунорегуляторов /Под ред. Г.И.Чипенса.- Рига: Зинатне, 1990.- 326 с.
64. Труфакин В.А., Шурлыгина А.В. Проблемы гистофизиологии иммунной системы //Иммунология.- 2002.- №1.- С. 4-7.
65. Фомичева Е.Е., Немирович-Данченко Е.А., Корнева Е.А. Иммунопротективные эффекты пролактина при стрессовых дисфункциях иммунной системы //Бюл. эксперим. биологии и медицины.- 2004.- Т. 137, № 6.- С. 621-624.
66. Хавинсон В.Х. Пептидная регуляция старения //Вестник РАМН.- 2001.- № 12.- С. 16-20.
67. Хавинсон В.Х., Бондарев И.Э., Бутюгов А.А. Пептид эпителиалон индуцирует теломеразную активность и элонгацию теломера в соматических клетках человека // Бюл. эксперим. биологии и медицины.- 2003.- Т. 135, № 6.- С. 692-695.
68. Хавинсон В.Х., Жуков В.В. Пептиды тимуса и механизмы иммуномодуляции //Успехи соврем. биологии.- 1992.- Т. 122, № 4.- С. 554-570.

69. Хавинсон В.Х., Кветной И.М., Ашмарин И.П. Пептидергическая регуляция гомеостаза //Успехи соврем. биологии.- 2002.- Т. 122, № 2.- С. 190-203.
70. Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. Пептиды эпифиза и тимуса в регуляции старения. - СПб.: ИКФ Фолиант, 2001.- 160 с.
71. Хавинсон В.Х., Шатаева Л.К., Чернова А.А. Влияние регуляторных пептидов на транскрипцию генов //Бюл. эксперим. биологии и медицины.- 2002.- Т. 136, № 9.- С. 328-330.
72. Хавинсон В.Х., Шатаева Л.К., Бондарев И.К. Модель взаимодействия регуляторных пептидов с двойной спиралью ДНК //Успехи соврем. биологии. - 2003.- Т. 123, № 5.- С. 467-474
73. Хайтов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение //Иммунология.- 2003.- № 4.- С. 196-204.
74. Храпулов Н.С., Драган А.И., Бердышев Г.Д. Структура и функции хроматина. - К.: Вища школа, 1987.- 167 с.
75. Экспрессия аргирофильных белков областей ядрышковых организаторов в тимocyтах и эпителиальных клетках тимуса человека в условиях совместного культивирования при действии пептидов виллона и эпителиона / Н.Т. Райхлин, И.А. Букаева, Е.А. Смирнова и др. //Бюл. эксперим. биологии и медицины.- 2004.- Т.137, № 6.- С. 667-670.
76. Эпителион замедляет старение и тормозит развитие аденокарцином молочной железы у трансгенных мышей HER-2/NEU /В.Н. Анисимов, В.Х. Хавинсон, И.Н. Алимова и др. //Бюл. эксперим. биологии и медицины.- 2002.- Т. 134, № 8.- С. 215-218.
77. Якобисяк М. Иммунологія: Пер. с польск. /За ред. проф. В.В.Чоп'як.- Вінниця: Нова книга, 2004. - 672 с.
78. Яковлев Г.М., Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. Регуляторные полипептиды - цитомедины //Физиологическое и клиническое значение регуляторных пептидов: Тез. докл. - Горький /АН СССР - Пуцзино, 1990.- С. 202.
79. Allel-specific motifs revealed by sequencing of self peptides eluted from MHC molecules / K. Falk, O. Rotzschke, S. Stevanovich et al. //Nature.- 1991.- 4351.- P. 290-296.
80. Annexin VI modulates Ca²⁺ and K⁺ conductances of spinal cord and dorsal root ganglion neurons / J.M. Naciff, M.M. Behbehani, M.A. Kaetzel, J.R. Dedman //Amer. J. Physiol. - 1996.- Vol. 271, № 6 (Pt1). - P. C2004-2015.
81. Annexin II modulates volume activated chloride currents in vascular endothelial cells / B. Nilius, V. Gerke, J. Prenen et al. //J. Biol. Chem. - 1996.- Vol. 271, № 48. - P. 30631-30636.
82. Calcium channel and membrane fusion activity of synexin and other members of the annexin gene family / H.B. Pollard, H.R. Guy, N. Arispe et al. //Biophys. J.- 1992.- Vol. 62, № 1.- P.15-18.
83. In vitro studies of immunoregulation by substance P and somatostatin /A.M. Stanisiz, R. Scicchitano, D.G. Payan, J. Bienenstock //Ann. N.Y. Acad. Sci.- 1987.- Vol. 496.- P. 217-225.
84. Krantic S. Peptides as regulators of the immune system: emphasis on somatostatin //Peptides.- 2000.- Vol. 21.- P. 1941-1964.
85. Neuropeptides, via specific receptors, regulate T-cell adhesion to fibronectin /M. Levite, L. Cahalon, R. Hershkovich et al. //J. Immunol.- 1998.- Vol. 160.- P. 993-1000.
86. Raynal P., Pollard H.B. Annexins: the problem of assesing the biological role for a gene family of multifunctional calcium- and phospholipid-binding proteins //Biochim. et Biophys. Acta.- 1994.- Vol. 1197.- P.63-93.
87. Van Hold K.E. Chromatin. N.Y.: Springer-Verlag. - New York Inc., 1989.- P. 497.
88. VIP and PACAP differentially regulate the costimulatory activity of resting and activated macrophages through the modulation of B7.1 and B7.2 expression / M. Delgado, W. Sun, J. Leceta, D. Ganea //J. Immunol. - 1999. - Vol. 163. - P. 4213-4223.

Summary

FEATURES OF PEPTIDERGIC REGULATION OF IMMUNOCOMPETENT CELLS

L.E. Vesnina

Key words: peptidergic regulation, immunocompetent cells, neuropeptides

A significant number of publications over the last few decades, devoted to the research on the mechanisms of intercellular interactions afford ground to believe that peptidergic regulation is the main link to maintain homeostasis and life support, aimed at coordination of biosynthesis and preservation of genetic constancy of cellular composition in organs and tissues. Immunomodulatory effects is one of the most urgent aspects of the biological activity of regulatory peptides. The present review describes the features of direct and indirect effects on immunocompetent cells of different classes of peptide bioregulators – neuropeptides, certain representatives of the universal diffuse neuroendocrine system, peptides of bone and lymphoid tissues, and representatives of tetin and citomedin systems of peptide bioregulation. The paper summarizes the research literature data, as well as the results of our own investigations on the membrane interactions of regulatory peptides and immunocompetent cells, in particular, receptor and nonreceptor mechanisms, the intracellular effects of these peptides, the mechanisms of signal transduction pathways which are involved in the impact implementation of the regulatory peptides. The levels of exposure to immunocompetent cells have been examined, the characteristics of effects on the genetic apparatus, the effect on gene expression have been provided. It has been concluded that study of features of immune system cells peptidergic regulation is important for the development and use in clinical practice of medications based on regulatory peptides.

Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava

Матеріал надійшов до редакції 17.04.2012 р.

©. Іщейкін К.Є

УДК 616.5 – 002 – 056 – 053.5

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ІМУНОПАТОГЕНЕЗУ АЛЕРГОДЕРМАТОЗІВ У ДІТЕЙ

Іщейкін К.Є.

ВДНЗУ „Українська медична стоматологічна академія”, м. Полтава

В статті приведені сучасні погляди учених на іммунопатогенез розвитку алергодерматозів. Подробно проаналізовані особливості патогенезу атопічного дерматиту та дитячої екзема. Відзначено, що важливою особливістю патогенезу АД є активація гуморального імунітету, наприклад, виражене гіперпродукування IgE, патологічне підвищення концентрації сировоточних IgM та IgG. Показано, що роль Th₁- та Th₂-типів нерівнозначна на різних етапах процесу – в гостру фазу на клітках підвищена експресія І-РНК ІЛ-13 (характерно для Th₁-кліток), а в модуляції хронічного процесу більш важливу роль належить ІЛ-12. В патогенезі екзема відіграє генетичної детермінованості, що визначає недостатність імунної регуляції, порушення функцій нервової та ендокринної систем.

Ключові слова: алергодерматози, атопічний дерматит, дитяча екзема, іммунопатогенез

Робота є самостійним фрагментом науково-дослідних розробок Вищого державного навчального закладу України “Українська медична стоматологічна академія” “Розробка вітчизняних тест-систем для діагностики найпоширеніших алергій серед населення України”, номер державної реєстрації 0107U001556 та “Вивчення переключення синтезу іммуноглобулінів у хворих на бронхіальну астму для розробки нових методів етіологічної терапії”, номер державної реєстрації 0106U003241.

Алергодерматоз – хвороба, в патогенезі якої, незважаючи на наявність багатьох теорій, доведено провідне значення імунних порушень [7, 11, 17].

Відомо, що імунна система має складну багаторівневу систему організації. Одним з основних механізмів міжклітинної кооперації імунних клітин є секреція цими клітинами цитокінів, для яких характерна властивість спрямовувати імунні реакції в тому чи іншому напрямку. Перші дані про Th₁- і Th₂-клітини з'явилися в кінці 80-х років минулого сторіччя у зв'язку з відкриттям у мишей двох субтипів Т-хелперних клітин. Тоді T.R. Mossmann та R.L. Coffman уперше припустили, що мишаці Т-хелперні субпопуляції можуть бути розділені за спектром продукованих цитокінів [23]. Потім ця гіпотеза була перенесена на імунну систему людини та отримала широке розповсюдження. Подальші дослідження підтвердили, що Th₁/Th₂-баланс відіграє важливу роль у регуляції імунної відповіді [24].

Гіпотеза про наявність Th₁/Th₂-балансу базується на різному цитокіновому спектрі, що продукують ці субтипи Т-хелперних клітин. Велика кількість проведених досліджень указує на те, що Th₁-клітини в основному спеціалізуються на продукуванні інтерферону-гамма (IFN-γ), ІЛ-12, ІЛ-2 та фактора некрозу пухлин-альфа (TNF-α), а Th₂-клітини продукують ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-10 та ІЛ-13 [24]. Крім того, ці субпопуляції клітин відрізняються за маркерами, розташованими на їхній поверхні. Так, для мембрани Th₁-клітин властива наявність LAG-3 антигену, який належить до суперсімейства іммуноглобуліноподібних молекул, а Th₂ притаманна набагато більша в порівнянні з Th₁ експресія маркеру CD-30, що належить до сімейства рецепторів для TNF-α [10, 25]. Th₁-клітини потенціюють розвиток клітинної імунної відповіді, спрямованої проти внутрішньоклітинних патогенів (вірусів і т.п.), онкогенно-трансформованих клітин, шляхом індукції цитотоксичних реакцій, а також стимулюють продукцію IgM та IgG антитіл В-лімфоцитами. Th₂-клітини потенціюють розвиток гуморальної імунної відповіді проти позаклітинних патогенів (в т.ч. бактерій) та багатоклітинних паразитів [24].

Отже, визначальним фактором для розвитку ефективної імунної відповіді, здатної елімінувати той чи інший антиген, є диференціювання Th₀-клітин. Відомо, що стимуляція наївних Т-клітин високими та низькими дозами антигену призводить до їх диференціювання в Th₁-клітини, а середніми дозами – до диференціювання в Th₂-клітини. Дуже важливим фактором також є взаємодія з антигенпрезентуючими клітинами та коstimуляторні сигнали. Так, при контакті CD28 Т-клітини з CD80 (B7-1) В-лімфоцитом переважно реалізується Th₁-тип імунної відповіді, а при контакті CD28 Т-клітини та CD86 (B7-2) дендритної клітини або макрофага – Th₂-тип імунної відповіді. Безумовно, важливу роль відіграє також мікрооточення органів, у яких відбувається диференціювання. Так, відомо, що мікрооточення лімфовузлів сприяє розвитку Th₁-типу імунної відповіді, що також може бути пов'язано з локально утвореним дигідроепіандростероном (ДГЕА), а мікрооточення слизових оболонок – до розвитку Th₂-типу імунної відповіді [24]. Однак, безумовно, центральну роль у регуляції Th₁/Th₂-балансу відіграє цитокіновий профіль. Так, ІЛ-12, продукований антиген-презентуючими клітинами, активованими ліпополісахаридами або вірусними нуклеїновими кислотами, стимулює утворення Th₁-клітин, підвищує синтез IFN-γ, який пригнічує утворення Th₂-клітин [22]. Окрім того, сам IFN-γ (синтезований на цій стадії, можливо, натуральними кілерами (NK-клітинами) здатний спрямовувати диференціювання Th₀ у бік Th₁-клітин. За недостатнього рівня продукції ІЛ-12 диференціювання йде в бік Th₂-клітин, а продукт Th₂-клітин – ІЛ-10 у свою чергу пригнічує утворення Th₁-клітин. Отже, має місце взаємний антагонізм Th₁ і Th₂. Диференціювання в бік Th₂-шляху також спрямовується ІЛ-4, продуктом трансформуючого фактора росту-бета (TGF-β), продукованим клітинами мікрооточення слизових оболонок [22, 24].

Імунна відповідь, обумовлена Th₂-клітинами, типова для алергічних хвороб. Так, при індукції імунної відповіді алергеном формуються клони Th₂-клітин, а туберкуліном – клони Th₁-клітин [24]. При алергічних

хворобах, зокрема, при atopічній бронхіальній астмі, головну роль відіграє IL-4, індукуючий переключення синтезу імуноглобулінів на IgE, а також IL-5, який відповідає за хемотаксис еозинофілів, які мають велике значення в патогенезі бронхіальної астми [14, 20].

У внутрішньоутробний період переважає Th₂-тип імунної відповіді, але алергічна сенсibiliзація може мати місце уже в цей час. Дисбаланс між Th₁- і Th₂-продукцією, який спостерігається у ранньому дитинстві, може персистувати. Тому вважають, що саме перші місяці життя мають вирішальне значення в розвитку алергії. У ранньому віці вплив різних чинників навколишнього середовища (різниця в розповсюдженості алергенів між містом та селом, залежність від соціального статусу і т.ін.), які мають здатність змінювати баланс цитокінів у напрямку Th₂-клітин, визначає цілий ряд епідеміологічних феноменів [5].

Для пояснення цих феноменів Національний інститут США запропонував так звану «гігієнічну гіпотезу», яка дістала широке визнання останнім часом. За цією гіпотезою припускається, що сучасний спосіб життя у великих мегаполісах сприяє низькому рівню контактів із різними мікробними антигенами, наслідком чого є порушення нормального балансу між симбіотичною й патогенною мікрофлорою. Натомість у людей, які менше підлягають урбанізації і частіше зустрічаються з різними антигенами, формується нормальний тип реагування на інфекційні агенти.

У цілому, згідно з «гігієнічною гіпотезою», рідкі контакти з антигенами в дитинстві призводять до формування Th₂-типу імунної відповіді, схильної до розвитку atopії, а частіші контакти з антигенами формують Th₁-тип, який є нормальною імунною відповіддю на інфекційні агенти. У контексті «гігієнічної гіпотези» заслуговують на увагу дослідження, в яких показано, що діти, які виросли на фермі в тісному контакті з сільськогосподарськими та домашніми тваринами, мали нижчий рівень сенсibiliзації до пилоквих та інших алергенів у порівнянні з дітьми, які виросли в міському середовищі [5].

Натепер «гігієнічна гіпотеза» є одним з основних пояснень росту рівня алергічних хвороб. Також, можливо, певну роль відіграє і генетично обумовлена низька продукція IL-12. Знижений рівень продукції IL-12 може бути пов'язаний із генетично обумовленим низьким рівнем експресії рецептора CD14, комплекс якого з компонентами інфекційних часток (ліпополісахариди і т.ін.) розпізнається антиген-презентуючими клітинами і стимулює продукцію IL-12 [23]. Крім того, останнім часом з'явилася гіпотеза про альтернативний активаційний шлях запуску Th₂-типу імунної відповіді опосередкованим TLR або ще нерозпізнаними Th₂-активуючими рецепторами [24, 25].

На думку низки авторів, для atopічних порушень притаманні спільний патогенез та генетична основа [11]. Так, наприклад, установлений зв'язок бронхіальної астми з 9 різними хромосомними ділянками [19]. Багато з них несуть гени, які кодують білки, що беруть участь у реалізації імунітету: інтерлейкіни, білки головного комплексу гістосумісності, структурний компонент високоафінного рецептора до IgE. Локуси 5g31–33, 11g13 та 11g12–14 несуть гени, що беруть участь у розвитку як АД, так і бронхіальної астми. Обидві хвороби поєднують однакові імунологічні характеристики:

підвищення рівня IgE, периферична та локальна еозинофілія, продукування цитокінів Th₂-лімфоцитами, дисфункція епітелію, а також єдність пускових алергенних факторів [11]. У той же час, важливим є факт, що гени, які визначають бронхіальну гіперреактивність та механізми atopічних реакцій, є різними. Відповідно, навіть тяжкий перебіг АД не завжди призводить до розвитку бронхіальної астми. Полігенність спадкування atopічних хвороб, тобто наявність кількох генів, відповідальних за схильність до виникнення захворювання, їх гетерогенність та велика кількість комбінацій у різних індивідуумів, ускладнюють прогноз розвитку «atopічного маршруту» в конкретних хворих, однак, певна етапність клінічних проявів наявна досить тривалий час [18, 20]. Натепер відомо більше 20 генних локусів, розташованих у 15 різних хромосомах, зміни в яких можуть викликати розвиток АД. Багато з цих генів визначають направленість імунологічної відповіді. Так, за даними Naagerup A. et al. (2004), ділянка хромосоми 3g21 кодує ко-стимуляторні молекули CD80 s CD86; ділянка хромосоми 5g31–33 кодує виробіток IL-13; у ділянці 5g31–1 знаходиться ген IL-14, який стимулює синтез IgE, а ділянка хромосоми 11g13 має ген, який кодує ланку високоафінного клітинного рецептора для IgE [21]. Описані також хромосоми, які мають групу генів, що кодують головний комплекс гістосумісності HLA. Порушення в цій ділянці може призвести до змін HLA антигенпрезентуючих клітин, а далі – до домінування Th₂-клітинної відповіді та стимуляції синтезу реактивів.

Особливості патогенезу АД. Зважаючи на значні успіхи сучасної імунології, дослідники розглядають АД як імунозалежний дерматоз. Це доведено клінічними спостереженнями АД після пересадки кісткового мозку від хворих з atopічною схильністю та у хворих із тяжкими дефектами Т-клітинного імунітету [5, 14].

Натепер відомо, що найважливішим ланцюгом імунних порушень при АД слід вважати Т-клітинний імунітет. Дефект клітинного імунітету проявляється на всіх рівнях: кількісному (зниження кількості Т-клітин) та функціональному (порушення продукування інтерлейкінів і клітинно-опосередкованих реакцій). Деякі автори вважають, що ступінь порушення показників клітинного імунітету залежить від клінічних особливостей перебігу хвороби [10, 25]. Показано, що в патогенезі АД роль Th₁- та Th₂-типів нерівноцінна на різних етапах процесу – в гостру фазу на клітинах підвищена експресія і-РНК IL-13 (характерно для Th₁-клітин), а в модуляції хронічного процесу важливіша роль належить IL-12. Відомо, що різні субпопуляції хелперних лімфоцитів суттєво змінюють свою активність при АД [19]; велике значення надається також стану супресорної популяції Т-лімфоцитів [6].

При АД, як і при інших atopічних хворобах, знайдено підвищення функціональної активності не тільки Т-, а і В-клітин, що виявляється в реакціях бласттрансформації, експресії активаційних маркерів та активності деяких ферментів, що пояснює гіперактивацію гуморальної ланки [2].

Отже, іншою важливою особливістю патогенезу АД є активація гуморального імунітету, наприклад,

виражене гіперпродукування IgE, патологічне підвищення концентрації сироваткових IgM та IgG.

Наведені вище дані характеризують особливості системної реакції імунітету в розвитку АД. Однак більш суттєве патогенетичне значення має оцінка стану імунокомпетентних структур шкіри, причому імунокомпетентні клітини шкіри здійснюють свої функції не як фіксована тканина, а як рециркулюючі клітини. Лімфоїдні клітини шкіри мають специфічний антиген CLA, який визначає їхній хомінг та дозволяє брати участь у формуванні локальних шкірних реакцій [24, 25]. Важливу роль у взаємодії клітин шкіри та імуніцитів відіграють IL, які є найважливішими комунікативними молекулами та реалізують імунологічний вплив на клітини дерми. Експресія CLA підсилюється під дією IL-12, TGF- β та IL-6. Бактеріальні суперантигени за рахунок стимуляції IL-12 сприяють експресії CLA лімфоцитами, а за рахунок макрофагальних IL-1 та TNF-E-селектину – ендотеліоцитами. Підвищена експресія E-селектину та інших молекул адгезії під дією IL-1 та TNF, а також активного транспорту лімфоцитів, еозинофілів і макрофагів у вогнище ураження за рахунок дії хемокинів призводить до uszkodження кератиноцитів при шкірному свербіжі [14, 19].

Для розуміння патогенезу АД важливим є питання про пускові механізми патологічного процесу в шкірі. Багато авторів надають вирішальне значення у ньому індивідуальним алергенам, індукуючим IgE- залежну відповідь. При цьому суттєва роль належить генетичним механізмам регуляції імунітету. Відомо близько 20 генів, пов'язаних з atopічною схильністю. Посиленої уваги заслуговує ділянка на 5 хромосомі (5q 31-33), яка містить кластер генів IL-3, IL-4, IL-5 та ГМ-КСФ (цитокіни, притаманні Th₂-профілю). На всіх стадіях АД Т-лімфоцитарна інфільтрація та експресія цитокінів 2 типу IL-4/IL-13 зберігаються.

Проблеми патогенезу екземи як одного з найпоширеніших алергодерматозів найактуальніші в сучасній медицині в цілому і в дерматології зокрема. Пильна увага до цієї проблеми обумовлена збільшенням кількості клінічних форм із тяжким рецидивуючим перебігом, подовженням строків непрацездатності та збільшенням кількості випадків інвалідизації [9]. Попри успіхи у вивченні цього дерматозу питання етіології та патогенезу ще остаточно не з'ясовані.

При екземі запальний процес у шкірі розвивається під впливом окремо або комплексно діючих ендокриних і аутоімунних факторів. До таких факторів належать, з одного боку, місцево (контактно) діючі через шкіру хімічні та біологічні речовини, що набувають антигенних властивостей, з іншого – антигенні мікробні детермінанти з осередків хронічної інфекції (ЛОР-стрептококового ураження шкіри та слизової порожнини рота), що формує полівалентну алергізацію організму [1].

Останніми роками в патогенезі екземи провідна роль відводиться генетичній детермінованості, що визначає недостатність імунної регуляції, порушення функцій нервової й ендокринної систем. У хворих зі справжньою екземою виявлена статистично вірогідна асоціація з антигенами HLA, B22, B27 і CW1, що дає

привід вважати вказані антигени генетичними маркерами екземи [13].

Порушення імунної системи при екземі характеризуються змінами в Т-клітинній гуморальній і фагоцитарній ланках імунітету, що виявляється відносним і абсолютним зниженням рівня Т- і В-лімфоцитів, недостатністю Т-хелперів, пригніченням функціональної активності Т-супресорів, різким зменшенням кількості спонтанних і комплементарних нейтрофільних гранулоцитів [4]. Дисімуноглобулінемія виявляється підвищенням рівня IgE та IgG і зниженням рівня IgA та IgM [4]. За даними деяких авторів [3], рівень IgA може підвищуватися що, можливо, пов'язано з патологічними процесами в слизових оболонках, а також може свідчити про патологію органів травного тракту.

Дисбаланс імунної системи при екземі визначається різким зниженням продукування захисних антитіл, особливо IgA а також пригніченням функціонального стану Т-лімфоцитів, що обумовлює дисоціацію субпопуляцій зі зменшенням кількості Т-супресорів, із підвищенням активації тучних клітин, що виділяють медіатори запалення. При цьому пригнічується кілерна субпопуляція Т-лімфоцитів, збільшується кількість рецепторів до IL-2 і значно підвищується концентрація циркулюючих імунних комплексів, корелюючи з тяжкістю перебігу процесу і розповсюдженістю шкірних проявів [4, 25].

Під впливом антигенної активації, насамперед Т-супресорів, посилюється клітинний метаболізм лімфоцитів і макрофагів, що призводить до збільшення синтезу ц-АМФ і простагландинів [3], а також до послаблення фагоцитарних властивостей макрофагів відносно антигену. Персистенція антигенного чинника збільшує кількість циркулюючих імунних комплексів, які осідають на ендотелії венул і недостатньо їх фагоцитують. Ушкодження ендотелію венул призводить, з одного боку, до гемокоагуляційних порушень, з іншого – до посилення проникності судин і розвитку набряку в сосочковому шарі дерми та епідермісі [3].

При екземі водночас розвиваються два процеси: активація гемокоагуляції і посилення проліферативної активності клітин сполучної тканини [16]. Функціонально і структурно розвивається гематоканіний блок, що призводить до переходу гострої (імунологічної) фази запалення в хронічну на фоні персистенції антигену за наявності первинної Т-супресорної активності [17].

Такі зміни становлять собою комплекс спадково детермінованих неспецифічних та захисних імунних реакцій адаптивного характеру, спрямованих на розпізнавання й елімінацію алергену [1].

Також при екземі підвищується рівень глікозаміногліканів (ГАГ) практично у 5 разів, особливо вміст низькосульфатованих ГАГ (здебільшого гіалуронової кислоти) на стадії мокнуття при тенденції до розповсюдження висипів. У тяжких формах екземи на стадії активних клінічних проявів спостерігається підвищення рівня фібронектину плазми крові, що не має тенденції до зниження за досягнення позитивних клінічних результатів [15].

Велике значення в розвитку екземи мають функціональні порушення в діяльності центральної та вегетативної нервової систем, при цьому виявляються суттєві порушення біоелектричної активності головного мозку в період загострення дерматозу: за помірного

ступеня тяжкості практично в усіх хворих були умовно патологічні типи електроенцефалограми (ЕЕГ), за тяжкого перебігу хвороби – патологічні [9]. Зміни функціонального стану вищих вегетативних центрів призводять до вегетативної дистонії.

Проте деякі дослідники визначають підвищений тонус парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи; на думку інших, у хворих молодого віку спостерігається посилення функції парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи, а у хворих похилого віку – функції симпатичного відділу. У виникненні деяких форм екзemi велике значення мають ушкодження периферичних нервів. Порушення трофіки, розлад іннервації можуть призводити до розвитку екзemi у схильних осіб [9, 13].

При екземі встановлено різке порушення стану провідних ланок нейроендокринної системи – глюкокортикоїдної та тиреоїдної – з підвищенням рівнів АКТГ, кортизолу, ТТГ, трийодтироніну. Тривалий перебіг хвороби супроводжується дестабілізацією в системі гіпофіз – гонади – щитоподібна залоза – надниркові залози і виявляється зниженням рівня пролактину, ТТГ, Т4, Т3, тестостерону, естрадіолу і підвищенням умісту прогестерону [4, 9].

Нині накопичені дані про зміну продукції метаболізму катехоламінів при екземі. Результати досліджень нейромедіаторів хворих на екзему свідчать про значне підвищення рівнів адреналіну і норадреналіну. Зниження рівня катехоламінів, виявлене у хворих із хронічною екземі, припиняє їхню гальмівну дію на звільнення медіаторів алергічного запалення, гідролітичних ферментів, сприяє проліферації клітин епідермісу, посиленню синтезу колагену, що може підтримувати хронічне запалення в шкірі [22].

Одним із важливих механізмів у патогенезі дерматозу є порушення стану центрального і регіонарного кровообігу. У хворих на екзему виявлений тісний зв'язок між патологічними проявами екзemi і тяжкістю перебігу гіпертонічної хвороби. Провідне значення в розвитку екзemi надають порушенням внутрішньовогнищового кровообігу. При хронічній екземі порушення шкірного капілярного кровообігу виявляються у вигляді застійного (53,7% хворих) і спастичного (15% хворих) синдромів [9]. Компонентами запального процесу на мікроструктурному рівні є гемокоагуляційні (внутрішньосудинні) порушення, які при екземі виявляються зсувом у бік гіперкоагуляції з тенденцією до активації тромбоцитогенезу і схильністю до тромбозів [16].

При алергодерматозах відбуваються порушення спектра жирних кислот сироватки крові. Відомості про стан жирнокислотного стану крові при екземі мають суперечливий характер. За даними одних авторів, спостерігається знижений рівень лауринової й особливо арахідонової, а також ейкозотрієнової, ейкозодієнової і дереватовбегенової жирних кислот. Поряд із цим указують на підвищення концентрації міритинової, пальмитоїнової та стеаринової кислот [12].

Співвідношення суми насичених жирних кислот до суми ненасичених статистично вірогідно більше, ніж у осіб контрольної групи [12]. Деякі автори вказують на збільшення суми ненасичених і поліненасичених жирних кислот і зменшення суми насичених жирних кислот у сироватці крові, при цьому характерні повна відсутність арахідонової кислоти і значне зниження вміс-

ту стеаринової, олеїнової жирних кислот. У той же час у плазмі крові визначається підвищений уміст насичених жирних кислот, а вміст ненасичених жирних кислот знижений [12, 14, 15].

Деякі жирні кислоти, зокрема арахідонова, є первинною субстанцією для синтезу ейкозаноїдів, які впливають на розвиток запальних реакцій шкіри. Достатньо вивчена роль метаболітів циклооксигеназного шляху перетворення арахідонової кислоти – простагландинів, тромбоксану і вторинних месенджерів – циклічних нуклеотидів у розвитку запальних реакцій шкіри й алергічної реактивності. Проте залишається недостатньо вивченим інший шлях перетворення арахідонової кислоти – ліпооксигеназний, який призводить до утворення лейкотрієнів – стимуляторів фагоцитозу.

Література

1. Антоньев А. А. Об общепатологических закономерностях патогенеза аллергических дерматозов /А. А. Антоньев, В. Н. Прохоренков //Вестник дерматологии и венерологии. – 1995. – № 2. – С. 20-22.
2. Бережная Н. М. В-лимфоциты и патогенез атопических заболеваний /Н. М. Бережная //Intern. J. Immunorehab. – 1997. – Vol. 6. – P. 101-108.
3. Буянова О. В. Микроциркуляторное русло людини в онтогенезі та при хронічних дерматозах /О. В. Буянова, О. Д. Александрук, С. М. Гринюк [та ін.] //Галицький лікарський вісник. – 2003. – № 2. – С. 34-36.
4. Дегтяр Ю. С. Особенности гормонального статуса у больных экземой и другими дерматозами в условиях Севера /Ю. С. Дегтяр, Л. К. Добродеева //Вестник дерматологии и венерологии. – 2000. – № 5. – С. 50.
5. Ильина Н. И. Эпидемия аллергии – В чем причины? /Н. И. Ильина //Российский аллергологический журнал. – 2004. – № 1. – С. 13-16.
6. Калужная Л. Д. Влияние вилозена на слушивание антигенных детерминант ТЗ⁺, Т8⁺, Т10⁺ в углубленной фракции сывороточных белков больных атопическим дерматитом /Л. Д. Калужная, И. А. Безверщенко, М. Г. Бойко //Вестник дерматологии и венерологии. – 1994. – № 3. – С. 20-22.
7. Клименко В. А. Клініко-патогенетичні особливості та обґрунтування терапії атопічного дерматиту у дітей: автореф. дис. на здобуття вченого ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.29 /В. А. Клименко. – Харків, 2009. – 36 с.
8. Ковнеристый А. Е. Динамика показателей биоэлектрической активности головного мозга у больных хронической экземой под влиянием низкочастотной магнитотерапии /А. Е. Ковнеристый //Архив клинической и экспериментальной медицины. – 1998. – № 7(2). – С. 18-22.
9. Ковнеристый А. Е. Патогенетическое значение нарушения функционального состояния сосудов кожи при хронической экземе /А. Е. Ковнеристый //Журнал дерматологии и венерологии. – 1998. – № 1(5). – С. 34-35.
10. Кунгуров Н. В. Иммунологические аспекты атопического дерматита /Н. В. Кунгуров //Вестник дерматологии и венерологии. – 1999. – № 3. – С. 14-17.
11. Ласица О. И. Атопический марш у детей. Перспектива профилактики и прогноза /О. И. Ласица //Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2006. – № 1 (01). – С. 12-48.
12. Логунов В. П. Уровень арахидоновой кислоты и соотношение насыщенных и жирных ненасыщенных высших кислот у больных некоторыми дерматозами /В. П. Логунов, С. А. Мазхар //Вестник дерматологии и венерологии. – 1991. – № 12. – С. 11-13.
13. Самцов В. И. О невrogenном патогенезе экземы /В. И. Самцов //Вестник дерматологии и венерологии. – 1990. – № 3. – С. 25-26.
14. Солошенко Э. Н. Аспекты аллергических заболеваний кожи в Украине: итоги и перспективы /Э. Н. Солошенко //Дерматология та венерология. – 2004. – № 2(24). – С. 39-45.
15. Хазизов И. Е. Об уровне фибронектина плазмы крови при тяжелых формах экземы, атопического дерматита и

- псориаза /И. Е. Хазизов, М. Н. Пасхина //Вестник дерматологии и венерологии. – 1992. – № 7. – С. 12-16.
16. Хазизов И. С. Общепатологический подход к проблеме патогенеза экземы и экземоподобных состояний /И. С. Хазизов, О. К. Шапошников //Вестник дерматологии и венерологии. – 1991. – № 6. – С. 4-8.
 17. Хаитов М. Р. Препараты микробного происхождения в модуляции иммунного ответа при аллергических заболеваниях /М. Р. Хаитов //Современная педиатрия. – 2009. – № 1(23). – С. 38-41.
 18. Bohme M. Family history and risk of atopic dermatitis in children /M. Bohme, M. Wickman, N. S. Lennart [et al.] //Clin. Exp. Allergy – 2003. – Vol. 33. – P. 1226-1231.
 19. Cookson W. O. Genetic and epigenetic of atopic dermatitis // 4-th International Symposium on Atopic Dermatitis / W. O. Cookson. – Arcachon. (France), 2005. – P. 8.
 20. Cooper K.D. Atopic dermatitis: recent trends in pathogenesis and therapy /K. D. Cooper //Invest. Dermatol. – 1994. – Vol. 102, № 1. – P. 128-137.
 21. Haagerup A. Atopic dermatitis – a total genome-scan for susceptibility genes /A. Haagerup, T. Bjerke, P. O. Schiotz [et al.] //Acta Derm. Venereol. – 2004. – Vol. 84. – P. 346-352.
 22. Lin Y. Higher Bcl-2 levels decrease staphylococcal superantigen-induced apoptosis of CD4⁺ T cells in atopic dermatitis /Y. Lin, C. Wang, J. Lee [et al.] //Allergy. – 2007. – Vol. 62, № 5. – P. 520-526.
 23. Mossman T.R. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins /T. R. Mossman, H. Cherwinski, M. W. Bond [et al.] //J. Immunol. – 1986. – Vol. 136. – P. 2348-2357.
 24. Romagnani S. Immunologic influences on allergy and the Th₁/Th₂ balance /S. Romagnani //J. Allergy. Clin. Immunol. – 2004. – Vol. 113. – P. 395-400.
 25. Schulz-Larsen F. Epidemiology and pathogenesis of atopic dermatitis /F. Schulz-Larsen, J. M. Hanifin //J. Immunol. Allergy Clin. North. Am. – 2002. – Vol. 22, № 4. – P. 1-24.

Summary

MODERN ASPECTS IMMUNOPATHOGENESIS OF CHILD'S ALLERGIC DERMATITIS

K. E. Isheikin

Key words: allergic dermatitis, atopic dermatitis, child's eczema, immunopathogenesis

There are present modern looks of scientists on immunopathogenesis development of allergic dermatitis in the articles. Features of pathogenesis of atopic dermatitis and child's eczema has been analysed in details. It is marked, that the important feature of pathogenesis of АД is activation of humoral immunity, for example, expressed hyperproducing of IgE, pathological increasing of concentration of serum IgM and IgG. It is shown that role types of Th1 - and Th2_unequivalent on the different stages of process - in a sharp phase on the cells is increased of expression i_iRNA of IL_13 (characteristically for Th1_ cells), but in modulation of chronic process a major role belongs IL_12. In pathogenesis of eczema a leading role is taken for genetic determination, that determines insufficiency of the immune adjusting, violation of functions of the nervous and endocrine systems.

Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava

Матеріал надійшов до редакції 07.05.2012 р.

ТЕЗИ

**Матеріали Всеукраїнської науково-методичної конференції
«Інноваційні технології в медицині. Проблеми та їх вирішення», Полтава, 23 березня 2012 р.,
що за технічних умов не були надруковані в додаткових матеріалах журналу
«Проблеми екології та медицини» (т. 16, № 1-2, 2012 р.)**

ВИКОРИСТАННЯ КОМП'ЮТЕРНОГО ТЕСТУВАННЯ ПРИ ВІДПРАЦЮВАННІ СТУДЕНТАМИ ЛЕКЦІЙ ТА ПРАКТИЧНИХ ЗАНЯТЬ З МЕДИЧНОЇ БІОЛОГІЇ

Дубінін С.І., Ваценко А.В., Пілюгін В.О., Улановська Н.А. Рябушко О.Б., Передерій Н.О., Овчаренко О.В.
ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Інноваційні технології, як показує аналіз різних джерел - це новостворені, вдосконалені та впроваджені технології, які поліпшують умови виробництва або створюють новий продукт (товар). Основу та зміст інноваційних процесів у медичному вузі становить освітня діяльність, суть якої полягає у вдосконаленні навчального процесу. Внесення нових технологій до традиційних систем дає змогу урізноманітнити методи навчання, наблизити їх до потреб сучасної медицини.

На нашу думку, однією з таких інноваційних технологій є використання комп'ютерних навчальних та контролюючих програм, особливо при самопідготовці студентів та відпрацюванні ними пропущених лекційних, практичних, семінарських занять.

Комп'ютерне тестування використовується у навчальному процесі переважно для підсумкового контролю знань, іноді для самопідготовки студентів та не використовувалося при відпрацюванні пропущених лекцій та практичних занять. На кафедрі розроблені тести першого та другого рівнів складності до кожного практичного заняття, та до кожного розділу лекційного матеріалу.

Використання комп'ютерного тестування при цьому вирішує одночасно декілька задач. По-перше, розв'язує проблему об'єктивного оцінювання знань студента викладачем, а студенту дає можливість підготуватися до підсумкового модульного контролю (навчальні програми тестування). По-друге, надає можливість викладачу, під час відпрацювань пропущених занять студентами, одночасно перевіряти знання кількох студентів з однієї або різних пропущених тем. Це, в свою чергу, вивільняє час для організації відробки практичної частини заняття та набуття студентами необхідних практичних навичок.

Комп'ютерне тестування виконує, як навчальну (підготовка до контролю), так і контролюючу функції (об'єктивний контроль). При навчальному тестуванні передбачається, що студент після відповіді на питання бачить свою помилку, що сприяє кращій самопідготовці та запам'ятовуванню. При контролюючому тестуванні оцінка результатів висвітлюється після опрацювання пакету завдань.

Таким чином, використання комп'ютерного тестування допоможе підвищити ефективність відпрацювання студентами пропущених занять, об'єктивізувати оцінювання студента, активізувати пізнавальний процес та допомогти викладачу оптимально організувати відробки пропущених студентами практичних занять та лекцій.

ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ГЛУТАТІОНОВОЇ ЛАНКИ АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ЩУРІВ З ГОСТРИМ ОТРУЄННЯМ ПАРАЦЕТАМОЛОМ

Погорецька Х.В.

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського»

Парацетамол (ПА) – засіб, який широко використовується у фармакотерапії, як самостійно, так і у складі комбінованих препаратів. Незважаючи на те, що він вважається досить безпечним, за останні 10 років накопичено велику кількість даних щодо токсичної дії ПА, і ця проблема для багатьох країн є досить актуальною. Так, отруєння ПА складають 5 % від загальної кількості інтоксикацій в США (M. Lavy, 1988), а за смертністю дітей внаслідок отруєння ПА, наприклад, в 1995 році він займав третє місце (R. Hanzlick, 1996). Аналогічні дані зареєстровані медиками Великобританії, Франції та Австралії (G. S. Grennell, 1997).

Аналіз даних літератури свідчить, що не лише передозування ПА, але й застосування його в терапевтичних дозах протягом тривалого часу і дії інших чинників призводять до гострого ураження печінки (C. S. Lieber, 1997).

Разом з тим відомо, що токсичні метаболіти парацетамолу утворюються внаслідок його метаболічної трансформації ферментами цитохром Р450-залежної монооксигеназної системи. Активність цих ферментів різна у різні вікові періоди, тому ми поставили собі за мету вивчити вплив парацетамолу на стан глутатіонової ланки антиоксидантної системи у щурів різного віку.

Гостре ураження викликали шляхом введення білим щурам-самцям різного віку – статевонезрілим (молодим, віком 3 місяці), статевозрілим (дорослим, віком 6-8 місяців) і старим (віком 18-24 місяці) субстанції парацетамолу в дозі 1250 мг/кг у вигляді суспензії у 2 % розчині крохмалю протягом 2-ох діб.

Нами встановлена наявність вікових відмінностей дії парацетамолу на показники глутатіонової ланки антиоксидантної системи. Зокрема, активність глутатіонпероксидази в крові на 1-шу добу після останнього введення парацетамолу у молодих тварин становила 76,2 % від норми, статевозрілих – 97,1 %, а старих – 82,4 %, а до 5-ої доби показники становили відповідно 41,7 %, 48,1 % і 43,2 %. Ще більшого пригнічення зазнавала глутатіонредуктазна активність крові і становила на 1-шу добу у дорослих тварин 84,6 % від інтактних, молодих – 61,8 %, старих – 74,2 %, а на 5-ту відповідно 30,0 %, 28,3 % і 31,1 %. Аналогічних змін зазнавала концентрація відновленого глутатіону. Вона достовірно знижувалась і становила відповідно 83,9 % у дорослих, 71,1 % у молодих і 82,4 % у старих тварин. До 5-ої доби вміст глутатіону становив відповідно 47,7 %, 44,3 і 48,1 %.

Якщо провести розрахунок відносно статевозрілих тварин, то можна констатувати, що показники молодих і старих тварин достовірно відрізняються від аналогічних показників дорослих тварин. Таким чином, існують вікові особливості впливу парацетамолу на показники глутатіонової ланки антиоксидантної системи.

Інформація для авторів

З метою дотримання міжнародних правил оформлення, авторам рекомендується ознайомитися з “Єдиними Вимогами до Рукописів для Біомедичних Журналів” на 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) та надіславши її на адресу редакції журналу. Авторі 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). 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 загальнозживані скорочення можуть подаватися без пояснення. Скорочення у назві статті не є прийнятними. Всі величини приводяться в одиницях SI, однак допустимими є й інші загальнозживані 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. Авторі 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). Авторі 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).

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.

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](http://www.umsa.edu.ua/journal1red.html) (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](http://www.umsa.edu.ua/journal1red.html) (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](http://www.umsa.edu.ua/journal1red.html) – 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.