

УДК 616.995.132.8:616.976

**В.О. Скляр**Львівський національний медичний  
університет імені Данила Галицького

## ЧИ ВАРТО РОЗЦІНЮВАТИ ЕНТЕРОБІОЗ ЯК ІНВАЗІЮ, ЩО ПЕРЕДАЄТЬСЯ СТАТЕВИМ ШЛЯХОМ?

**Ключові слова:** ентеробіоз, жінки,  
статевий шлях передачі.

**Резюме.** Збереження репродуктивного здоров'я жінки та народження здорових дітей - одне з стратегічних питань національної безпеки держави. Враховуючи значне зростання інфекцій, що передаються статевим шляхом, у тому числі ВІЛ та гепатитів, недооціненими залишаються в практиці акушер-гінеколога глистяні інвазії. Паразитування гостриків може призводити до запальних процесів органів сечостатевої системи, викиднів, безпліддя трубного і перитонеального тенезу. У літературі представлено фекально-оральний шлях зараження ентеробіозом. В останні десятиліття, з масовою популяризацією сексу по телебаченню, в рекламі, вільним доступом до інтернету, туристичними поїздками до Таїланду та інших екзотичних країн, зростає інтерес пар до орального і анального сексу.

### Вступ

За останні десятиліття відбувається різка популяризація та доступність сексу по телебаченню, рекламі, внаслідок вільного доступу до інтернету, туристичних поїздок, що спричиняє зростання інтересу пар до його різних видів. Враховуючи значну частоту росту інфекцій, що передаються статевим шляхом, у тому числі ВІЛ і гепатитів, недооціненими у практиці лікарів різних спеціальностей (акушер-гінекологів, сексопатологів, урологів, андрологів) залишаються глистяні інвазії. Слід відзначити, що ентеробіоз, аскаридоз і токсокароз є найбільш поширеними паразитарними інвазіями серед населення планети [1, 2].

Яйця паразитів, як і самі паразити, при попаданні в органи сечостатевої системи жінки виступають чужорідними тілами, і таким чином викликають ендогенну інтоксикацію організму [1, 4], алергічні прояви, гіповітаміноз, пригнічують імунну відповідь. Зниження неспецифічної резистентності організму сприяє зростанню захворюваності вірусними і бактеріальними інфекціями нижніх відділів сечостатевої системи, є факторами розвитку та агресії умовно патогенної флори, особливо *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Candida albicans*. При цьому відбувається пригнічення росту базових колонізаційнорезистентних мікроорганізмів піхви - *Lactobacillus jensenii*, *L. reuteri* та *L. Vaginalis* [3].

Основним шляхом передачі ентеробіозу вважається фекально - оральний шлях. Однак при цьому недооціненим є передача яєць гостриків під час статевого акту, що є одним з факторів рецидиву інфікування та розвитку чисельних патологій.

© В.О. Скляр, 2015

### Мета дослідження

Вивчити статевий шлях передачі гостриків та визначення зміни мікробіоценозу піхви за умов паразитарного ураження.

### Матеріал і методи

Проведене анкетування та обстеження пацієнток (n=70) віком від 16 до 45 років із виявленим паразитарним ураженням *Enterobius vermicularis* враховуючи різноманітність статевого життя. У статевих партнерів визначали яйця глистів у калі та проводили зішкріб на гострики.

Пацієнти були розподілені на дві групи, враховуючи спільне проживання зі статевим партнером. У першу групу були включені 46 пацієнток, які були одружені або спільно проживали з статевим партнером. До другої групи увійшли 24 молоді жінки, які спільно не проживали зі статевим партнером. Це було зумовлено виключенням побутового шляху передачі інвазій, і порівняння отриманих результатів між групами. Усі пацієнтки пройшли гінекологічне обстеження, зі стандартним бактеріоскопічним і цитологічним дослідженням мазків, кольпоскоповий огляд, ультразвукову діагностику органів малого тазу. Враховуючи часті рецидивні кольпіти і вульвовагініти при ентеробіозі у виділеннях з піхви пацієнток було проведено бактеріологічне дослідження з оцінкою чутливості мікрофлори до медичних препаратів та визначення наявності *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis and genitalium*, *Chlamydia trachomatis* (у лабораторії "Sinevo").

Анкети включали запитання щодо спільного проживання зі статевим партнером, попередні обстеження на гельмінти, профілактичне застосування антигельмінтних препаратів, вико-

ристання різних видів статевого життя, наявність частих дискомфортних проявів запальних захворювань зовнішніх статевих органів.

Отримані результати оброблені статистично з визначенням Р (%) - відсоткової частки параметра, що визначається із загальної вибірки.

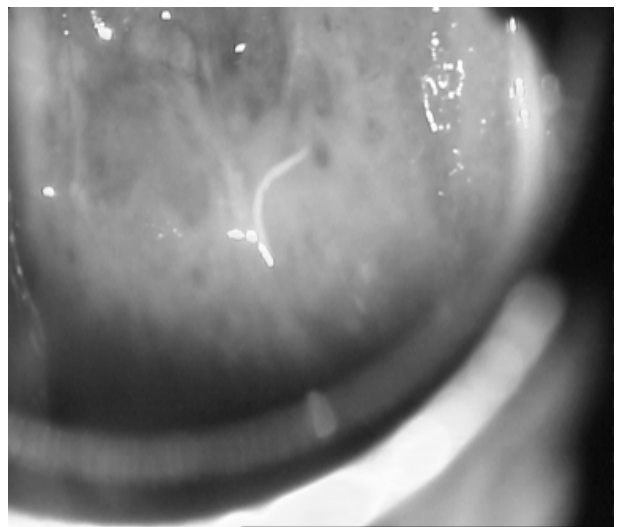
#### Обговорення результатів дослідження

Аналіз анкетування пацієнок двох груп щодо попередніх обстежень калу на гельмінти і профілактичного застосування антигельмінтних препаратів значно відрізнявся. 35% жінок I групи, які мали дітей, проводили нерегулярне використання протиглисних медичних засобів, що було значно більше порівняно з пацієнтками II групи - 20%. Обстеження калу на яйця глист проходили тільки 3 пацієнтки II групи, за рекомендаціями дерматолога (12,5%). У пацієнок обох груп рецидивуючі запальні захворювання органів жіночої статеві системи спостерігалися практично однаково 36 і 42%, відповідно, I і II груп. Частота виявлення ентеробіозу в статевих партнерів обох груп становила 58-69% і тільки у 20% з них проявлялася клінічними проявами.

При гінекологічному обстеженні гостриків виявляли у різних відділах перианальної зони, у піхви на поверхні слизової оболонки матки (рис.).



А



Б

Рис. *Enterobius vermicularis* в перианальній зоні (А) та на поверхні слизової шийки матки (Б) під час гінекологічного огляду

зменшенням (до повної відсутності) штамів *Lactobacillus* spp. та збільшенням кількості виділених умовно-патогенних і патогенних мікроорганізмів до 107 - 1011 КУО/мл при зростанні кількості мікроорганізмів у мікробних асоціаціях (від 2 до 4 умовно-патогенних та патогенних збудники) у 25% жінок. Наявність *Esherichia coli*, *Klebsiella* і *Enterococcus faecalis* була значно вищою за присутності глистної інвазії, що доказує патогенний

Результати анкетування виявили наступні особливості активності статевого життя пацієнок. Незважаючи на спільність проживання і кратність статевого життя оральний секс був звичним у 72-84% пар із виявленими паразитарними інвазіями. Анальний секс застосовували 21 - 35% пар відповідно I і II груп. Різновидність статевого життя була більшою у пацієнок II групи.

При аналізі результатів бактеріологічного дослідження у жінок I групи частота виявлення *Ureaplasma urealyticum* відзначена у 26% жінок, *Mycoplasma hominies* - у 8,7% та *Chlamydia trachomatis* - у 2% з 46 обстежених. У пацієнок II групи *Ureaplasma urealyticum* виявлена у 33% пацієнок. Дані інфекції виявляли на тлі вираженого і помірного дисбіозу піхви у 50 (71%) обстежених жінок з наявністю *Mycoplasma hominies* та *Ureaplasma urealyticum* у титрі 104 і більше КУО / мл. Пацієнтки скаржилися на характерні значні гомогенні виділення молочного кольору з різким неприємним запахом із піхви, дискомфорт у ділянці зовнішніх статевих органів.

Оцінюючи стан мікробіоценозу піхви пацієнок із паразитарним ураженням варто відмітити, що у 44% пацієнок було діагностовано декомпенсований дисбіоз піхви, що проявлявся різким

вплив паразитарного ураження на мікробіоценоз піхви (табл.).

Отже, у жінок з паразитарним ураженням часто спостерігається порушення мікробіозу піхви. У першу чергу це стосується наявності частоти висіву умовно-патогенної флори і грибів роду *Candida* та зменшувалася кількість лактобактерій. Наявність уреоплазми супроводжувалася зниженням кількості лактобактерій. Відомо, що відсут-

Таблиця

## Стан мікробіозу піхви в жінок із паразитарним ураженням

Виявлені інфекції	Обстеженні жінки з паразитарним ураженням (n =70)
Уреоплазмоз	20 (28,6 %)
Мікоплазмоз	5 (7 %)*
Хламідіоз	4 (5,7 %)
При бакпосіві:	
<i>Escherichia coli</i> 10 <sup>3</sup> -10 <sup>5</sup>	17,14%
<i>Candida albicans</i> 10 <sup>3</sup> -10 <sup>5</sup>	14,28%
<i>Gardnerella vaginalis</i> 10 <sup>4</sup> -10 <sup>5</sup>	20%
<i>Enterococcus faecalis</i> 10 <sup>4</sup> -10 <sup>6</sup>	18,57%
<i>Klebsiella pneumoniae, oxytoca</i>	12,85 %
<i>Staphylococcus</i> , різних груп	20%

ність або різке зниження H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-продукуючих лактобацил у піхві викликає ризик розвитку бактеріального вагінозу [3].

Вивчення фекально-оральної передачі глистів статевим шляхом є недостатньо вивченим питанням.

Згідно останніх досліджень наявність гостриків в організмі може викликати серйозні ускладнення. Описано виявлення гостриків у порожнині матки при нерегулярному менструального циклі і гіперменорейі, кровотечах в менопаузі і в дитячому віці. Особливу увагу привертають числені випадки перитубарних пухлин, тубооваріальні абсцеси, хронічні сальпінгіти, піосальпінкс з підтвердженням наявності яєць гостриків у постопераційних препаратах [5-9, 11,12].

Оцінюючи наявність гостриків у сечостатевої системі, небезпеку трубної інвазії та перитоніту, одним з факторів агресії паразита, є його кількість. Клубки гостриків можуть викликати синдром хронічної тазової болі в правій і лівій здухвинних ділянках [5,11,12], апендициту, кишкову непрохідність, дисемінувати по всьому організму [10]. Особливістю гістологічних препаратів тубооваріальних абсцесів, викликаних гостриками, була наявність некротичних епітеліоїдних гранулом, які імітували пухлини подібні до раку [6,8], пограничні серозні новоутвори з мікропапілярними розростаннями [6] та характерні для ендометріозу клінічні симптоми [9].

*Enterobius vermicularis* як інвазія маткових

труб, викликає гострий або хронічний запальний процес, трубну непрохідність, і непліддя як трубне, так і перитонеальне [11, 12]. Тубоперитонеальні абсцеси і перитоніт, викликані гостриками описані й у вагітних жінок [5]. Хронічна інтоксикація організму жінки на тлі наявності паразитів супроводжується психоемоційними розладами, гіпотонією, акне, альгоменореєю, проявами передменструального синдрому, завмерлими вагітностями та самовільними викиднями, кровотечами в післяпологовому періоді. Хронічне персистування паразитів в організмі може провокувати розвиток аутоімунного тиреоїдиту, оофориту, ендометриту, сальпінгіту, що у свою чергу є чинниками, які викликають непліддя.

Отже, гострики можуть поступати в організм статевим шляхом і їх наявність може викликати числені патології, у тому числі і непліддя.

### Висновки

1. Частота виявлення паразитарного ураження у статевих партнерів становить 58-69%, залежно від суміжності проживання

2. Частота анального сексу в пар, які не мають спільного проживання становить 35%, що значно менша (21%) порівняно з парами, які ведуть спільне господарство.

3. Оральний секс є звичним у 72-84% обстежених пар.

4. Ентеробіоз, враховуючи різноманітність форм статевого життя, може передаватися статевим шляхом, з фекально-оральним і вагінально-

оральним механізмом зараження.

5.Наявність паразитарної інвазії у жінок репродуктивного віку викликає розвиток дисбіозу піхви.

### Перспекти подальших досліджень

Будуть продовжені пошуки в наміченому науковому аспекті.

**Література.** 1.Бодня Е.И. Забытые зоонозы / Е. И. Бодня // Сучасні інфекції. - 2010. - № 4. - С.4-15. 2.Возианова Ж.И. Болезни путешественников / Ж.И. Возианова // Ж. практич. лікаря. -2011. -№ 1.-С.36-40. 3.Гудивок І.І. Бактеріальний вагіноз і вагітність: монографія / І.І. Гудивок, А.Г. Коломійцева, В.Ф. Струк. - К. : [б. в.], 2006. - 122 с. 4.Abdolrasouli A. Enterobius vermicularis infection of female genital tract./ A. Abdolrasouli, A. Roushan, J. Hart // Sex Transm Infect. - 2013. - Vol. 89(1). - P.37. 5.Enterobius vermicularis infection with tuboovarian abscess and peritonitis occurring during pregnancy / B. Craggs, E. De Waele, K. De Vogelaere [et al.] // Surg Infect (Larchmt). - 2009. - Vol.10, № 6. - P. 545-547. 6.Enterobiasis of the ovary in a patient with cervical carcinoma in situ. / K. McCabe, P.A. Nahn, A.A. Sahin, M.F. Mitchell // Infect Dis Obstet Gynecol. - 1995. - Vol. 2, №5. - P. 231-234. 7.Ng Y.W. Enterobius vermicularis infestation of the endometrium - a cause of menstrual irregularity and review of literature./ Y.W. Ng, S.B. Ng, J.J. Low // Ann Acad Med Singapore. - 2011. - Vol. 40, №11. - P. 514-515. 8.Enterobius vermicularis infection of the ovary / G. Powell, P. Sarmah, B. Sethi, R. Ganesan //BMJ Case Rep. 2013 Oct 31;2013. pii: bcr2013201146. doi: 10.1136/bcr-2013-201146. 9.Peritoneal enterobiasis causing endometriosis-like symptoms / J. Reipen, C. Becker, M. William [et al.] // Clin Exp Obstet Gynecol. - 2012. - Vol. 39(3) . - P. 379-381. 10.Serpytis M. Fatal case of ectopic enterobiasis: Enterobius vermicularis in the kidneys / M. Serpytis, D. Seinini // Scand J Urol Nephrol. - 2012. - Vol. 46, №1. - P. 70-72. 11.Bilateral tubo-ovarian abscess caused by Enterobius vermicularis. Presentation of a case. [Article in Spanish] / A. Vazquez Piloto, J.C. Cruz Robaina, F. Nunez Fernandez, J.M. Sanchez Diaz // Rev Cubana Med Trop. - 1994. - Vol. 46, № 1. - P. 65-67. 12.Enterobius vermicularis infection of the fallopian tube in an infertile female / C. Young, I. Tataryn, K.T. Kowalewska-Grochowska, B. Balachandra // Pathol Res Pract. - 2010. - Vol. 15, №6. - P. 405-407.

### СТОИТ РАСЦЕНИВАТЬ ЭНТЕРОБИОЗ КАК ИНФЕКЦИЮ, ПЕРЕДАЮЩУЮСЯ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ?

*В.А. Скларова*

**Резюме.** Сохранение репродуктивного здоровья женщины и рождения здоровых детей является одним из стратегических вопросов национальной безопасности государства. Учитывая значительный рост инфекций, передающихся половым путем, в том числе ВИЧ и гепатитов, недооцененными остаются в практике акушер-гинеколога и уролога глистные инвазии. Паразитирование остриц может приводить к воспалительным процессам органов мочеполовой системы, выкидышам, бесплодию трубного и перитонеального генеза. В литературе представлено фекально-оральный путь заражения энтеробиозом. В последние десятилетия, в связи с массовой популяризацией секса по телевидению, в рекламе, свободным доступом к интернету, туристическими поездками в Таиланд и других странах, растет интерес пар к оральному и анальному сексу.

Целью работы был опрос пациенток (n = 70) с выявленным паразитарным поражением острицами на разновидность половой жизни путем анкетирования, и обследование кала на яйца глистов и соскоб из перианальной

складки в половых партнеров. Пациенты были распределены на две группы, учитывая совместное проживание с половым партнером. Это было сделано для исключения бытового пути передачи инвазии, и сравнения полученных результатов. В I группу вошли 46 женщин, проживающих вместе со своими мужьями. II группу составили 24 женщины, не разделяющие вместе с половым партнером бытовые условия.

Результаты исследований. Энтеробиоз наблюдался в 58-69% половых партнеров, несмотря на общность проживания, и только у 20% проявлялся клиническими проявлениями. В 72-84 % пар с выявленными паразитарными инвазиями был привычным оральный секс соответственно I и II групп, 21-35% пар применяли анальный секс.

Выводы. Яйца остриц при оральном, вагинальном и анальном сексе могут передаваться фекально-оральным путем. Это важно для оценки паразитарных инвазий со стороны инфекций, передающихся половым путем, тем самым способствуя эффективному лечению.

**Ключевые слова:** энтеробиоз, женщины, половой путь передачи.

### SHOULD WE ESTIMATE ENTEROBIOSIS AS SEXUALLY TRANSMITTED INVASION?

*V.O. Sklyarova*

**Abstract.** Women's reproductive health and birth of healthy children is one of the strategic issues of national security. Taking into account the significant increase sexually transmitted infections, including HIV and hepatitis helminthic invasion, remain underestimated in practice of obstetrician-gynecologist. Parasitism of pinworms can lead to inflammation of the urogenital system, miscarriages, tubal and peritoneal infertility. In the literature enterobiasis has the fecal - oral route of infection. However, in recent decades, in connection with mass promotion of sex on television, in advertising, free internet access, traveling to Thailand interest of couples to oral and anal sex increases. The aim of study was to survey patients (n = 70) diagnosed with parasitic lesions pinworms on sexual diversity through questionnaires, and examination of feces for worm eggs and scraping for pinworms in sexual partners. Patients were divided into two groups, taking into account cohabitation with sexual partner. This was done to avoid household transmission of invasions, and compare the results. 46 women, who lived with their husbands were included into group I. Group II consisted of women (n=24) who lived separately from their sexual partners.

Results of investigations. Enterobiasis was observed in 58-69% of sexual partners, regardless of community of residence, and only 20% patients manifested clinical manifestations. In 72-84% of couples with detected parasitogenic invasions for whom. Was habitual in and II group correspondingly oral sex, 21-35% of couples used anal sex. Conclusions. Eggs of pinworms during oral, vaginal and anal sex can be transmitted by fecal-oral route. It is important to evaluate the parasitic invasions from outside infections, sexually transmitted diseases, thus contributing to effective treatment.

**Key words:** enterobiosiswomen, sex transmission.

**Danylo Halytskyi National Medical University of Lviv**

*Clin. and experim. pathol. - 2015. - Vol.14, №2 (52).-P.192-195.*

*Надійшла до редакції 25.05.2015*

*Рецензент – проф. О.І. Захарчук*

*© В.О. Скларова, 2015*

УДК 616.12-008.331.1+616-056.527]:612.13:6160008.939.15]:576.8.095.52:575

А.А. Соколенко

Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці

## ВПЛИВ ГЕМОДИНАМІКИ НА ОБМІН ЛІПІДІВ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ В ПОЄДНАННІ З ОЖИРІННЯМ ЗАЛЕЖНО ВІД ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, ожиріння, гени ACE (I/D), (PPAR- $\gamma$ 2, Pro12Ala), ліпідний профіль.

**Резюме.** Метою дослідження є аналіз кореляційних зв'язків артеріального тиску (АТ) із ліпідним обміном та окремими антропометричними показниками у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію (ЕАГ) у поєднанні з абдомінальним ожирінням (АО), залежно від поліморфізму генів ядерного рецептора  $\gamma$ 2 активатора проліферації пероксисом (PPAR- $\gamma$ 2, Pro12Ala) та ангіотензин-перетворювального ферменту (ACE, I/D). Дослідженням охоплено 110 пацієнтів із ЕАГ, підвищеною масою тіла, чи АО: із ЕАГ I стадії (ст.) - 22,7% осіб (25), ЕАГ II ст. - 45,45% (50), ЕАГ III ст. - 31,8% (35). Встановили пряму залежність офісного систолічного і діастолічного АТ (САТ і ДАТ) від індексу маси тіла (ІМТ) та обводу талії (ОТ) у хворих на ЕАГ II і III ст. ( $r=0,36-0,56$ ,  $p\leq 0,052-0,024$ ). На середньодобовий САТ<sub>24</sub> і ДАТ<sub>24</sub> вірогідно прямо впливає розмір ОТ у власників D-алеля гена ACE ( $r=0,37-0,81$ ,  $p\leq 0,021-0,001$ ); у носіїв II-генотипу САТ<sub>24</sub> залежить від концентрації тригліцеридів (ТГ) ( $r=0,70$ ,  $p=0,024$ ), а ДАТ<sub>24</sub> - від плазмових рівнів лептину, загального холестеролу (ЗХС) та індексу лептинорезистентності ( $r=0,71-0,81$ ,  $p\leq 0,02-0,004$ ), зворотно корелюючи із адипонектином ( $r=-0,76$ ,  $p=0,011$ ); у осіб із DD-генотипом на ДАТ<sub>24</sub> прямо впливають рівень холестеролу ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) ( $r=0,51$ ,  $p=0,025$ ) та ІМТ ( $r=0,53$ ,  $p=0,02$ ), а у носіїв ID-генотипу - вміст ТГ ( $r=0,38$ ,  $p=0,047$ ). САТ<sub>24</sub> корелює із ОТ незалежно від алельного стану гена PPAR- $\gamma$ 2 ( $r=0,48$ ,  $p=0,017$  і  $r=0,052$ ,  $p=0,004$ ), у власників Ala-алеля - із ІМТ ( $r=0,43$ ,  $p=0,038$ ), індексом атерогенності ( $r=0,46$ ,  $p=0,022$ ) та зворотно із рівнем холестеролу ліпопротеїдів високої щільності ( $r=-0,42$ ,  $p=0,04$ ).

### Вступ

Проблема артеріальної гіпертензії (АГ) у поєднанні з ожирінням знаходиться в центрі уваги сучасної медицини у зв'язку з підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень, ранньою інвалідизацією і передчасною смертністю цих хворих порівняно із загальною популяцією [9]. В даному контексті високий артеріальний тиск (АТ) залишається провідним фактором ризику. Тому, дослідження асоціацій АТ із різними наслідками несмертельних і смертельних серцево-судинних захворювань сприятиме уточненню стратегії для первинної профілактики, лікування та розробки дизайну майбутніх клінічних випробувань [11]. Зокрема, у дослідженні Intersalt Cross-Sectional Survey виявлено, що індекс маси тіла (ІМТ) корелює з АТ незалежно від вживання з їжею натрію і калію [12]. У дослідженні Swedish Obesity Study АГ виявили у 44-51% осіб із АО [14]. Передбачається, що контроль маси тіла може елімінувати 48% АГ із популяції білих осіб і 28% АГ із

популяції осіб негроїдної раси.

Результати низки популяційних досліджень свідчать про те, що між ризиком розвитку метаболічного синдрому (МС) та поширеністю ожиріння існує чіткий кореляційний зв'язок, і при зростанні ІМТ до 35 кг/м<sup>2</sup> ризик підвищується в 42 рази в чоловіків та в 92 рази - у жінок [13].

Епідеміологічні дослідження встановили чітку і високу кореляцію між ожирінням і АГ, засвідчили лінійний взаємозв'язок між ІМТ і САТ, діастолічним артеріальним тиском (ДАТ) і пульсовим тиском [10]. На регресивній моделі, скоректованій на вікові зміни АТ, виявлено, що при збільшенні ІМТ на 1,7 кг/м<sup>2</sup> у чоловіків і 1,25 кг/м<sup>2</sup> у жінок, а також за зростання окружності талії на 4,5 см у чоловіків і 2,5 см у жінок САТ підвищується на 1 мм рт.ст. [15].

З огляду на вище вказане, важливим, на нашу думку, є пошук можливих генетичних детермінант впливу параметрів периферійної гемодинаміки на зміни показників обміну ліпідів у хворих

на ЕАГ із надмірною масою, чи АО.

### Мета дослідження

Проаналізувати кореляційні зв'язки АТ із lipidним обміном та окремими антропометричними показниками у хворих на ЕАГ у поєднанні з АО залежно від поліморфізму генів ядерного рецептора  $\gamma 2$  активатора проліферації пероксисом (PPAR- $\gamma 2$ , Pro12Ala) та ангіотензин-перетворювального ферменту (ACE, I/D).

### Матеріал і методи

Етап скринінгу пройшло 110 пацієнтів із ЕАГ, підвищеною масою тіла, чи АО, які підписали інформовану згоду пацієнта на участь у дослідженні із наступним забором венозної крові на генетичний аналіз. Вік пацієнтів становив від 25 до 79 років (в середньому  $53,3 \pm 6,05$  року). Серед обстежених було 56,4% (62) жінок, 43,6% (48) чоловіків. Хворих на ЕАГ I стадії (ст.) - 22,7% осіб (25), на ЕАГ II ст. - 45,45% (50), на ЕАГ III ст. - 31,8% (35). Серед них із нормальною масою тіла - 8,18% випадків (9), надмірною масою - 38,2% (42), із АО загалом - 53,6% (59): АО I ступеня - 27,3% осіб (30), АО II ступеня - 17,3% (19), АО III - 9,09% осіб (10). Контрольну групу склали 50 практично здорових осіб, які не були в родинних стосунках із хворими, без вірогідних відмінностей за статевим розподілом і віком.

Постановка діагнозу, розподіл пацієнтів по групах за ураженням органів-мішеней, ризиків та ступенями АО, а також лікування здійснювали відповідно до рекомендацій Українського та Європейського товариств кардіології і гіпертензії (ESC/ESH, 2013), Міжнародної діабетичної асоціації (IDF), а також діючих протоколів за наказами МОЗ України [4, 5, 6].

Усі хворі пройшли комплекс обстежень: вимірювання САТ та ДАТ, частоти серцевих скорочень (ЧСС), обводу талії (ОТ), індексу маси тіла (ІМТ,  $\text{кг}/\text{м}^2$ ), за яким визначали ступені АО, ЕКГ у 12 відведеннях, УЗО нирок, загальноклінічні та біохімічні аналізи, консультації офтальмолога, невролога.

Офісний САТ і ДАТ вимірювали всім пацієнтам, відповідно до діючих вимог вітчизняних та Європейських рекомендацій [4, 5, 6]. Добове моніторування АТ (ДМАТ) проводили за допомогою портативного приладу "ABPE-02" ("SOLVAIG", Україна-Франція) за стандартним протоколом (40-55 вимірів на добу), виконано 50 хворим та 10 практично здоровим особам. Аналіз показників проводили за допомогою програмного забезпечення апарату.

Кількісний вміст лептину і адипонектину у

плазмі вивчали методом імуноферментного аналізу із використанням набору реактивів "Leptin (Sandvich)-ELISA" (DRG, Німеччина) і "Adiponectin - ELISA" (Mediagnost, Німеччина). Дослідження lipidів плазми крові включало визначення загального холестеролу (ЗХС), тригліцеридів (ТГ) із застосуванням реактивів "Cholesterol PAP SL Mono" і "Triglycerides SL Mono" ("Біофарма", Франція-Україна) та ХС ліпопротеїнів високої, низької і дуже низької щільності (ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ) із використанням реактивів фірми "BioSystem" S.A. (Іспанія), дослідження проводили на спектрофотометрі ("ФП", Фінляндія), з довжиною хвилі  $500 \pm 20$  нм. Лептинорезистентність (ЛР) визначали за відношенням лептину / ТГ  $> 2,7$  [8]; індекс атерогенності (ІА) вираховували за формулою А.М. Клімова:  $\text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ} / \text{ХС ЛПВЩ}$ .

Алелі поліморфних ділянок вивчали один раз до лікування шляхом виділення геномної ДНК із венозної крові обстежених із наступною ампліфікацією поліморфної ділянки за допомогою якісної полімеразної ланцюгової реакції на ампліфікаторі "Amplify-4L" (Росія). Дискримінацію алелей гена PPAR- $\gamma 2$  (Pro12Ala) проводили за допомогою ендонуклеази рестрикції Cse I (HgaI) ("Fermentas®", Литва). Фрагменти ампліфікованої ДНК розділяли методом горизонтального гель-електрофорезу й забарвлювали бромистим етидієм. Фрагменти візуалізували за допомогою УФ-випромінювача.

Статистичну обробку проводили за допомогою прикладних програм MS® Excel® 2003™, Primer of Biostatistics® 6.05 та Statistica® 7.0 (StatSoft Inc., США). Достовірність даних для незалежних вибірок вираховували із застосуванням двовибіркового t-критерію Student (при розподілі близькому до нормального), чи U-критерію Wilcoxon-Mann-Whitney (при нерівномірному розподілі). Зв'язок показників встановлювали за допомогою коефіцієнту біваріантної параметричної кореляції (r) за Пірсоном. Різницю вважали достовірною при  $p < 0,05$ .

### Обговорення результатів дослідження

Кореляційний зв'язок показників офісного АТ та ІМТ, обводу талії (ОТ) та обводу стегон (ОС) засвідчив пряму залежність САТ і ДАТ від ІМТ та ОТ у хворих на ЕАГ II і III ст. ( $r=0,36-0,56$ ,  $p \leq 0,052-0,024$ ). У пацієнтів із ЕАГ I ст. офісний САТ корелював із ОС ( $r=0,43$ ,  $p=0,032$ ).

У власників D-алеля гена ACE середньодобового систолічного та діастолічного артеріального тиску (САТ<sub>24</sub> і ДАТ<sub>24</sub>) прямо залежали від ОТ ( $r=0,37-0,81$ ,  $p \leq 0,021-0,001$ ) (табл. 1). У носіїв I-

Таблиця 1

Кореляційні зв'язки (r) показників середньодобових систолічного та діастолічного артеріального тиску із ліпідним обміном та окремими антропометричними даними у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію залежно від генотипів гена ACE (I/D)

Показники	II		I/D		DD	
	САТ <sub>24</sub>	ДАТ <sub>24</sub>	САТ <sub>24</sub>	ДАТ <sub>24</sub>	САТ <sub>24</sub>	ДАТ <sub>24</sub>
ІМТ	r=0,61 p=0,06	r=0,55 p>0,05	r=0,34 p>0,05	r=0,37 p=0,052	r=0,44 p>0,05	r=0,53 p=0,02
Обвід талії	r=0,58 p>0,05	r=0,17 p>0,05	r=0,43 p=0,021	r=0,37 p=0,049	r=0,76 p<0,001	r=0,81 p<0,001
Лептин	r=0,32 p>0,05	r=0,71 p=0,02	r=0,33 p>0,05	r=0,14 p>0,05	r=0,41 p>0,05	r=0,44 p=0,057
Адипонектин	r=0,05 p>0,05	r=-0,76 p=0,011	r=0,05 p>0,05	r=-0,07 p>0,05	r=-0,01 p>0,05	r=-0,05 p>0,05
ЛР	r=0,46 p>0,05	r=0,81 p=0,004	r=0,11 p>0,05	r=-0,09 p>0,05	r=0,28 p>0,05	r=0,33 p>0,05
ЗХС	r=0,29 p>0,05	r=0,72 p=0,02	r=0,04 p>0,05	r=0,16 p>0,05	r=0,18 p>0,05	r=0,11 p>0,05
ТГ	r=0,70 p=0,024	r=0,34 p>0,05	r=0,37 p=0,051	r=0,38 p=0,047	r=0,22 p>0,05	r=0,06 p>0,05
ХС ЛПВЩ	r=-0,44 p>0,05	r=0,12 p>0,05	r=0,02 p>0,05	r=0,27 p>0,05	r=-0,25 p>0,05	r=-0,31 p>0,05
ХС ЛПНЩ	r=0,23 p>0,05	r=0,52 p>0,05	r=0,04 p>0,05	r=0,09 p>0,05	r=0,08 p>0,05	r=0,11 p>0,05
ХС ЛПДНЩ	r=0,56 p>0,05	r=0,02 p>0,05	r=0,02 p>0,05	r=0,06 p>0,05	r=0,33 p>0,05	r=0,51 p=0,025
ІА	r=0,23 p>0,05	r=0,05 p>0,05	r=0,04 p>0,05	r=-0,01 p>0,05	r=0,39 p>0,05	r=0,45 p=0,053

Примітки: 1. САТ<sub>24</sub>, ДАТ<sub>24</sub> – середньодобовий систолічний, діастолічний артеріальний тиск; ІМТ – індекс маси тіла; ЛР – лептинорезистентність; ЗХС – загальний холестерол; ХС ЛПВЩ / ЛПНЩ / ЛПДНЩ – холестерол ліпопротеїнів високої / низької / дуже низької щільності; ІА – індекс атерогенності. 2. p – вірогідність різниць показників

алеля (сильніше II-генотипу) на САТ<sub>24</sub> впливав вміст ТГ (r=0,70, p=0,024 і r=0,37, p=0,051), також ТГ визначав рівень ДАТ<sub>24</sub> у осіб із ID-генотипом (r=0,38, p=0,047). ДАТ<sub>24</sub> у хворих із II-генотипом гена ACE асоціював прямо із плазмовим рівнем лептину, ЗХС і індексом лептинорезистентності (ЛР) (r=0,71-0,81, p<0,02-0,004), зворотно з адипонектином (r=-0,76, p=0,011), у носіїв DD-генотипу - із ХС ЛПДНЩ (r=0,51, p=0,025) та ІМТ (r=0,53, p=0,02)

САТ<sub>24</sub> корелював із ОТ незалежно від алельного стану гена PPAR-γ2 (r=0,48, p=0,017 і r=0,052, p=0,004), у власників Ala-алеля - із ІМТ (r=0,43, p=0,038), ІА (r=0,46, p=0,022) та зворотно із ХС ЛПВЩ (r=-0,42, p=0,04). ДАТ<sub>24</sub> вірогідно залежав від ОТ у носіїв Pro12-генотипу (табл. 2).

За наявності АО САТ<sub>24</sub> прямо корелював із

ІМТ, лептином, ЗХС (r=0,42-0,46, p<0,045-0,032), погранично з показником ЛР (r=0,39, p=0,051). За нормальної та підвищеної маси тіла ДАТ<sub>24</sub> зворотно залежав від вмісту адипонектину (r=-0,65, p<0,001), а за АО - погранично із ІМТ (r=0,37, p=0,052).

#### Висновки

У хворих на ЕАГ II і III стадій та АО офісний САТ і ДАТ прямо залежить від ІМТ та ОТ (r=0,36-0,56). На середньодобовий САТ<sub>24</sub> і ДАТ<sub>24</sub> вірогідно прямо впливає розмір ОТ у власників D-алеля гена ACE (r=0,37-0,81); у носіїв II-генотипу САТ<sub>24</sub> залежить від концентрації ТГ (r=0,70), а ДАТ<sub>24</sub> - від плазмових рівнів лептину, ЗХС та індексу ЛР (r=0,71-0,81), зворотно корелюючи із адипонектином (r=-0,76); у осіб із DD-генотипом

Таблиця 2

Кореляційні зв'язки (r) показників середньодобових систолічного та діастолічного артеріального тиску із ліпідним обміном та окремими антропометричними даними у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію залежно від генотипів гена PPAR- $\gamma$  2 (Pro12Ala)

Показники	12Ala, ProAla		Pro12	
	SAT <sub>24</sub>	DAT <sub>24</sub>	SAT <sub>24</sub>	DAT <sub>24</sub>
ІМТ	r=0,43 p=0,038	r=0,40 p=0,054	r=0,26 p>0,05	r=0,37 p=0,052
Обвід талії	r=0,48 p=0,017	r=0,39 p=0,058	r=0,52 p=0,004	r=0,62 p<0,001
Лептин	r=0,12 p>0,05	r=0,25 p>0,05	r=0,25 p>0,05	r=0,21 p>0,05
Адипонектин	r=-0,14 p>0,05	r=-0,06 p>0,05	r=-0,26 p>0,05	r=-0,03 p>0,05
ЛР	r=0,06 p>0,05	r=0,01 p>0,05	r=0,18 p>0,05	r=0,14 p>0,05
ЗХС	r=0,15 p>0,05	r=0,13 p>0,05	r=0,02 p>0,05	r=0,19 p>0,05
ТГ	r=0,11 p>0,05	r=0,37 p>0,05	r=0,16 p>0,05	r=0,07 p>0,05
ХС ЛПВЩ	r=-0,42 p=0,04	r=-0,30 p>0,05	r=-0,10 p>0,05	r=0,03 p>0,05
ХС ЛПНЩ	r=0,31 p>0,05	r=0,22 p>0,05	r=0,06 p>0,05	r=-0,01 p>0,05
ХС ЛПДНЩ	r=0,13 p>0,05	r=0,09 p>0,05	r=0,30 p>0,05	r=-0,14 p>0,05
ІА	r=0,46 p=0,022	r=0,36 p>0,05	r=0,19 p>0,05	r=-0,08 p>0,05

Примітки: 1. SAT<sub>24</sub>, DAT<sub>24</sub> – середньодобовий систолічний, діастолічний артеріальний тиск; ІМТ – індекс маси тіла; ЛР – лептинорезистентність; ЗХС – загальний холестерол; ХС ЛПВЩ / ЛПНЩ / ЛПДНЩ – холестерол ліпопротеїнів високої / низької / дуже низької щільності; ІА – індекс атерогенності. 2. p – вірогідність різниць показників

на DAT<sub>24</sub> прямо впливають рівень ХС ЛПДНЩ (r=0,51) та ІМТ (r=0,53), а у носіїв ID-генотипу - вміст ТГ (r=0,38). SAT<sub>24</sub> корелює із ОТ незалежно від алельного стану гена PPAR- $\gamma$ 2 (r=0,48 і r=0,052), у власників Ala-алеля - із ІМТ (r=0,43), ІА (r=0,46) та зворотно із ХС ЛПВЩ (r=-0,42). DAT<sub>24</sub> вірогідно залежить від ОТ у носіїв Pro12-генотипу (r=0,62).

#### Перспективи подальших досліджень

Планується провести аналіз показників гемодинаміки та ліпідного обміну у динаміці лікування хворих на ЕАГ та АО, залежно від поліморфізму аналізованих генів.

**Література.** 1. Біловол О.М. Ожиріння в практиці кардіолога та ендокринолога / О.М. Біловол, О.М. Ковальова, С.С. Попова, О.Б. Тверегінов - Тернопіль: ТДМУ

"Укрмедкнига", 2009. - 620 с. 2. Дисліпідемія: діагностика, профілактика та лікування. Методичні рекомендації Асоціації кардіологів України 2011 р. / Робоча група з проблем метаболічного синдрому, діабету та серцево-судинних захворювань Асоціації кардіологів України: О.І. Мітченко, М.І. Лутай, Є.П. Свіщенко [та ін.] // *Новости медицины и фармации.* - 2011. - №19 (391). - С.11-15. 3. Коваленко В.Н. Метаболічний синдром: механізми розвитку, значення як фактора серцево-судинного ризику, принципи діагностики та лікування / В.Н. Коваленко, Т.В. Талаєва, А.С. Козлюк // *Укр. кардіол. ж.* - 2013. - №5. - С. 80-87. 4. Настанова та клінічний протокол надання медичної допомоги "Артеріальна гіпертензія". Наказ МОЗ України від 24.05.2012 №384 "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії" / Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів. Київ: МОЗ. 2012. 108 [1] с. 5. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: A Report of the American College of Cardiology American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society / M.D. Jensen, D.H. Ryan, C.M. Apovian [et al.] // *Circulation.* - 2013. - Online Version <http://circ.ahajournals.org/content/early/2013/11/11/01.cir.0000437739>.



71477.ee.citation 6.2013 ESC/ESH Guideline for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / Giuseppe Mancia, Robert Fagard, Krzysztof Narkiewicz [et al.] // *J. Hypertension*. - 2013. - Vol. 31. - P. 1281-1357. 7. PPAR Pro12Ala and ACE ID polymorphisms are associated with BMI and fat distribution, but not metabolic syndrome / Angela Passaro, Edoardo Dalla Nora, Caterina Marcello [et al.] // *Cardiovascular Diabetology*. - 2011. - Vol. 10. - P. 112-120. - Режим доступу до журн.: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1475-2840-10-112.pdf> 8. The Pro12Ala Polymorphism of PPAR- $\gamma$  Gene Is Associated with Sepsis Disease Severity and Outcome in Chinese Han Population / Guoda Ma, Haiyang Wang, Guixi Mo [et al.] // *PPAR Research*. - 2014. - Vol. 2014. - Режим доступу: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/701971>. 9. Obesity and hypertension: two epidemics or one? / Davy K.P., Hall J.E. // *Hypertension*. 2004;43:1312.; 286:R803. 10. Association between body mass index and blood pressure across three populations in Africa and Asia / F. Tesfaye, N.G. Nawi, H. Van Minh [et al.] // *J. Human Hypertension*. - 2007. - Vol. 21. - P. 28-37. 11. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1·25 million people / Eleni Rapsomaniki, Adam Timmis, Julie George [et al.] // *The Lancet*. - 2014. - Vol. 383, Issue 9932. - P. 1899-1911. 12. Correlation between body mass index and cardiovascular parameters in obese and non-obese in different age groups / Kanavi Roopa Shekharappa, S. Smilee Johny, P.T. Mallikarjuna [et al.] // *Int. J. Biol. Med. Res.* - 2011. - Vol. 2(2). - P. 551-555. 13. Reduced glucocorticoid production rate, decreased 5  $\alpha$ -reductase activity, and adipose tissue insulin sensitization after weight loss / J.W. Tomlinson, J. Finney, B.A. Hughes [et al.] // *Diabetes*. - 2008. - Vol. 57. - P. 1536-1543. 14. Sjöström C.D. Relationships between changes in body composition and changes in cardiovascular risk factors: the SOS International Study. Swedish Obese Subjects / C.D. Sjöström, L. Lissner // *Obes. Res.* - 1997. - № 5. - P. 519-530. 15. Wilsgaard T. Impact of body weight on blood pressure with a focus on sex differences: the Tromsø Study / T. Wilsgaard, H. Schimer, E. Arnesen // *Arch. Intern. Med.* - 2000. - Vol. 160 (18). - P. 2847-2853.

## ВЛИЯНИЕ ГЕМОДИНАМИКИ НА ОБМЕН ЛИПИДОВ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ОЖИРЕНИЕМ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ

А.А. Соколенко

**Резюме.** Целью данного исследования является анализ корреляционных связей артериального давления (АД) с липидным обменом и отдельными антропометрическими показателями у больных с эссенциальной АГ (ЭАГ) в сочетании с абдоминальным ожирением (АО), в зависимости от полиморфизма генов ядерного рецептора  $\gamma$ 2 активатора пролиферации пероксисом (PPAR- $\gamma$ 2, Pro12Ala) и ангиотензин-превращающего фермента (ACE, I/D). Исследование охватило 110 пациентов с ЭАГ, повышенной массой тела, или АО. Среди обследованных было 56,4% (62) женщин, 43,6% (48) мужчин. Больных ЭАГ I стадии (ст.) - 22,7% лиц (25), на ЭАГ II ст. - 45,45% (50), на ЭАГ III ст. - 31,8% (35). Установили прямую зависимость офисного систолического и диастолического АД (САД и ДАД) от индекса массы тела (ИМТ) и окружности талии (ОТ) у больных ЭАГ II и III стадии ( $r = 0,36-0,56$ ,  $p \leq 0,052-0,024$ ). На среднесуточный САТ<sub>24</sub> и ДАТ<sub>24</sub> достоверно прямо влияет размер ОТ у владельцев D-аллеля гена ACE ( $r = 0,37-0,81$ ,

$p \leq 0,021-0,001$ ); у носителей II-генотипа САТ<sub>24</sub> зависит от концентрации триглицеридов (ТГ) ( $r = 0,70$ ,  $p = 0,024$ ), а ДАТ<sub>24</sub> - от плазменных уровней лептина, общего холестерина (ОХС) и индекса лептинорезистентности (ЛР) ( $r = 0,71-0,81$ ,  $p \leq 0,02-0,004$ ), обратно коррелируя с адипонектина ( $r = -0,76$ ,  $p = 0,011$ ); у лиц с DD-генотипом на ДАТ<sub>24</sub> прямо влияющих на уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) ( $r = 0,51$ ,  $p = 0,025$ ) и ИМТ ( $r = 0,53$ ,  $p = 0,02$ ), а у носителей ID-генотипу - содержание ТГ ( $r = 0,38$ ,  $p = 0,047$ ). САТ<sub>24</sub> коррелирует с ОТ независимо от аллельного состояния гена PPAR-2 ( $r = 0,48$ ,  $p = 0,017$  и  $r = 0,052$ ,  $p = 0,004$ ), у владельцев Ala-аллеля - с ИМТ ( $r = 0,43$ ,  $p = 0,038$ ), индексом атерогенности (ИА) ( $r = 0,46$ ,  $p = 0,022$ ) и обратно с уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) ( $r = -0,42$ ,  $p = 0,04$ ).

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, ожирение, гены ACE (I/D), (PPAR-2, Pro12Ala), липидный профиль

## INFLUENCE OF HEMODYNAMIC ON LIPIDS METABOLISM IN PATIENTS WITH HYPERTENSION AND OBESITY DEPENDING ON GENES POLYMORPHISM

AA Sokolenko

**Abstract.** The aim of the study is to analyze the correlation of blood pressure (BP) and lipid metabolism and some anthropometric parameters in patients with essential arterial hypertension (EAH) combined with abdominal obesity (AO) depending on the genes polymorphism of nuclear Peroxisome proliferator-activated receptor gamma 2 (PPAR- $\gamma$ 2, Pro12Ala) and angiotensin-converting enzyme (ACE, I/D). The study covered 110 patients with EAH, overweight, or AO: EAH I stage - 22.7% (25) persons, EAH II - 45.45% (50), EAH III - 31.8% (35) subjects. The direct correlation of office systolic and diastolic blood pressure (SBP and DBP) with body mass index (BMI) and waist circumference (WC) in EAH II and III stages patients ( $r=0,36-0,56$ ,  $r \leq 0,052-0,024$ ) were established.

Average SBP<sub>24</sub> and DBP<sub>24</sub> is affected directly and reliably by WC size in D-allele carriers of ACE gene ( $r=0,37-0,81$ ,  $r \leq 0,021-0,001$ ); in II-genotype carriers SBP<sub>24</sub> depends on the concentration of triglycerides (TG) ( $r=0,70$ ,  $p=0,024$ ), and DBP<sub>24</sub> - on leptin plasma levels, total cholesterol (TC) and leptinresistance index ( $r=0,71-0,81$ ,  $r \leq 0,02-0,004$ ), inversely correlated with adiponectin ( $r=-0,76$ ,  $p=0,011$ ); in DD-genotype individuals DBP<sub>24</sub> directly depends on the low density level cholesterol (LDL-C) ( $r=0,51$ ,  $p=0,025$ ) and BMI ( $r=0,53$ ,  $p=0,02$ ), in ID- genotype carriers - on TG content ( $r=0,38$ ,  $p=0,047$ ). SBP<sub>24</sub> correlated with WC regardless of the allelic state of PPAR- $\gamma$ 2 gene ( $r=0,48$ ,  $p=0,017$  and  $r=0,052$ ,  $p=0,004$ ), the Ala-allele carriers - with BMI ( $r=0,43$ ,  $p=0,038$ ), atherogenic index ( $r=0,46$ ,  $p=0,022$ ) and inversely with high density level cholesterol ( $r=-0,42$ ,  $p=0,04$ ).

**Keywords:** hypertension, obesity, genes ACE (I/D), (PPAR- $\gamma$ 2, Pro12Ala), lipid profile.

Higher State Educational Establishment of Ukraine

"Bukovinian State Medical University", Chernivtsi

*Clin. and experim. pathol.* - 2015. - Vol.14, №2 (52). - P.196-200.

Надійшла до редакції 01.04.2015

Рецензент – проф. Т.О. Ілащук

© А.А. Соколенко, 2015

УДК 616.342-002-076-053.2+577.175.1

**С.В. Сокольник**

Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці

**ПЕРЕКИСНЕ ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ТА СИСТЕМА АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕЛІКОБАКТЕР-АСОЦІЙОВАНИЙ ГАСТРОДУОДЕНІТ****Ключові слова:** діти, хронічний гастродуоденіт, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантний захист, *Helicobacter pylori*.**Резюме.** У статті наведені данні вивчення стану прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу в дітей, хворих на хронічний гастродуоденіт. Встановлено, що в цих дітей відбувається інтенсивна продукція речовин перекисного окиснення ліпідів та окиснювальної модифікації білків на фоні погіршення функціонування системи антиоксидантного захисту, причому ці зміни виразніші у хворих з гелікобактерною інфекцією.**Вступ**

Хронічний гастродуоденіт (ХГД) - одне з найпоширеніших захворювань шлунково-кишкового тракту в дітей при якому відбуваються різні патологічні процеси, що призводять до пошкодження слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки, механізми розвитку яких залишаються мало вивченими [2]. Одним з таких є баланс в роботі прооксидантно-антиоксидантної системи. На сьогодні вважають, що утворення вільних кисневих та ліпідних радикалів є одним із універсальних патогенетичних механізмів у виникненні та прогресуванні захворювань гастродуоденальної ділянки [4]. Так, утворюючись в невеликій кількості активні форми кисню володіють захисними властивостями, сприяючи знешкодженню патогенних мікроорганізмів, однак підвищене їх утворення стимулює перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ), що призводить до деструкції клітинних мембран, дефіциту антиоксидантів, розвитку структурних змін [5].

Одним із основних етіологічних чинників розвитку ХГД є *Helicobacter pylori* (НР), цитотоксичний білок CagA якого індукує синтез нейтрофілів та макрофагів, що у великій кількості генерують активні форми кисню [1].

Тому, вивчення взаємозв'язку між станом процесів пероксидації ліпідів та функціонування системи антиоксидантного захисту (АОЗ) у дітей, хворих на ХГД та НР дозволить виявити нові патогенетичні механізми захворювання та покращити його діагностику та лікування.

**Мета роботи**

Вивчити стан перекисного окиснення ліпідів та системи антиоксидантного захисту в крові дітей, хворих на хронічний гастродуоденіт, асоційований з *Helicobacter pylori*.

**Матеріал та методи**

Обстежено 75 дітей, хворих на ХГД, віком від 6 до 18 років, що перебували на стаціонарному лікуванні в гастроентерологічних відділеннях ОДКЛ та МДКЛ м. Чернівці (після підписання інформованої згоди пацієнта) та 40 здорових дітей відповідного віку. Середній вік обстежених дітей (12,2±2,3) років. Хворі на ХГД діти були розподілені на дві групи: I група (32 дитини) - пацієнти з НР(-) ХГД, II група (43 дитини) - пацієнти з НР(+) ХГД. Групи репрезентативні за віком, статтю та місцем проживання ( $p > 0,05$ ). Верифікація діагнозу проводилася відповідно до протоколів лікування дітей за спеціальністю "Дитяча гастроентерологія" (наказ МОЗ України №59 від 29.01.2013 року). Для вивчення стану суміжних органів системи травлення, хворим проводилось ультразвукове дослідження черевної порожнини. Оцінку стану ПОЛ та АОЗ проводили за визначенням вмісту малонового альдегіду (МА), інтенсивності окиснювальної модифікації білків (ОМБ) за рівнем альдегід- і кетондинітрофенілгідрозонів нейтрального характеру (АКДНФГ НХ) та альдегід- і кетондинітрофенілгідрозонів основного характеру (АКДНФГ ОХ), вмісту відновленого глутатіону (ВГ), каталази (КТ) та церулоплазміну (ЦП) за спектрофотометричним і фотоелектроколориметричним методами. Статистична обробка отриманих даних проводилася за допомогою пакета комп'ютерних програм "Statistica 6.0".

**Обговорення результатів дослідження**

Проведені дослідження виявили зміни показників ПОЛ та АОЗ у крові дітей, хворих на ХГД (табл.1). Встановлено, що в дітей, хворих на ХГД, відбувається інтенсифікація процесів ПОЛ та ОМБ, що проявляється підвищенням вмісту МА (у 1,8 раз,  $p < 0,05$ ), АКДНФГ НХ (у 1,4 раз,

Таблиця 1

## Стан перекисного окиснення ліпідів та системи антиоксидантного захисту в крові хворих на хронічний гастродуоденіт та здорових дітей (M±m)

Показник	Хворі на ХГД (n=75)	Здорові (n=40)
Малоновий альдегід, мкмоль/л	21,3±2,8*	11,8±0,6
АКДНФГ НХ, 370 нм о.о.г/мл	2,5±0,1*	1,8±0,1
АКДНФГ ОХ, 430 нм о.о.г/мл	2,1±0,2*	1,2±0,1
Відновлений глутатіон, мкмоль/мл	0,9±0,2	1,3±0,2
Каталаза, мкмоль/хв/л	15,4±1,7*	26,2±1,2
Церулоплазмін, мг/л	331,4±72,1*	118,6±22,5

Примітка: \* - різниця вірогідна щодо показників у здорових дітей (p<0,05)

p<0,05) та АКДНФГ ОХ (у 1,7 раза, p<0,05) у крові, порівняно зі здоровими.

У крові хворих на ХГД дітей діагностовано й порушення з боку системи АОЗ. Так, рівень активності КТ у них був нижчим за такий у здорових дітей в 1,7 раза (p<0,05), ВГ - у 1,4 раза (p>0,05), тоді як рівень ЦП був підвищений у 2,8 раза (p<0,01). Такі зміни в системі АОЗ свідчать за присутність в хворих дітей окиснювального стресу.

Кореляційний аналіз виявив вірогідні зв'язки між рівнем КТ і значеннями МА (r=0,29, p<0,05), АКДНФГ НХ (r=0,38, p<0,05), АКДНФГ ОХ (r=0,37, p<0,01) та ЦП і МА (r=0,42, p<0,05),

АКДНФГ НХ (r=0,51, p<0,01), АКДНФГ ОХ (r=0,47, p<0,05) в сироватці крові хворих на ХГД дітей.

Враховуючи встановлені особливості функціонування системи ПОЛ-АОЗ в хворих на ХГД дітей, проведено порівняльний аналіз показників, залежно від наявності гелікобактерної інфекції (табл. 2). У хворих із гелікобактерною інфекцією відмічається вірогідно вища концентрація МА (у 1,8 раза, p<0,05), АКДНФГ ОХ (у 1,7 раза, p<0,05), ЦП (у 1,8 раза, p<0,05) на фоні зниженого у двічі вмісту ВГ (p<0,05) та у 1,7 раза активності КТ (p<0,05), порівняно з дітьми, хворими на НР(-) ХГД.

Таблиця 2

## Стан перекисного окиснення ліпідів та системи антиоксидантного захисту в крові дітей, хворих на хронічний гастродуоденіт, залежно від наявності гелікобактерної інфекції (M±m)

Показник	I група (n=32)	II група (n=43)
Малоновий альдегід, мкмоль/л	15,2±2,4	27,4±3,2*
АКДНФГ НХ, 370 нм о.о.г/мл	2,1±0,1	2,9±0,1
АКДНФГ ОХ, 430 нм о.о.г/мл	1,6±0,1	2,8±0,1*
Відновлений глутатіон, мкмоль/мл	1,2±0,1	0,6±0,1*
Каталаза, мкмоль/хв/л	19,2±1,8	11,6±1,6*
Церулоплазмін, мг/л	234,5±53,1	428,3±91,1*

Примітка: \* - різниця вірогідна щодо показників у дітей першої групи (p<0,05)

Встановлено позитивні кореляційні зв'язки між наявністю НР у хворих на ХГД та рівнем МА (r=0,51, p<0,05), АКДНФГ ОХ (r=0,46, p<0,05), ЦП (r=0,49, p<0,05), ВГ (r=0,52, p<0,05).

Виявлені зміни свідчать про переважання порушень процесів ПОЛ у дітей, інфікованих НР, що збігається з даними літератури щодо участі НР у активації цих процесів за рахунок з одного боку - реакції нейтрофілів на цитотоксини, що виділяються НР, з іншого - що бактерія НР сама є джерелом активних форм кисню [3].

Отже, отримані нами результати показали, що інфікування НР посилює процеси ПОЛ у крові та значно послаблює систему АОЗ.

## Висновок

Хронічний гастродуоденіт за наявності гелікобактерної інфекції характеризується більш вираженою інтенсифікацією перекисного окиснення ліпідів на фоні зниження активності системи антиоксидантного захисту.

## Перспектива подальших досліджень

Доцільно в подальшому оцінити значення порушень прооксидантного-антиоксидантного гомеостазу в прогнозуванні перебігу хронічного гастродуоденіту.

Література. 1. Сучасний погляд на механізми виникнення окисного стресу у патогенезі *Helicobacter pylori*

асоційованих хвороб гастроуденальної зони / О.П. Слісєва, Х.О. Семен, А.П. Черкас [та ін.] // Суч. гастроентерол. - 2008. - №1(39). - С. 38-43. 2. Файзуллина Р.А. Факторы патогенности и вирулентности *Helicobacter pylori* и их роль в развитии хеликобактер-ассоциированной гастроуденальной патологии / Р.А. Файзуллина Е.В. Абдуллина // Практ. медицина. - 2011. - №1. - С. 74-76. 3. Adi A.E. *Helicobacter pylori* infection in a mouse model. Development, optimization and inhibitory effects of antioxidants / A.E. Adi, A.O. Malu // Lund University, 2010. - 189 p. 4. Anand B.S. Association of *Helicobacter pylori* with gastroudenal diseases / B.S. Anand, D.Y. Graham // Endoscopy. - 2010. - Vol. 31, №2. - P. 215-225. 5. Gu?raud F. Chemistry and biochemistry of lipid peroxidation products /F. Gu?raud, M. Atalay, N. Bresgen //Free Radical Research. - 2010. - Vol.44, № 10. - P.1098-1124.

**ПЕРИКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И СИСТЕМА АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕЛИКОБАКТЕР-АССОЦИИРОВАННЫМ ГАСТРОДУОДЕНТИТОМ**

*С.В. Сокольник*

**Резюме.** В статье представлены результаты изучения состояния прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза у детей с хроническим гастроуденитом. Установлено, что у этих детей происходит интенсивная продукция веществ перекисного окисления липидов и окислительной модификации белков на фоне ухудшения функционирования системы антиоксидантной защиты, причем эти изменения более выражены у больных с геликобактерной инфекцией.

**Ключевые слова:** дети, хронический гастроуденит, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, *Helicobacter pylori*.

**LIPID PEROXIDATION AND THE SYSTEM OF ANTIOXIDANT DEFENS IN CHILDREN WITH CHRONIC HELICOBACTER-ASSOCIATED GASTRODUODENITIS**

*S.V. Sokolnyk*

**Abstract.** The article presents data of examining the state of prooxidant-antioxidant homeostasis in children with chronic gastroudenitis. It has been in these children found that intensive production of substances of lipid peroxidation and oxidative modification of proteins occurs against a background of deterioration in the functioning antioxidant defense system, and these changes are more wident in patients with *Helicobacter pylori*.

**Keywords:** children, chronic gastroudenitis, lipid peroxidation, antioxidant protection, *Helicobacter pylori*.

**Higher State Educational Establishment of Ukraine**

**"Bukovinian State Medical University", Chernivtsi**

*Clin. and experim. pathol.* - 2015. - Vol.14, №2 (52).-P.201-203.

*Надійшла до редакції 29.05.2015*

*Рецензент – проф. О.І. Федів*

*© С. В. Сокольник, 2015*

УДК 612.127.4:616.33-002.44-005.1-07-053.2

**С.О. Сокольник**

Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці

**КЛІНІЧНО-ПАРАКЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ  
ВИРАЗКОВИХ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНИХ  
КРОВОТЕЧ У ДІТЕЙ****Ключові слова:** діти, виразкові гастродуоденальні кровотечі, клінічно-параклінічні особливості.**Резюме.** У статті досліджені клінічно-параклінічні особливості виразкових шлунково-кишкових кровотеч у дітей віком 7-18 років. Встановлено, що у структурі ускладнень виразкової хвороби у дітей на першому місці знаходиться гастродуоденальна кровотеча, серед клінічних симптомів домінували кровава блювота, мелена, раптова слабкість, біль, підвищена тривожність, інтровертованість, найчастіше у дітей виявлялася гастродуоденальна кровотеча ІА за класифікацією Forrest.**Вступ**

У даний час відзначається стійке зростання захворюваності на виразкову хворобу шлунка і дванадцятипалої кишки (ВХ) [1]. Поширеність ВХ в дитячій популяції значно коливається в різних країнах світу. Більшість фахівців сходиться на думці, що ВХ з локалізацією виразки в дванадцятипалій кишці виявляється у 81-87% дітей, з локалізацією в шлунку - у 11-13% дітей, а поєднана локалізація у 4-6% дітей [3, 4].

Незважаючи на загальновізану ефективність сучасних противиразкових засобів, число хворих із виразковими гастродуоденальними кровотечами (ВГДК) в розвинених країнах із року в рік збільшується [2]. За даними великих досліджень і міжнародних баз даних, щорічно кровотечі виникають у 50 - 170 осіб на 100000 населення, причому частка ВГДК у дорослих у структурі всіх кровотеч із верхніх відділів шлунково-кишкового тракту за останні роки збільшилася з 20 до 50% [5].

За даними літератури, частка кровотеч із верхніх відділів шлунково-кишкового тракту у дітей становить 20-25 %, із нижніх відділів - 65-75 %, не вдається виявити причину шлунково-кишкових кровотеч у 2-5 % випадків [4]. Завданням першорядної важливості є своєчасна діагностика, ідентифікація джерела кровотечі, а також проведення комплексу заходів щодо його зупинки і досягнення стабілізації стану хворого.

**Мета дослідження**

Охарактеризувати клінічно-параклінічні особливості виразкових гастродуоденальних кровотеч у дітей.

**Матеріал та методи**

Дослідження проводилося на базі дитячих хірургічного та гастроентерологічного відділень Чернівецької міської дитячої клінічної лікарні. Проведено ретельне клінічно-лабораторне та

інструментальне обстеження 150 дітей віком 7-18 років, хворих на ВХ, із них 20 осіб із ускладненою ВГДК. У всіх батьків дітей отримана інформована згода на проведення дослідження та обробку персональних даних. Верифікація діагнозу проводилася відповідно до протоколу МОЗ України зі спеціальності "Дитяча гастроентерологія". Ступінь вираженості суб'єктивних ознак оцінювали за візуально-аналоговою шкалою за 4-бальною системою: 0 - немає ознаки, симптому; 1 - слабо виражена ознака, симптом; 2 - помірно виражений; 3 - значно виражений. Ступінь тяжкості кровотечі та його стійкість оцінювали за класифікацією J.A. Forrest et al. (1974). Проводили оцінку секретії за відомими функціональними інтервалами: 0,9-1,2 - гіперацидність виражена; 1,3-1,5 - гіперацидність помірна; 1,6-2,2 - нормаацидність; 2,3-3,5 - гіпоацидність помірна; 3,6-6,9 - гіпоацидність виражена; 7 та більше - анацидність. Обробка отриманих даних проводилася за допомогою пакету комп'ютерних програм "Statistica 6.0".

**Обговорення результатів дослідження**

У дітей шкільного віку ВХ траплялася в 7 разів частіше, ніж у дошкільнят (2,7 на 1000 і 0,4 на 1000 відповідно), у міських дітей у 2 рази частіше, ніж у сільських. При цьому за останнє десятиліття частота ВХ у міських школярів зросла у 2,5 рази. Встановлено, що у 86% дітей виразка локалізувалася в дванадцятипалій кишці.

Спадкова обтяженість по ВХ відзначена у 28% хворих, причому при локалізації виразки в дванадцятипалій кишці у 30% осіб, при локалізації виразки у шлунку - у 23% осіб. За останнє десятиліття ускладнення виразкової хвороби збільшилися у 2,3 рази. У хлопчиків ускладнення відзначалися частіше, ніж у дівчаток (при ізольованій виразці в дванадцятипалій кишці - у 2,3 рази, при поєднанні виразки шлунка та дванадцятипалої кишки - у 8 разів).

Питома вага ускладнених форм ВХ спостерігалася в дітей всіх вікових підгруп із однаковою частотою. У структурі ускладнень переважали кровотечі (80%), рідше спостерігалися стенози (12%) та перфорації (8%). Пенетрації виразки за останні 10 років не зареєстровано.

Найчастіше діти поступали до клініки у зв'язку з вперше виявленою ВГДК. Одноразова кровотеча спостерігалася в 13 дітей, хворих на ВХ із локалізацією виразки в дванадцятипалій кишці, багаторазова і рецидивна (від 2-5 і більше разів) - у 7 хворих.

Серед клінічних симптомів траплялися нас-

тупні: кривава блювота (hematemeses) у 18 хворих; домішки незміненої крові в блювотних масах у 3 хворих; чорні дьогтеподібні випорожнення (melena) у 12 хворих; раптова слабкість у 20 осіб; непритомність - у 4 осіб. Втрата свідомості траплялася рідше у хворих із повторною ВГДК, що мабуть зумовлено психологічною налаштованістю дітей, які вже перенесли одного разу стрес через кровотечу. Зниження артеріального тиску зареєстровано у 6 осібна. Бальна оцінка клінічних симптомів представлена на рисунку 1.

У кожного 4-го хворого відзначався симптом Бергмана, коли на висоті кровотечі або відразу

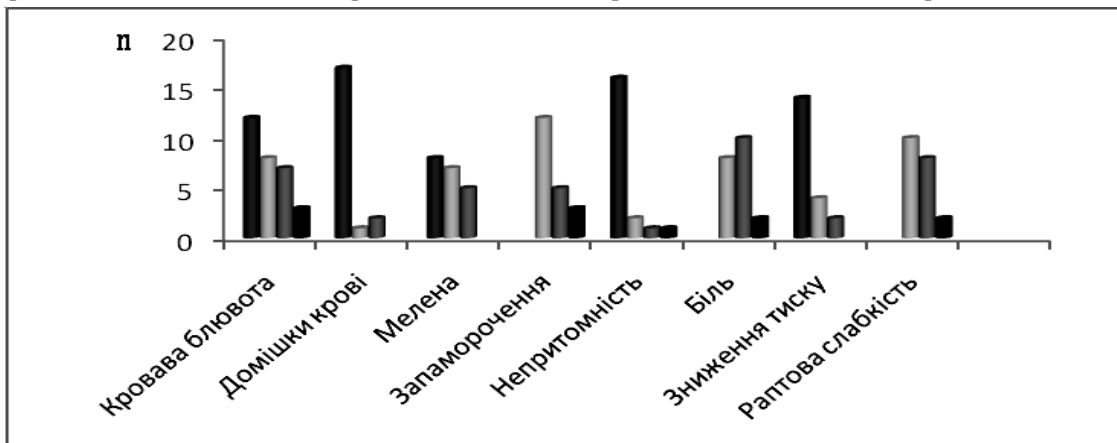


Рис. 1 Бальна оцінка клінічних симптомів у дітей із виразковою гастродуоденальною кровотечею після неї живіт ставав доступний пальпації. Механізм цієї ознаки не ясний. Передбачається різке олужнення шлункового вмісту кров'ю. Допускається роль регуляторних пептидів, зокрема ендогенних опіатів (енкефалінів) [1].

Можна виділити два основних типи еволюції больового синдрому. У першому випадку, у більшості дітей (80%), відзначалося поступове наростання больової симптоматики. У другому -

двоетапна еволюція (20%): на першому етапі з'явився несильний непостійний нелокалізований біль, який потім різко посилювався, що послугувало приводом для звернення до лікаря. В останньому випадку час від наростання болю до першого звернення до лікаря не перевищував 1 року.

Розподіл дітей із ВГДК за J.A. Forrest. представлений на рис. 2.

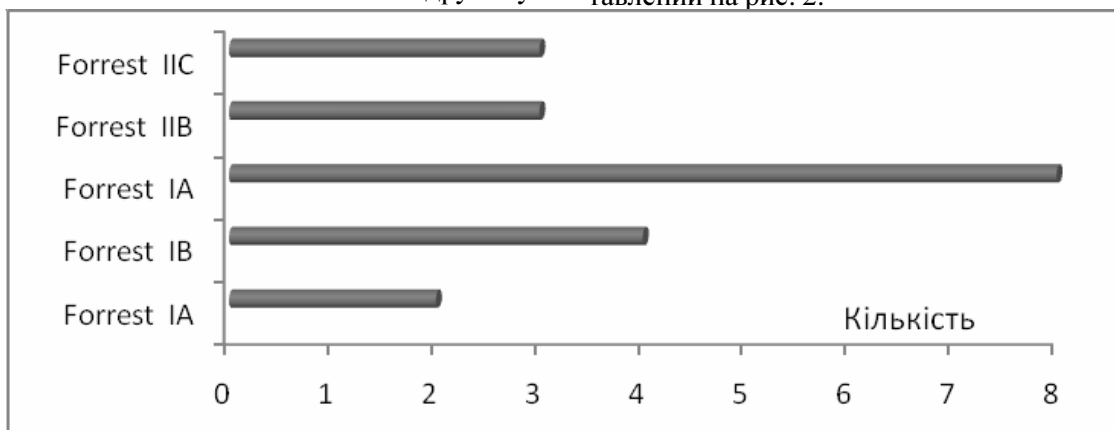


Рис. 2 Активність виразкової гастродуоденальної кровотечі за J.A. Forrest

Характерними були нейро-вегетативні та психоемоційні зміни. Характерологічні особливості дітей із ВГДК в абсолютній більшості випадків виражалися в підвищеній тривожності (30%), збудженості (25%), сенситивності (20%), відлюдності (10%), вразливості (45%), образливості

(30%), нерішучості (25%), невпевненості в собі (50%). Більше половини обстежених дітей відчували різке розчарування після пережитих невдач, а третина мала знижену самооцінку та характеризувалася невмінням вербалізувати власні проблеми. Характерною особливістю хворих дітей була залежність від оточуючих (25

%), потреба в захисті та соціальній підтримці (40 %), схильність до песимістичного настрою (50 %) та песимістичної оцінки навколишнього світу (30 %).

Аналіз емоційного стану хворих на ВГДК дітей показав достовірне переважання інтровертованих особистостей над екстравертованими (рис. 3). Збільшення частоти інтровертованих осіб серед

дітей із локалізацією виразки в ДПК відбувається за рахунок дівчаток, серед дітей із локалізацією виразки в шлунку - майже однаковою мірою за рахунок осіб обох статей.

Ендоскопічні ознаки кровотечі при терміновій гастроскопії виявлені тільки у 30 % хворих. У порожнині шлунка згустки виявлені у 10 %, рідка кров, "тампонада шлунка" у 20 %, активна крово-

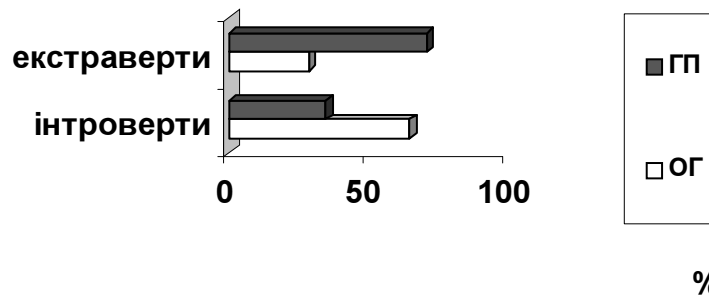


Рис. 3 Емоційний стан дітей, хворих на виразкову шлунково-кишкову кровотечу (ГП - група порівняння, ОГ - основна група)

теча у 5 %. Дно джерела кровотечі було чистим або покрите фібрином у 75 % хворих, гематином - у 5%, було видно судину - у 10 %, тромб - у 25 %.

Таким чином, перебіг ВГДК у дітей характеризується клінічно-параклінічною гетерогенністю.

### Висновок

У структурі ускладнень виразкової хвороби у дітей на першому місці знаходиться гастродуоденальна кровотеча. Серед клінічних симптомів домінували кровава блювота, мелена, раптова слабкість, біль, підвищена тривожність, інтровертованість. Найчастіше у дітей виявлялася гастродуоденальна кровотеча ПА за класифікацією Forrest.

### Перспективи подальших досліджень

Необхідним є подальше вивчення клінічно-параклінічних особливостей перебігу виразкових гастродуоденальних кровотеч у дітей із метою виділення ранніх та патогномонічних ознак даної патології.

**Література.** 1. Белоусов Ю.В. Педиатрическая гастроэнтерология. Новейший справочник / Ю.В. Белоусов. М.: Изд-во Эксмо, 2006: 331-355. 2. Горбатюк О.М. Диагностика шлунково-кишковых кровотеч у дітей / О.М. Горбатюк // Современная педиатрия. - 2006. - № 3. - С. 70-72. 3. Кильдиарова Р.Р. Особенности клинических проявлений язвенной болезни у детей на современном этапе / Р.Р. Кильдиарова, М.Г. Захарова // Материалы XIV конгресса детских гастроэнтерологов России. "Актуальные проблемы в абдоминальной патологии у детей". Под ред. В.А. Таболина. М.: ИД Медпрактика - М., 2007. - 334с. 4. Цветкова Л.Н. Современное течение язвенной болезни у детей / Л.Н. Цветкова, О. А. Горячева, Л.В. Нечаева, А.Н. Гуреев //

Педиатрия. -2008.-№ 8.-С. 31 - 33. 5. <http://www.varles.narod.ru/leczii/124.htm>. Кровотечения у детей с язвенной болезнью.

### КЛИНИКО-ПАРАКЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЯЗВЕННЫХ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ У ДЕТЕЙ

**Резюме.** В статье исследованы клинико-параклинические особенности язвенных желудочно-кишечных кровотечений у детей 7-18 лет. Установлено, что в структуре осложненной язвенной болезни у детей на первом месте находились гастродуоденальные кровотечения, среди клинических симптомов доминировали кровавая рвота, мелена, внезапная слабость, боль, повышенная тревожность, интровертированность, чаще всего у детей выявлялись гастродуоденальные кровотечения ПА по классификации Forrest.

**Ключевые слова:** дети, язвенные гастродуоденальные кровотечения, клинико-параклинические особенности.

### CLINICAL-PARACLINICAL FEATURES OF ULCERATIVE GASTRODUODENAL BLEEDING IN CHILDREN

S.O. Sokolnyk

**Abstract.** The article examined clinical-paraclinical features of ulcerative gastrointestinal bleeding in children aged 7-18 years are considered in the article. It has been established that in the structure of complications of peptic ulcer disease in children gastroduodenal bleeding is in the first place, bloody vomiting, melena, sudden weakness, pain, increased anxiety, introvertovanist dominated among clinical symptoms gastroduodenal bleeding IIA as to classification of Forrest were mostly detected in children.

**Key words:** children, gastroduodenal ulcer bleeding, clinical-paraclinical peculiarities.

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

*Clin. and experim. pathol.* - 2015. - Vol.14, №2 (52). -P.204-206.

Надійшла до редакції 29.05.2015

Рецензент – проф. Т.В. Сорокман

© С.О. Сокольник, 2015

УДК 612.826.4:612.017.2

*O.V.Tymofi,**R.Ye.Bulyk*

Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi

## DYNAMICS OF GENE C-FOS ACTIVITY IN PARAVENTRICULAR NUCLEI OF THE HYPOTHALAMUS OF RATS AT LIGHT STRESS

**Keywords:** gene c-fos, immune specific c-Fos protein, paraventricular nucleus of hypothalamus, constant lighting, light deprivation.**Abstract.** Stress influence (light deprivation and stimulation) on gene c-fos state of early functional activity in subnuclei of paraventricular nucleus (PVN) of hypothalamus of rats in various periods of twenty-four hours (day and night) has been elucidated. Product expression of this gene - c-Fos protein - in animals which were hold under normal conditions of light and darkness alternations showed rather distinct circadian character. Simultaneously, change of duration of the light-darkness cycle results in evident desynchronization.**Introduction**

Elucidation of the place and role of neuroendocrine structures in the mechanisms of circadian rhythms is one of the topical questions of modern chronophysiology [1, 7, 10]. Paraventricular nuclei (PVN) of the hypothalamus are the vegetative centre of functional coordination and consist of a number of neuron populations -subnuclei which differ by structural - functional peculiarities and character of the nervous connections with different parts of the nervous and neuroendocrine systems [4, 6].

Duration changes of the main pacemaker-photo-period, as stress factor, desynchronize rhythms of somatic and visceral functions, as well as coordination and modulation of adaptive mechanisms of the organism to the influence of various factors [1, 13]. Investigation of the indicated subpopulations of PVN neurons of the hypothalamus synthesizing stress-releasing hormones, which initiate stressor reactions of the organism is of great importance while studying stress reactions and action of stress-limiting factors (especially, melatonin) [5,12].

Corticotropin-releasing factor (CRT) is one of the basic factors showing a pronounced effect in regulation of ACTH. CRT-immune reactive trace was detected, for the greater part, in medial small-cellular subnuclei (sc PVN) [6]. Elucidation of light stress influence on the state of the mentioned PVN subnuclei is the subject of interest. For all this, it is important to study changes of morphofunctional activity and the level of c-fos gene expression previous response in the structures and also to analyse possible adaptive increase of neurosecretory cells to the damaging action of the stress factor as well.

Photoperiodicity, among a wide complex of medium parameters, is the most reliable and stable synchronizing factor for homiothermic animals, including a person [1-3]. Derangements of the light regimen (long lighting, constant darkness) cause immediate changes of c-fos gene expression in PVN [8,

11]. Reinforcement of its expression intensifies synthesis of the corresponding immune specified c-Fos protein [9, 14]. Peptide, mentioned above, takes part in the mechanisms of synchronization of the given activity by external cyclic influences, in particular, circadian, connected with alternation of light and darkness [8, 10].

At the same time, information concerning influences of steady lighting or darkness on the activity of the indicated subpopulations of PVN neurons of hypothalamus, involved in the formation of circadian rhythms mechanisms, remains relatively limited.

**Purpose of the research**

To elucidate c-fos gene activity of previous response in medial small-cellular subnuclei of paraventricular nucleus (scPVN) of hypothalamus as to the changed duration of the light-darkness cycle.

**Material and methods**

Experiments were carried out on 36 sexually mature males of non-breed white rats weighing 150-180g. Animals were hold in vivarium standard conditions at a steady temperature and air humidity and free access to water and food. Experimental rats were divided into three groups, and each of them, in its turn, consisted of two subgroups (six animals each).

Animals of the first group (intact) were held during 7 days under conditions of usual light regimen (light-darkness every 12 hours, LD, lighting from 8.00 till 20.00 by means of fluorescent lamps, the level of lighting in cages with animals was 500 lux.). Rats of the second group were kept under conditions of steady lighting of the same intensity (LL, induction of epiphysis hypofunction). The animals of the third group were under conditions of a constant darkness (light deprivation, DD, induction of epiphyseal hyperfunction) during the same period.

Next day following the completion of the 7 days



period at 14.00 p.m. and 02.00 a.m. the animals were taken out from the experiment, fulfilling simultaneous decapitation under pentobarbital narcosis (400mg/kg, intraperitoneally). The brain of the animals was immediately taken out and put into 10% formaldehyde solution on phosphate buffer (0,1M, pH 7.2) for 20 hours at a room temperature. Samples were embedded in paraffin following the standard procedure of dehydration and impregnation with chloroform and paraffin. All stages of the experiment were carried out keeping the basic requirements of the European convention concerning humane care of animals [Strasbourg, 1986].

Indirect immune fluorescent method was used to identify c-Fos in histological sections. Sections of 14 mcm thickness were firstly deparaffined in xylene then rehydration was carried out in ethanol solutions of six descending concentrations (100-40%) and afterwards they were thrice irrigated every ten minutes in phosphate buffer (0.1M, pH 7.2).

Rabbits' antibodies (immunoglobulin - IGG) as initial antibodies, were used to c-Fos ("Sigma-Aldrich", USA). At first, sections were incubated during 45 minutes at 37°C in 0.3% solution Triton X-100 ("Sigma-Aldrich", USA) on 0.1 M phosphate buffer (pH 7.2) adding 1% of goat's serum. Then, primary to c-fos (1:1000) antibodies were brought on successive serial sections and incubated during 24 hours in a damp chamber under conditions of decreased temperature (4°C). When excess of primary antibodies has been rinsed in 0.1 m phosphate buffer sections were incubated at 37°C during 60 minutes with secondary antibodies in the solution 1:200.

Goat's gamma globulin, being the antibody to rabbit globulins, conjugated with fluorescein-isothiocyanate (FITC; "Sigma-Aldrich", USA) was used as secondary antibodies. After incubation sections were rinsed by phosphate buffer (0.1 M) and placed in a mixture of glycerol and phosphate buffer (9:1) for further investigation by means of luminescent microscopy.

Control of specificity binding of antibodies was conducted in the same way excluding the stage of incubation with initial to c-Fos antibodies.

Identification of c-Fos in the hypothalamic neurons and determination of the content of this protein were realized using computer system of digital analysis of VIDAS-386 image ("Kontron Elektronik", Germany) in ultraviolet spectrum. Filter of high emission with ranges of excitement and emission 370-390 and 420-450 nm correspondingly and specialized lens with wide aperture were used to obtain fluorescent image. Images with the help of eight-bit CCD-camera COHU-4922 ("COHU Inc", USA) were introduced into computer system of the analysis of

VIDAS-386 images. In spite of all this the effect of preparation "burning", connected with gradual deterioration of FITC molecules under the influence of prolong ultraviolet irradiation, was made to be impossible. Introduced immune fluorescent image was quantized according to densitometric scale with 256 gradations of grey color. Image analysis was conducted in automatic mode with the help of software package application VIDAS-2.5 ("Kontron Elektronik", Germany). Parts of preparations in which fluorescence intensity probably exceeded background values (peculiar to the so-called non-specific fluorescence) were identified as to the program. The areas of such parts and the whole area of nuclei sections of PVN neurons which contained immune positive material ( $S_i$  and  $S_{\Sigma}$  correspondingly,  $mcm^2$ ) were measured. Indices, characterizing c-Fos concentration and contents of this protein in nuclei of immune positive cells,  $K_i = |1g(D_i/D_0)|$  and  $C_i = K_i S_i$  (conventional units -c.u.) accordingly were calculated taking into consideration fluorescence intensity in immune positive areas and fluorescence intensity of the background ( $D_i$  and  $D_0$ ). Since these indices are relative, and not the absolute values, we shall call them later on as indices of c-Fos concentration and content in immune positive cells.

Topographic belonging of immune positive neurons to separate structures of hypothalamus was mapped in accordance with stereotaxic atlas of rat brain.

The experimental data obtained were processed using package of applied and statistical programs VIDAS-2.5 ("Kontron Elektronik", Germany) and EXCEL-2003 ("Microsoft Corp.", USA). The value of arithmetical mean, average quadratic deviation and error of the average was calculated to select all indices. Selections of immune positive cells PVN consisted of 1200-130 units in which  $S_i$  and  $S_{\Sigma}$  were measured and values of  $K_i$  and  $C_i$  were calculated in various groups of experimental animals.

Besides, we have calculated localization density of c-Fos-immune positive neurons within the limits of the investigated sections of this nucleus under study.

For that, the quantity of such cells was previously determined in several (four - seven for every animal), chosen by chance, fields of vision and calculated the average quantity of similar neurons per 1  $mm^2$  of the section area. Reliability of differences of the values in the group of animals under study and control ones was determined according to (t) criterion Стьюдента. Values for which  $P < 0.05$  were considered to be reliable.

### Discussion of the results

The results of the carried out experiments are

evidence that product expression of the activity of gene "previous response" c-fos - protein c-Fos - in neurons of sc PVN of rats, hold under conditions of normal photo periodicals (12.00C:12.00T), experiences rather distinct circadian fluctuations. At night the concentration index of this protein in the nuclei of the indicated neurons is almost one third less than corresponding value of the given parameter at night, and the difference between the average night and day values of the index c-Fos contents constituted 29,2% (table). However, standardized mean value of the area, occupied by immune positive material on nuclei cuts of neurons, is more at night. Such differences were evidently leveled in case of calculation of integral density index of immune positive product in the plane of tissue sections scPVN, but as a whole, the mentioned circadian variations of c-Fos expression under conditions of standard are completely evident.

Under conditions of light stress (Group LL) concentration index of c-Fos protein in nuclei of scPVN neurons at day and night is less than corresponding values under normal conditions of lighting (table). Besides, this index decreased at night in comparison with the patterns taken for the

investigation in day time. Under such experimental conditions index of c-Fos contents experienced similar circadian fluctuations (table). It is necessary to note a tendency to general intensity reduction of the given protein expression under conditions of constant lighting. The value of the above mentioned index, taken as average for group LL as a whole (without taking into account a period of twenty-four hours), which is 20% less than corresponding value in standard, is evidence of it.

However, protein production of c-Fos "previous response" under conditions of light deprivation (group DD) experiences the most evident modifications. In this group during night period, indices characterizing the mentioned process, less differed from the control than in the day time. Particularly, index of c-Fos concentration and contents in nuclei of sc PVN neurons exceeded almost twice the corresponding values in group LD during this time period (table). It is clear, that it resulted in corresponding, almost two-times excess, of the total contents of c-Fos protein in the structure under study in comparison with the standard (table).

Melatonin level - hormone of the pineal gland

**Table**

**Characteristics of c-Fos-immune positive neurons in medial small-cellular subnucleus of paraventricular nucleus of hypothalamus in rats under conditions of different light regimen (x±Sx)**

Series of experimental animals	Area of the material immune reactive to c-Fos, mcm <sup>2</sup>	Concentration of protein index of c-Fos in neurons, O  <sub>φ</sub>	Index of c-Fos protein contents in neuron, O  <sub>φ</sub>	Total content of c-Fos protein in the structure, O  <sub>φ</sub> /mm <sup>2</sup>
Intact, LD 14.00 a.m.	25,98 ± 1,489	0,363 ± 0,0059	9,46 ± 0,529	2145 ± 127
Intact, LD 02.00 p.m.	27,12 ± 1,402	0,233 ± 0,0031 p <sub>1</sub> <0,001	6,70 ± 0,394 p <sub>1</sub> <0,01	1582 ± 89 p <sub>1</sub> <0,01
Constant lighting, LL 14.00 a.m.	30,40 ± 1,364 p=0,050	0,264 ± 0,0078 p<0,001	8,28 ± 0,531	2341 ± 167
Constant lighting, LL 02.00 p.m.	24,72 ± 1,405 p <sub>1</sub> <0,05	0,184 ± 0,0023 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	4,76 ± 0,303 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,001	1238 ± 58 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,001
Constant darkness, DD 14.00 a.m.	29,83 ± 1,681	0,535 ± 0,0122 p<0,001	17,25 ± 1,236 p<0,001	4537 ± 325 p<0,001
Constant darkness, DD 02.00 p.m.	27,26 ± 0,797	0,209 ± 0,0017 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	6,07 ± 0,214 p <sub>1</sub> <0,001	1681 ± 64 p <sub>1</sub> <0,001

**Notes:** p - reliable changes in regard to parameters of the animals which were under conditions of standard photoperiod of the same hour's interval; p<sub>1</sub> – concerning parameters of animals of the previous hour's interval within the limits of series.

being the principal humoral mediator of arrangement of circadian rhythms, should be logically considered as the most significant factor determining the observed shifts of intensity of c-fos gene expression in scPVN neurons under conditions of standard and experimentally changed photo periodicity. In case of normal alternation of the periods of lighting and darkness c-Fos concentration and contents increase in the day-time, when melatonin level is minimal in the blood. That's why it might possible to think that enhancement of melatonin secretion and an increase of its level prevent intensification of gene c-fos expression and enhancement of synthesis of the corresponding c-Fos protein. However, under conditions of experimental induction of the pineal gland hypofunction (holding animals at a constant lighting, light stress) the effect, expected on the basis of such considerations, evident increase of concentration and quantity of immune positive product in scPVN neurons, is not observed. General reduction of intensity of the given protein expression is the principle phenomenon under such conditions. But induction of the pineal gland hyperfunction in case of light deprivation leads to the evident increase of c-Fos concentration and contents in the day-time period, when in health, melatonin level in the blood is minimal. Under conditions, mentioned above, holding the animals in a constant darkness (which, as steady lighting, also is stressogenic factor) the level of this hormone in the day-time must be significantly more than corresponding value under conditions of standard photoperiodicity. It is not excluded that just strong divergences between the evident and "expected" (normal) melatonin levels in the animals of group DD in the day-time is one of the essential causes of strong c-fos gene expression in this period of twenty-four hours.

### Conclusions

1. In medial small-cellular subnuclei of paraventricular nucleus of the rat hypothalamus the dynamics of expression of the product activity of gene "previous response" c-fos-protein c-Fos has a distinct circadian rhythmicity.

2. Protein production of c-Fos "previous response" under conditions of light deprivation experiences the most evident modifications.

### Perspective of further investigations

Melatonin level presents itself an important factor, which influences on intensity of c-fos expression, but these values are not connected with simple dependence. Interrelations of the above mentioned indices are evidently rather complicated, and mechanisms of such interrelations require further investigations.

**References.** 1. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения: В 2 т. старения / В. Н. Анисимов 2-е изд. перераб. и доп. - СПб.: Наука, 2008. - Т. 1. - 314 с. 2. Характеристика медіального дрібноклітинного суб'ядра паравентрикулярного ядра гіпоталамуса при світловому стресі / В.П.Пішак, А.В.Абрамов // Патологія. - 2008. - Т. 5, № 3. - С. 155. 3. Губина-Вакулик Г.И. Морфологический ответ пинеальной железы старых животных на курсовое введение мелатонина / Г.И. Губина-Вакулик, А.Р.Геворкян, Л.А. Бондаренко / Успехи геронтологии.- 2009. - № 4. - С.626-630. 4. Гениатулина М. С. Ультраструктура субпопуляций нейронов паравентрикулярных ядер гипоталамуса при стрессе и стресс-лимитирующем действии импульсного электрического тока / М.С.Гениатулина, Ю.Н.Королев // Морфология. - 1996. - Т. 110, № 4. - С. 37-41. 5. Зміни експресії гена c-fos в ядрах мигдале-подібного тіла та частоти серцевих скорочень при реалізації іждобувних стереотипних рухів у щурів / Довгань О.В., Власенко О.В., Бузика Т.В. [та ін.] // Фізіол. журн. - 2012. - Т. 58, № 5. - С. 46-57. 6. Коррекция иммунно-эндокринных нарушений при экспериментальном сахарном диабете введением гипоталамических нейропептидов / Ю.М. Колесник, А. В. Абрамов, В. А. Жулинский [и др.] // Клініч. та експерим. патол.- 2006. - Т. 3, № 2. - С. 120-123. 7. Arendt J. Shift work: coping with the biological clock / J. Arendt // Occup. Med (Lond). - 2010. - Vol. 60, N 1. - P. 10-20. 8. Neurons of the paraventricular hypothalamic nucleus under normal and modified illumination conditions: immunohistochemical and morphometric parallels / R. E. Bulyk, D. A. Vasilenko, V. P. Pishak, O. V. Timofey // Neurophysiology. - 2012. - Vol. 44, No. 1. - P. 26-32. 9. c-fos expression after hippocampal deep brain stimulation in normal rats / da Silva J.C., Scorza F.A., Nejm M.B.[et al.] // Neuromodulation. - 2014. - Vol.17, N 3. - P.213-217. 10. Ekmekcioglu C. Melatonin receptors in humans: biological role and clinical relevance / C. Ekmekcioglu // Biomed. Pharmacother. - 2006. - Vol.60, N3. - P.97-108. 11. Igelstrom K. M. Enhanced c-Fos expression in superior colliculus, paraventricular thalamus and septum during learning of cue-reward association // Igelstrom K.M., Herbison A.E., Hyland B.I. // Neuroscience. - 2010. - Vol. 168, N 3. - P.706-714. 12. Miklos Z. Stress-induced dendritic internalization and nuclear translocation of the neurokinin-3 (NK3) receptor in vasopressinergic profiles of the rat paraventricular nucleus of the hypothalamus / Z. Miklos, F. Flynn, A. Lessard // Brain Res. - 2014. - Vol. 1590. - P. 31-44. 13. Role of melatonin in metabolic regulation / Korkmaz A., Topal T., Tan D.X., Reiter R.J. // Rev. Endocr. Metab. Disord. - 2009. - Vol. 10, N4. - P. 261-270. 14. Social and environmental contexts modulate sleep deprivation-induced c-Fos activation in rats / Deurveilher S., Ryan N., Burns J., Semba K. // Behav. Brain Res. - 2013 - Vol. 256. - P. 238-249.

### ДИНАМІКА АКТИВНОСТІ ГЕНА C-FOS У ПАРАВЕНТРИКУЛЯРНИХ ЯДРАХ ГІПОТАЛАМУСА ЩУРІВ ЗА СВІТЛОВОГО СТРЕСУ

*О. В. Тимофій, Р. Є. Булик*

**Резюме.** З'ясовано вплив стресу (світлової деривації та стимуляції) на стан гена ранньої функціональної активності c-fos у суб'ядрах паравентрикулярного ядра (ПВЯ) гіпоталамуса щурів у різні проміжки доби (вдень і вночі). Експресія продукту цього гена - білка c-Fos - у тварин, котрі утримувалися в нормальних умовах чергування освітлення та темряви, демонструвала досить чіткий циркадіанний характер. Водночас зміна тривалості циклу світло-темрява призводить до вираженого десинхронозу.

**Ключові слова:** ген c-fos, імуноспецифічний білок c-Fos, паравентрикулярне ядро гіпоталамуса, постійне освітлення, світлова депривація.

### ДИНАМИКА АКТИВНОСТИ ГЕНА C-FOS В ПАРАВЕНТРИКУЛЯРНЫХ ЯДРАХ ГИПОТАЛАМУСА КРЫС ПРИ СВЕТОВОМ СТРЕССЕ

*О. В. Тимофей, Р. Е. Булик*

**Резюме.** Исследовано влияние стресса (световой депри-

вазии и стимуляции) на состояние гена ранней функциональной активности c-fos в нейронах субъдрах паравентрикулярного ядра (ПВЯ) гипоталамуса крыс в различные промежутки суток (днем и ночью). Экспрессия продукта этого гена - белка c-Fos - у животных, которых содержали в нормальных условиях чередования освещения и темноты демонстрировала довольно четкий циркадианный характер. В то же время, изменение длительности цикла свет-темнота приводит к выраженному десинхронозу.

**Ключевые слова:** ген c-fos, иммуноспецифический белок c-Fos, паравентрикулярное ядро гипоталамуса, постоянное освещение, световая депривация.

**Высшее государственное учебное заведение Украины  
"Буковинский государственный медицинский  
университет", г. Черновцы**

*Clin. and experim. pathol.*- 2015.- Vol.14, №2 (52).-P.207-211.

*Надійшла до редакції 15.05.2015*

*Рецензент – проф. С.С. Ткачук*

*© О.В.Тумоф, Р.Уе.Вулык, 2015*

УДК 616.831. - 018 - 053

О.В. Ткачук,

С.С. Ткачук,

В.Ф. Мислицький,

О.М. Леньков

Вищий державний навчальний заклад  
України "Буковинський державний  
медичний університет", м. Чернівці

## ПОКАЗНИКИ ПРОТЕО- ТА ФІБРИНОЛІТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ В КОРІ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЩУРІВ ПРИ ПОЄДНАНІЙ ДІЇ СТРЕПТОЗОТОЦИН- ІНДУКОВАНОГО ДІАБЕТУ ТА ДВОБІЧНОЇ КАРОТИДНОЇ ІШЕМІЇ-РЕПЕРФУЗІЇ

**Ключові слова:** цукровий діабет,  
ішемія-реперфузія мозку, протеоліз,  
фібриноліз, кора.

**Резюме.** Досліджено вплив каротидної ішемії-реперфузії на показники протео- та фібринолітичної активності в корі лобової та потиличної часток головного мозку щурів зі стрептозотоцин-індукованим цукровим діабетом. Встановлено, що в обох досліджених частках кори цукровий діабет суттєво модифікує вплив ішемії-реперфузії головного мозку на протео- та фібринолітичну активність.

### Вступ

Особливості перебігу інсульту визначаються доінсультним (фоновим) станом мозкового метаболізму, його енергетичними потребами та статусом і реактивністю нейроімуноендокринної системи організму. Серед фонових захворювань, на тлі яких розвивається ішемія головного мозку, цукровий діабет (ЦД) є одним із найбільш поширених [1, 2]. ЦД підвищує ризик розвитку ішемічних уражень головного мозку в декілька разів. Особливого значення набувають такі ускладнення ЦД, як гіпоглікемічні, кетоацидотичні та гіпоглікемічні коми [3, 4], що призводять до розвитку неповної глобальної ішемії головного мозку з подальшою реперфузією, яка додатково ускладнює порушення енергетики нейронів та глії.

У комплексі місцевих реакцій, які виникають при ішемії-реперфузії, важливу роль відіграють зміни в системах тканинного протеолізу і фібринолізу, котрі є маркерами відповіді тканини на стрес [5, 6]. Взаємодія цих двох систем багато в чому визначає патогенез ішемічно-реперфузійних змін, ступінь пошкодження клітин, а також адаптацію і виживання ураженої тканини головного мозку [6, 7]. Показано, що активація деяких протеолітичних ферментів може брати участь в ініціації каскаду екситотоксичності [8, 9], порушувати проникність гематоенцефалічного бар'єру, особливо під час реперфузії [10]. З іншого боку, відомими є порушення активності даних систем у хворих на ЦД [11, 12]. Таким чином, зміни активності протео- та фібринолітичної систем притаманні як для ішемічно-реперфузійних пошкоджень головного мозку, так і для ЦД, однак ми не зустріли в опрацьованих літературних джерелах даних стосовно стану тканинної протео- та фібринолітичної активності в корі різних часток голо-

ного мозку при поєднаній дії ЦД та ішемічно-реперфузійного пошкодження мозку, що зумовлює актуальність такого наукового пошуку.

### Мета дослідження

Вивчити ефекти двобічної каротидної ішемії-реперфузії на показники тканинної протео- та фібринолітичної активності в корі лобової та потиличної часток щурів зі стрептозотоциновим цукровим діабетом.

### Матеріал і методи досліджень

Дослідження проведено на самцях щурів, яким у віці два місяці однократно внутрішньочеревно вводили стрептозотоцин (Sigma, США, 60 мг на 1 кг маси тіла) [13]. Рівень глікемії визначали глюкозооксидазним методом. Тривалість ЦД становила три місяці. По закінченні даного терміну в частини щурів під каліпсоловим наркозом (75 мг/кг маси тіла) моделювали неповну глобальну ішемію мозку шляхом двобічного кліпсування загальних сонних артерій протягом 20 хв [14]. Реперфузійний період становив 60 хв. Евтаназію тварин здійснювали декапітацією під наркозом. Усі втручання та забій тварин проводилися паралельно в дослідних та контрольних групах.

Показники тканинної протеолітичної активності (лізис низько-, високомолекулярних білків та колагену) і фібринолітичної активності (сумарна - СФА, неферментативна - НФА та ферментативна ФФА)) визначали в гомогенатах кори лобової та потиличної часток реактивами Simko Ltd, Україна [14]. Структури забирали, звіряючись з атласом стереотаксичних координат [15].

Отримані результати опрацьовано математично за допомогою пакета прикладних програм "Statistica" ("Statsoft", США). Згідно теста Шапіро-

Уілка групи порівняння мали нормальний розподіл. Статистичну значимість відмінностей оцінювали за t-критерієм Стьюдента, достовірними вважали зміни при  $P \leq 0,05$ .

Усі дослідження та евтаназію тварин проводили з дотриманням міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1985), ухвали Першого національного конгресу з біоетики (Київ, 2000).

#### Обговорення результатів дослідження

У корі лобової та потиличної часток тварин без діабету після ішемії-реперфузії головного мозку зріс лізис високомолекулярних білків та колагену в 1,2 і 1,1 раза та в 1,4 і 1,2 раза відповідно (табл.1).

У щурів із ЦД у корі потиличної частки достовірно знизився (в 1,2 раза) лізис низькомолекулярних білків та зріс (в 1,3 раза) лізис колагену, а в корі лобової частки знизився в 1,2 раза лізис низькомолекулярних білків.

У тварин із ЦД, яким моделювали ішемію-реперфузію, порівняно з показниками за діабету в обох частках кори знизився лізис колагену в 1,6 раза.

Отже, цукровий діабет суттєво модифікував реакцію вказаних відділів кори на ішемію-реперфузію: на відміну від контрольних щурів, не страждав лізис високомолекулярних білків та протилежних змін - зниження- зазнав лізис колагену. Ймовірно, найбільш вразливими до ішемічно-реперфузійних впливів при діабеті в головному мозку є білки сполучної тканини.

Зміни показників тканинного фібринолізу за вказаних експериментальних умов показані в табл. 2.

За умов моделювання ішемії-реперфузії у щурів без діабету, порівняно з контролем, у корі лобової та потиличної часток зросли всі показники: СФА - в 1,44 та 1,50 раза, НФА - в 1,32 та 1,48 раза, ФФА - в 1,51 та 1,53 раза.

У щурів із тримісячним ЦД, порівняно з контролем, у корі лобової частки зросли: СФА - в 1,3 раза, ФФА - в 1,4 раза; у корі потиличної частки: СФА, НФА та ФФА в 1,46, 1,38, 1,53 раза відповідно. В обох частках кори тварин із тримісячним ЦД, яким виконано ішемію-реперфузію, порівняно з показниками за діабету достовірних змін вивчених показників не виявлено.

Таблиця 1

Показники тканинного протеолізу в лобовій та потиличній частках кори при поєднаній дії цукрового діабету та ішемії-реперфузії головного мозку ( $M \pm m$ ,  $n=11$ )

Група спостереження	Лізис низькомолекулярних білків (мкг азоальбуміну /г тканини за год)	Лізис високомолекулярних білків (мкг азоказеїну/г тканини за год)	Лізис колагену (мкг азоколу/г тканини за год)
кора лобової частки			
Контроль	115,22±3,1	81,7±2,5	5,10±0,13
Ішемія	113,3±2,3	98,9±2,8 $p_1 < 0,001$	5,70±0,15 $p_1 < 0,01$
Діабет	93,0±7,4 $p_1 < 0,05$	86,5±4,4	6,10±0,53
Діабет та ішемія-реперфузія	93,6±2,9	85,7±3,7	3,89±0,55 $p_2 < 0,01$
кора потиличної частки			
Контроль	110,3±2,2	75,6±2,2	4,41±0,13
Ішемія-реперфузія	113,7±4,9	102,8±2,9 $p_1 < 0,0001$	5,27±0,18 $p_1 < 0,001$
Діабет	88,9±5,61 $p_1 < 0,002$	84,7±5,54	5,84±0,49 $p_1 < 0,01$
Діабет та ішемія-реперфузія	94,7±5,2	86,9±4,5	4,20±0,31 $p_2 < 0,01$

Примітка: тут та в наступній таблиці – вірогідність змін порівняно з показниками:  $p_1$  - у контрольних тварин;  $p_2$  – у тварин із цукровим діабетом

Таблиця 2

Вплив ішемії-реперфузії на показники тканинного фібринолізу в корі лобової та потиличної часток самців-щурів за умов цукрового діабету ( $M \pm m$ ,  $n=11$ )

	Група спостереження	Сумарна фібринолітична активність (мкг азофібрину/г тканини за год)	Неферментативна фібринолітична активність (мкг азофібрину/г тканини за год)	Ферментативна фібринолітична активність (мкг азофібрину/г тканини за год)
Кора лобової частки	Контроль	36,8±1,0	19,4±0,5	17,4±0,8
	Ішемія-реперфузія	51,5±1,4 $p_1 < 0,001$	25,1±1,0 $p_1 < 0,001$	26,4±1,0 $p_1 < 0,001$
	Діабет	47,7±3,7 $p_1 < 0,05$	22,8±1,8	24,9±1,9 $p_1 < 0,01$
	Діабет та ішемія-реперфузія	48,5±1,7	25,3±1,2	23,2±0,6
Кора потиличної	Контроль	34,7±0,8	17,4±0,4	17,3±0,5
	Ішемія-реперфузія	52,1±0,7 $p_1 < 0,01$	25,7±0,7 $p_1 < 0,02$	26,4±0,6 $p_1 < 0,01$
	Діабет	50,7±0,9 $p_1 < 0,002$	24,1±0,8 $p_1 < 0,007$	26,5±1,4 $p_1 < 0,001$

**Висновки**

1. В обох досліджених частках кори цукровий діабет знижує лізис низькомолекулярних білків, у потиличній частці кори - підвищує лізис колагену.

2. У щурів із цукровим діабетом ішемія-реперфузія головного мозку знижує лізис азоколу в обох частках кори на противагу зростанню даного показника після подібного втручання в контрольних щурів.

3. Тримісячний цукровий діабет спричиняє зростання сумарної, неферментативної та ферментативної фібринолітичної активності в корі потиличної частки та сумарної і ферментативної - в корі лобової. Цукровий діабет усуває притаманне тваринам без даного страждання зростання всіх видів фібринолітичної активності після каротидної ішемії-реперфузії.

**Перспективи подальших досліджень**

Результати дослідження свідчать про доцільність вивчення ефектів ускладнення цукрового діабету ішемічно-реперфузійним пошкодженням головного мозку на показники прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу, порушення якого може лежати в основі виявлених змін.

**Література.** 1. Ji R. Ischemic stroke and transient ischemic attack in young adults: risk factors, diagnostic yield, neuroimaging, and thrombolysis / R.Ji, L.H.Schwamm, M.A.Pervez, A.B.Singhal // JAMA Neurol. - 2013. - Vol.70, №1. - P.51-57. 2. Lifestyle risk factors for ischemic stroke and transient ischemic attack in young adults in the Stroke in Young Fabry Patients study / V.von Sarnowski, J.Putaala, U.Grittner [et al.] // Stroke. - 2013. - Vol.44, №1. - P.119-125. 3. Simmons B.V. Transient ischemic attack: Part II. Risk factor modification and treatment / B.B.Simmons, A.B.Gadegbeku, B.Cirignano // Am. Fam. Physician. - 2012. - Vol.86, №6. - P.527-32. 4. Wilkinson L. Neurology / L.Wilkinson, G.Lennox // Malden - Oxford - Carlton: Blackwell Publishing, 2005. - 278 p. 5. Шимків О.Д. Деякі біохімічні кореляти впливу емоксипіну на відстрочені наслідки неповної глобальної ішемії мозку / О.Д.Шимків // Клін. та експерим. патол. - 2003. - Т.2, №2. - С.35-40. 6. Brain regional and cellular localization of gelatinase activity in rats that have undergone transient middle cerebral artery occlusion / D.Amantea, M.T.Corasaniti, N.B.Mercuri [et al.] // Neuroscience. - 2008. - Vol.152, №1-3. - P.8-17. 7. Kimura Y. Calpain-dependent proteolysis of NF2 protein: involvement in schwannomas and meningiomas / Y.Kimura, H.Saya, M.Nakao // Neuropathol. - 2000. - Vol.20, №3. - P. 153-160. 8. Lecker S.H. Protein Degradation by the Ubiquitin-Proteasome Pathway in Normal and Disease States / S.H.Lecker, A.L.Goldberg, W.E.Mitch // J.Am.Soc.Nephrol. - 2006. - №17. - P.1807-1819. 9. Tanaka K. The proteasome: overview of structure and functions / K.Tahaka // Proc.Jpn.Acad.Ser.B.Phys.Biol.Sci. - 2009. - Vol.85, №1. - P.12-36. 10. Immunohistochemistry of matrix metalloproteinases in reperfusion injury to rat brain: Activation of MMP-9 linked to stromelysin-1 and microglia in cell cultures / G.A.Rosenberg, L.A.Cunningham, E.Y. Estrada et al. // Elsev. Netherlands. - 2001. - № 1-2. - P. 104-112. 11. Hyperglycemia Stimulates Coagulation, Whereas Hyperinsulinemia Impairs Fibrinolysis in Healthy Humans / M.E. Stegenga, N.S. Crabben, M. Levi [et al.] // Diabetes. - 2006. - Vol.55, №6. - P. 1807-1812. 12. The association of plasma fibrinogen concentration with diabetic microvascular complications in young adults with early-onset of type 2 diabetes / D.S. Le, R. Miles, P.J. Savage [et al.] // Diabetes Res. Clin. Pract. - 2008. - Vol.82, №3. - P. 317-323. 13. Леньков О.М. Вплив двобічної каротидної ішемії-реперфузії на вміст продуктів окиснювальної модифікації білків у корі головного мозку і гіпокампі при експериментальному цукровому діабеті в самців-щурів / О.М.Леньков, С.С.Ткачук // Клінічна та експериментальна патологія. - 2009. - Т.VIII, № 3(29). - С.37-39. Скибо Г.Н. Ипользование различных экспериментальных моделей для изучения клеточных механизмов ишемического поражения мозга / Г.Н. Скибо // Патология. - 2004. - Т.1, №1. - С. 22-30. 14. Сучасні методи експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буквинської державної медичної академії / В.М.Магальяс, А.О.Міхеев, Ю.С.Роговий [та ін.] - Чернівці, 2001. - 42 с. 15. Sherwood N.M. A stereotaxis atlas of the developing rat brain /

fication and treatment / B.B.Simmons, A.B.Gadegbeku, B.Cirignano // Am. Fam. Physician. - 2012. - Vol.86, №6. - P.527-32. 4. Wilkinson L. Neurology / L.Wilkinson, G.Lennox // Malden - Oxford - Carlton: Blackwell Publishing, 2005. - 278 p. 5. Шимків О.Д. Деякі біохімічні кореляти впливу емоксипіну на відстрочені наслідки неповної глобальної ішемії мозку / О.Д.Шимків // Клін. та експерим. патол. - 2003. - Т.2, №2. - С.35-40. 6. Brain regional and cellular localization of gelatinase activity in rats that have undergone transient middle cerebral artery occlusion / D.Amantea, M.T.Corasaniti, N.B.Mercuri [et al.] // Neuroscience. - 2008. - Vol.152, №1-3. - P.8-17. 7. Kimura Y. Calpain-dependent proteolysis of NF2 protein: involvement in schwannomas and meningiomas / Y.Kimura, H.Saya, M.Nakao // Neuropathol. - 2000. - Vol.20, №3. - P. 153-160. 8. Lecker S.H. Protein Degradation by the Ubiquitin-Proteasome Pathway in Normal and Disease States / S.H.Lecker, A.L.Goldberg, W.E.Mitch // J.Am.Soc.Nephrol. - 2006. - №17. - P.1807-1819. 9. Tanaka K. The proteasome: overview of structure and functions / K.Tahaka // Proc.Jpn.Acad.Ser.B.Phys.Biol.Sci. - 2009. - Vol.85, №1. - P.12-36. 10. Immunohistochemistry of matrix metalloproteinases in reperfusion injury to rat brain: Activation of MMP-9 linked to stromelysin-1 and microglia in cell cultures / G.A.Rosenberg, L.A.Cunningham, E.Y. Estrada et al. // Elsev. Netherlands. - 2001. - № 1-2. - P. 104-112. 11. Hyperglycemia Stimulates Coagulation, Whereas Hyperinsulinemia Impairs Fibrinolysis in Healthy Humans / M.E. Stegenga, N.S. Crabben, M. Levi [et al.] // Diabetes. - 2006. - Vol.55, №6. - P. 1807-1812. 12. The association of plasma fibrinogen concentration with diabetic microvascular complications in young adults with early-onset of type 2 diabetes / D.S. Le, R. Miles, P.J. Savage [et al.] // Diabetes Res. Clin. Pract. - 2008. - Vol.82, №3. - P. 317-323. 13. Леньков О.М. Вплив двобічної каротидної ішемії-реперфузії на вміст продуктів окиснювальної модифікації білків у корі головного мозку і гіпокампі при експериментальному цукровому діабеті в самців-щурів / О.М.Леньков, С.С.Ткачук // Клінічна та експериментальна патологія. - 2009. - Т.VIII, № 3(29). - С.37-39. Скибо Г.Н. Ипользование различных экспериментальных моделей для изучения клеточных механизмов ишемического поражения мозга / Г.Н. Скибо // Патология. - 2004. - Т.1, №1. - С. 22-30. 14. Сучасні методи експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буквинської державної медичної академії / В.М.Магальяс, А.О.Міхеев, Ю.С.Роговий [та ін.] - Чернівці, 2001. - 42 с. 15. Sherwood N.M. A stereotaxis atlas of the developing rat brain /

N.M.Sherwood, P.S.Timiras - Berkely -Los Angeles - London:  
University of California Press, 1970. - 208 p.

**ПОКАЗАТЕЛИ ПРОТЕОЛИТИЧЕСКОЙ И  
ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРИ  
СОЧЕТАННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ  
СТРЕПТОЗОТОЦИН-ИНДУЦИРОВАННОГО  
САХАРНОГО ДИАБЕТА И ДВУСТОРОННЕЙ  
КАРОТИДНОЙ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ**

*А.В.Ткачук, С.С.Ткачук, В.Ф.Мыслицкий, А.М.Леньков*

**Резюме.** Исследовано влияние каротидной ишемии-реперфузии на показатели протео- и фибринолитической активности в коре лобной и затылочной долей головного мозга крыс со стрептозоточин-индуцированным сахарным диабетом. Показано, что в обоих исследованных долях коры сахарный диабет существенно модифицирует влияние ишемии-реперфузии головного мозга на протео- и фибринолитическую активность.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, каротидная ишемия-реперфузия, протеолиз, фибринолиз, кора.

**PROTEOLITIC AND FIBRINOLITIC ACTIVITY  
INDICES IN RATS BRAIN CORTEX UNDER  
COMBINED INFLUENCE OF STREPTOZOTOCIN-  
INDUCED DIABETES AND BILATERAL CAROTID  
ISCHEMIA-REPERFUSION**

*O.V. Tkachuk, S. S. Tkachuk, V.F.Myslickij, A.M.Lenkov*

**Abstract.** The influence of the carotid ischemia-reperfusion on the indices of proteolytic and fibrinolytic activity in occipital and frontal cortex of rats brain with streptozotocin-induced diabetes has been studied. It has been shown that diabetes mellitus significantly modify the influence of the brain ischemia-reperfusion upon fibrino- and proteolytic activity in both parts of cortex under research.

**Key words:** diabetes mellitus, carotid ischemia-reperfusion, proteolysis, fibrinolysis, cortex.

**Higher State Educational Establishment of Ukraine  
"Bukovinian State Medical University", Chernivtsi**

*Clin. and experim. pathol.- 2015.- Vol.14, №2 (52).-P.212-215.*

*Надійшла до редакції 01.04.2015*

*Рецензент – проф. І.І. Заморський*

*© О.В.Ткачук, С.С.Ткачук, В.Ф.Мыслицкий, А.М.Леньков,  
2015*



УДК 616.831-005.4:616.379-008.64]:577.1-019

С.С. Ткачук,

О.В. Ткачук,

О.М. Леньков,

В.Ф. Мислицький

Вищий державний навчальний заклад  
України "Буковинський державний  
медичний університет", м. Чернівці

**Ключові слова:** каротидна ішемія-реперфузія, цукровий діабет, гіпокамп, пероксидне окиснення ліпідів, окиснювальна модифікація

## ВПЛИВ ДВОБІЧНОЇ КАРОТИДНОЇ ІШЕМІЇ-РЕПЕРФУЗІЇ НА ПОКАЗНИКИ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ ТА СТАН АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ В ПОЛЯХ ГІПОКАМПА ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ В САМЦІВ-ЩУРІВ

**Резюме.** Досліджено вплив двобічної каротидної ішемії-реперфузії на вміст продуктів ліпопероксидації, окиснювальної модифікації білків, активність антиоксидантних ферментів у полях гіпокампа при стрептозотоцин-індукованому цукровому діабеті в самців-щурів. Встановлено, що в гіпокампі самців-щурів із цукровим діабетом каротидна ішемія-реперфузія спричинює виснаження процесів ліпопероксидації та активності антиоксидантних ферментів і знижує інтенсивність окиснювальної модифікації білків.

### Вступ

Посилення вільнорадикальних реакцій, зокрема зростання інтенсивності ліпопероксидації (ПОЛ) та окиснювальної модифікації білків (ОМБ), є важливою ланкою патогенезу як ішемічно-реперфузійних ушкоджень мозку, так і цукрового діабету (ЦД) [1, 2]. Особливо небезпечними ці процеси стають, якщо вони відбуваються на тлі порушення антиоксидантного захисту [3, 4]. Оскільки в патогенезі ЦД та ішемії-реперфузії закладено спільні механізми пошкодження тканини, тому виправданим є дослідження поєданого впливу цих станів на вміст продуктів ПОЛ, ОМБ та активність антиоксидантних ферментів, оскільки у хворих на ЦД гострі розлади церебрального кровообігу зустрічаються в декілька разів частіше, ніж без цього фонового захворювання, а смертність при інсультах на тлі діабету в декілька разів вища [5-7].

### Мета дослідження

Дослідити ранні ефекти неповної глобальної ішемії-реперфузії головного мозку в окремих полях гіпокампа щурів самців-щурів із експериментальним цукровим діабетом за інтенсивністю процесів ліпопероксидації, окиснювальної модифікації білків та активністю ферментів антиоксидантного захисту.

### Матеріал і методи

У дослідженні використані 44 самці білих нелінійних щурів чотирьох груп: контрольні тварини, щури, яким виконано двобічну каротидну ішемію-реперфузію (ДКІР), щури з ЦД і щури з ЦД, яким виконано ДКІР.

Для моделювання ЦД одноразово внутрішньочеревно вводили стрептозотоцин (Sigma, Aldrich) у дозі 60 мг/кг самцям щурів віком 2 місяці [8]. Тривалість діабету - три місяці. Для виконання ДКІР під внутрішньочеревним наркозом (каліпсол, 75 мг/кг) переднім середнім шийним доступом виділяли обидві загальні сонні артерії, на які накладали кліпси. Через 20 хвилин кліпси знімали для реперфузії упродовж 1 години [9]. Забій тварин здійснювали декапітацією під каліпсоловим наркозом. Головний мозок одразу фіксували в рідкому азоті. Далі, користуючись атласом стереотаксичних координат [10], забирали для поля СА1, СА2 і СА3 гіпокампа. У гомогенатах указаних структур визначали вміст дієнових кон'югатів (ДК), малонового альдегіду (МА), альдегідо- та кетоніохідних ОМБ нейтрального і основного характеру, активність супероксиддисмутази (СЛД), глутатіонпероксидази (ГПО), каталази (КТ) [11]. Нормальність розподілу отриманих даних перевіряли за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Вірогідність різниці між середньоарифметичними вибірок оцінювали за t-критерієм Стьюдента. Критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез приймали рівним 0,05. Усі дослідження проводилися з дотриманням Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, яких використовують в експериментах та інших наукових цілях, від 18.03.1986 р.

### Обговорення результатів дослідження

У полі СА1 тварин, яким виконана ДКІР, порівняно з контролем рівень МА зріс в 1,1 раза, активність СОД зменшилась у 2,3 раза (табл. 1). У полях СА2 та СА3 відбулося достовірне збіль-

Таблиця 1

**Вплив ішемії-реперфузії на вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів та активність антиоксидантних ферментів у полях гіпокампа самців-щурів за умов цукрового діабету ( $M \pm m$ ,  $n=11$ )**

	Група спостереження	ДК (нмоль/мг білка)	МА (нмоль/мг білка)	СОД (од/хв мг білка)	КТ (мкмоль/мг білка)	ГПО (нмольG-SH хв мг білка)
Поле СА1	Контроль	2,79±0,08	0,610±0,011	41,2±1,2	2,69±0,64	0,659±0,170
	Ішемія-реперфузія	2,72±0,11	0,666±0,020*	17,9±0,6*	2,91±0,07	0,887±0,100
	Діабет	1,40±0,10*	0,436±0,027*	5,44±0,35*	3,45±0,35	0,426±0,042
	Діабет та ішемія-реперфузія	1,85±0,20^	0,447±0,053^	7,52±1,14^	1,91±0,19^"	0,393±0,051^
Поле СА2	Контроль	2,53±0,09	0,576±0,012	37,3±1,1	2,31±0,05	0,633±0,159
	Ішемія-реперфузія	2,53±0,10	0,641±0,020*	17,5±0,4*	3,14±0,16*	0,904±0,088
	Діабет	1,35±0,10*	0,411±0,028*	6,43±0,36*	3,04±0,27*	0,404±0,036
	Діабет та ішемія-реперфузія	1,93±0,28	0,417±0,060^	5,84±0,81^	1,52±0,18^"	0,366±0,048^
Поле СА3	Контроль	2,76±0,07	0,615±0,015	38,4±0,6	2,85±0,08	0,648±0,165
	Ішемія-реперфузія	2,94±0,08	0,693±0,014*	17,9±0,7*	3,60±0,09*	0,867±0,083
	Діабет	1,24±0,08*	0,403±0,014*	6,63±0,54*	3,13±0,31	0,385±0,016
	Діабет та ішемія-реперфузія	1,90±0,12^"	0,459±0,030^	5,37±0,44^	2,00±0,25^"	0,317±0,023^"

Примітки: вірогідність різниці порівняно з: \* – контролем, ^ – ішемією-реперфузією, " – діабетом

шення вмісту МА та активності КТ, зменшення активності СОД в 1,1, 2,1 та 1,4 раза та в 1,1, 2,2 та 1,3 раза відповідно. Загалом, реакція значених структур на ішемію-реперфузію з переважанням змін у системі антиоксидантних ферментів є подібною до описаної іншими авторами [9, 12].

У тварин із ЦД порівняно з контролем у полі СА1 зменшився вміст ДК, МА та активність СОД у 2 рази, 1,4 та 7,6 рази відповідно. Подібних змін зазнали ці показники в полі СА2 - зниження в 1,9, 1,4 та 5,8 рази відповідно, але в цій ділянці також зросла в 1,3 раза активність КТ. Зміни показників у полі СА3 подібні до таких у полі СА1: рівень ДК знизився у 2,2 раза, МА - в 1,5 раза, СОД - у 5,8 раза. Таким чином, за умов ЦД порівняно з контролем відбувається деяке зниження показників ДК і МА, виражене пригнічення активності СОД, а також незначне зростання активності КТ (за винятком поля СА1), що свідчить про зниження рівня функціонування прооксидантно-антиоксидантної системи. У тварин із ЦД, яким виконано ДКІР, порівняно з показниками за ЦД виявлено наступні зміни: у полях гіпокампа

СА1 та СА2 достовірно змінився лише показник КТ - він знизився в 1,8 раза та 2 рази відповідно; в полі СА3 вміст ДК збільшився в 1,5 раза, активність КТ зменшилася в 1,6 раза, ГПО - в 1,2 раза. Отже, при такому порівнянні стає помітним зниження активності КТ в усіх структурах та ГПО - в полі СА3. У сукупності ці дані свідчать про перебування прооксидантно-антиоксидантної системи на нижчому функціональному рівні. Це дістає подальше підтвердження у тому, що при порівнянні змін у групах тварин, яким виконані ДКІР на тлі ЦД та ДКІР без ЦД, показники ліпопероксидації та антиоксидантного захисту першої в усіх досліджуваних структурах є вірогідно нижчими. Таким чином, на відміну від впливу ДКІР без ЦД, за умов ДКІР на тлі ЦД показники ліпопероксидації практично не змінюються, але знижується активність КТ і ГПО, що свідчить про виснаження всіх компонентів ПОЛ та антиоксидантних ферментів.

Результати вивчення наслідків ДКІР у контрольних щурів та тварин із ЦД на показники ОМБ представлені в табл. 2.

Як видно, достовірних змін умісту продуктів

Таблиця 2

Вплив ішемії-реперфузії на вміст продуктів окиснювальної модифікації білків у полях гіпокампа самців-щурів за умов цукрового діабету ( $M \pm m$ ,  $n=11$ )

Поле гіпокампа	Група спостереження	Уміст альдегідо- та кетоніохідних ОМБ нейтрального характеру (о.о.г./г білка, 370 нм)	Уміст альдегідо- та кетоніохідних ОМБ основного характеру (о.о.г./г білка, 430 нм)
Поле СА1	Контроль	9,30±0,28	4,45±0,10
	Ішемія-реперфузія	10,27±0,40	4,67±0,10
	Діабет	7,70±0,71*	3,34±0,34*
	Діабет та ішемія-реперфузія	8,10±0,31^	3,74±0,17^
Поле СА2	Контроль	9,02±0,24	4,39±0,12
	Ішемія-реперфузія	9,70±0,23	4,45±0,12
	Діабет	7,69±0,68	3,32±0,35*
	Діабет та ішемія-реперфузія	8,16±0,33^	3,89±0,16^
Поле СА3	Контроль	9,16±0,28	4,34±0,11
	Ішемія-реперфузія	9,33±0,32	4,04±0,14
	Діабет	7,54±0,68*	3,30±0,32*
	Діабет та ішемія-реперфузія	8,60±0,33	4,15±0,16

Примітки: вірогідність різниці порівняно з: \* – контролем, ^ – ішемією-реперфузією

ОМБ в полях гіпокампа після ДКІР не відбулося. У тварин із тримісячним ЦД порівняно з контролем у полі СА1 гіпокампа знизився рівень продуктів ОМБ нейтрального характеру в 1,2 раза, а продуктів основного характеру - в полях СА1, СА2 та СА3 - в 1,3 раза.

У групі тварин із тримісячним ЦД, яким виконано ДКІР, порівняно з показниками за діабету, достовірних змін показників ОМБ не виявлено.

### Висновки

1. За умов тримісячного цукрового діабету в різних полях гіпокампа відбувається деяке зниження вмісту продуктів ліпопероксидації, помірне зростання активності каталази та виражене пригнічення активності супероксиддисмутизи, а також зниження вмісту продуктів окиснювальної модифікації білків нейтрального характеру в полях гіпокампа СА1 та СА2 й основного характеру - в полях СА1, СА2 та СА3.

2. Двобічна каротидна ішемія з одногодинною реперфузією на тлі тримісячного цукрового діабету пригнічує активність усіх антиоксидантних ферментів без змін у системі перекисного окиснення ліпідів, що свідчить про виснаження цих процесів і перехід прооксидантно-антиоксидантної системи на нижчий функціональний рівень.

### Перспективи подальших досліджень

Результати свідчать про перспективність вивчення патохімічних механізмів ішемічно-реперфузійних пошкоджень структур мозку на тлі цук-

рового діабету в динаміці спостереження.

**Література.** 1. Гусев Е.И. Ишемия головного мозга / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова. - М.: Медицина, 2001. - 328 с. 2. The role of oxidative stress and antioxidants in diabetic complications / F.A. Matough, S.B. Budin, Z.A. Hamid [et al.] / Sultan Qaboos Univ. Med. J. - 2012. - Vol. 12, №1. - P.5-18. 3. The antioxidant paradox in diabetes mellitus / M. Sheikh-Ali, J.M. Chahade, A.D. Mooradian // Am. J. Ther. - 2011. - Vol. 18, №3. - P.266-278. 4. Diabetes and antioxidants: myth or reality? / M.A. Haidara, H.Z. Yassin, Z. Zakula [et al.] // Curr. Vasc. Pharmacol. - 2010. - Vol. 8, №5. - P. 661-72. 5. Eriksson M. The disparity in long-term survival after a first stroke in patients with and without diabetes persists: the Northern Sweden MONICA study / M. Eriksson, B. Carlberg, M. Eliasson // Cerebrovasc. Dis. - 2012. - Vol. 34, №2. - P.153-160. 6. Inagaki K. Internal medicine and neurological diseases: progress in diagnosis and treatment. Topics: II neurological diseases related to diabetes mellitus; 2. Cerebral infarction, coma, hypoglycemia / K. Inagaki, M. Nagao, S. Oikawa // Nihon Naika Gakkai Zasshi. - 2012. - Vol. 101, №8. - P. 2180-2187. 7. Ischemic stroke and transient ischemic attack in young adults: risk factors, diagnostic yield, neuroimaging, and thrombolysis / R. Ji, L.H. Schwamm, M.A. Pervez, A.B. Singhal // JAMA Neurol. - 2013. - Vol. 70, №1. - P.51-57. 8. Ткачук О. В. Ранні зміни обмеженої тканинної протеолітичної активності в структурах мозку щурів при поєднаній дії стрептозотоніндукованого діабету та неповної глобальної ішемії головного мозку / О.В. Ткачук // Клін. та експерим. патол. - 2009. - Т. VIII, № 2 (28). - С. 72-75. 9. Скибо Г.Г. Залежність ступеню пошкодження нейронів гіпокампу від тривалості ішемії мозку та постішемічного періоду / Г.Г. Скибо, Т.М. Коваленко, І.О. Осадченко, О.В. Гірник // Запорозький мед. журн. - 2002. - Т. 13, № 3. - С. 21-22. 10. Sherwood N.M. A stereotaxic atlas of the developing rat brain / N.M. Sherwood, P.S. Timiras // Berkely - Los Angeles - London: University of California Press, 1970. - 208 p. 11. Сучасні методи експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії / [В.М. Магалаєс, А.О. Міхєєв, Ю.С. Роговий та ін.]. - Чернівці, 2001. - 42 с. 12. Шимків О.Д. Структурні та вікові особливості вільнорадикального окиснення й антиоксидантного захисту в щурів з відстроченими наслідками неповної глобальної ішемії мозку / О.Д. Шимків, С.С. Ткачук // Наук. вісник Ужгородського університету. Серія медицина. - 2003. - Вип. 21. - С. 48-52.