



ІМУНОЛОГІЯ ТА АЛЕРГОЛОГІЯ

НАУКА І ПРАКТИКА

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Виходить 4 рази на рік

4'2018

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Медичні науки:

Бережна Н.М.
Бутенко Г.М. (науковий консультант)
Вазіанов С.А.
Гольцев А.М.
Драннік Г.М. (головний редактор)
Дріянська В.Є.
Кайдашев І.П.
Курченко А.І. (заступник головного редактора)
Літус В.І.
Лісяний М.І.
Мельніков О.Ф.
Пшенична І.В. (літературний редактор)
Чернишова Л.І.
Чернишов В.П.
Широбоков В.П.

Біологічні науки:

Базаліцька С.В.
Король Л.В.
Бичкова Н.Г.
Мінченко Ж.Д.
Нікуліна Г.Г.
Руденко А.В.
Сківка Л.М.
Співак М.Я.

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Бажора Ю.І. (Одеса), Борис О.М. (Київ), Вітовська О.П. (Київ),
Господарський І.Я. (Тернопіль), Гриневич Ю.А. (Київ),
Дитятківська Є.М. (Дніпро), Драннік Г.Г., Університет МакМастер
(Канада), Заболотний Д.І. (Київ), Зайков С.В. (Київ),
Лоскутова І.В. (Рубіжне), Чернюк Н.В. (Івано-Франківськ),
Нікольський І.С. (Київ), Охотнікова О.М. (Київ),
Коваль Г.Д. (Чернівці), Недельська С.М. (Запоріжжя),
Фещенко Ю.І. (Київ), Чоп'як В.В. (Львів), Чумак А.А. (Київ)

ЗАСНОВНИКИ

ДУ «Інститут Урології НАМН України»
Українське товариство фахівців з імунології,
алергології та імуноореабілітації

Свідоцтво про державну реєстрацію
КВ № 15721-4193Р від 08.10.2009 р.

Включено до переліку наукових фахових видань
України, Додаток 8 до наказу Міністерства освіти
і науки України 13.03.2017 № 374.

АДРЕСА РЕДАКЦІЇ

04053, м. Київ, вул. В. Винниченка, 9А
«ДУ Інститут Урології НАМН України»

Матеріали друкуються мовою оригіналу (українською, російською або англійською).

За зміст рекламної інформації відповідальність несе рекламодавець.

Матеріали конференції публікуються в авторській редакції. Відповідальність за науковий рівень поданих робіт та достовірність отриманих результатів несуть автори.

Редакційна колегія не завжди поділяє точку зору авторів публікацій.

Передрук публікацій здійснювати тільки за згодою редакції.

Рекомендовано до друку Вченою Радою ДУ «Інститут Урології НАМН України»,
протокол №8 від 18.12.2018

Наклад 500 прим.

Здано в набір 20.12.2018. Підписано до друку 29.12.2018.

Формат паперу 64x84 1/8. Гарнітура PragmaticaC. Ум. друк. арк. 12,09. Замовлення № 291218

Зверстано і надруковано в ТОВ «Видавництво «Юстон»

01034, м. Київ, вул. О. Гончара, 36-а т: (044) 360-22-66, www.yuston.com.ua

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до державного реєстру видавців, виготовлювачів і розповсюджувачів
видавничої продукції серія дк № 497 від 09.09.2015 р.



IMMUNOLOGY AND ALLERGOLOGY

SCIENCE AND PRACTICE

PRACTICAL, SCIENTIFIC JOURNAL

Published 4 times a year

4'2018

EDITORIAL COLLEGE

Medical sciences:

Berezhna N.M.
Butenko G.M. (scientific consultant)
Vozianov S.A.
Golcev A.M.
Drannik G.M. (Editor in Chief)
Dyrianskaya V.Ye.
Kajdashev I.P.
Kurchenko A.I. (Deputy editor)
Lisyani M.I.
Litus V.I.
Melnikov O.F.
Pshenychna I.V. (Literary editor)
Chernyshova L.I.
Chernyshov V.P.
Shirobokov V.P.

Biological science:

Basalitska S.V.
Korol L.V.
Bychkova N.G.
Minchenko Zh.D.
Nikulin G.G.
Rudenko A.V.
Skivka L.M.
Spivak M.Ya.

EDITORIAL COUNCIL

Bazhora Yu.I. (Odessa), Boris O.M. (Kiev), Vitovskaya O. P. (Kiev),
Gospodarsky I. Ya. (Ternopil), Grinevich Yu.A. (Kyiv),
Dyatatkivs'ka Ye.M. (Dnipro), Drannik A. G., McMaster
University (Canada), Zabolotniy D.I. (Kiev), Zaikov S.V. (Kyiv),
Loskutova I.V. (Rubizhne), Chernuk N.V. (Ivano-Frankivsk),
Nikolsky I.S. (Kiev), Okhotnikova O.M. (Kyiv), Koval G.D.
(Chernivtsi), Nedelskaya S.M. (Zaporizhia), Feshchenko Yu.I.
(Kiev), Chopyak V.V. (Lviv), Chumak A.A. (Kiev)

FOUNDERS

State Center "Institute of Urology AMS of Ukraine"

Ukrainian society of immunology, allergology and
immunorehabilitation specialists

State Registration Certificate KB № 15721-4193P dated
08.10.2009.

Included in the list of scientific professional editions of
Ukraine, Annex 8, to the order of the Ministry of Education
and Science of Ukraine dated March 13, 2017, No. 374.

EDITORIAL ADDRESS

04053, Kyiv, V. Vynnychenko str, 9a
Institute of Urology AMS of Ukraine

Printed materials in the original language (Ukrainian, Russian or English).

The content of advertising responsibility of the advertiser.

Conference proceedings are published in author's edition. Responsibility for the scientific level of the submitted works and the reliability of the results are the authors.

Editorial board does not always shared the view of the authors of publications.

Reprint articles carried out only with the consent of the publisher.

Recommended for publication by the Academic Council of State Center "Institute of Urology AMS of Ukraine",
Protocol № 8 dated 18.12.2018

Edition 500 copies

Made up and printed "Publishing house "Uston" Ltd.

01034, Kiev, Gonchara str, 36a; Tel.: (044) 360 2266, e-mail: director.yuston@ukr.net, www.yuston.com.ua

Certificate of making a publishing house subject to publication in the state register of publishers, manufacturers and distributors
of publishing products series dq. No. 497 dated 09.09.2015.

— ЗМІСТ —

ОСОБЛИВОСТІ ЕКСПРЕСІЇ FcγIII-РЕЦЕПТОРА НА ЛІМФОЦИТАХ ТА НЕЙТРОФІЛАХ КРОВІ ХВОРИХ НА ПУХЛИНИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ М.І. Лісяний, І.О. Гнедкова, В.Д. Разуменко, О.М. Лісяний, Л.М. Бельська	4
РОЛЬ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ГЕМОПОЕТИЧНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН В ЛІКУВАННІ ГОСТРОЇ ПРОМЕНЕВОЇ ХВОРОБИ Хоменко В.І.	9
ВПЛИВ ЛАКТОБАКТЕРІЙ НА ЕНДОМЕТРІОЗНІ ВОГНИЩА В ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ МОДЕЛІ ЕНДОМЕТРІОЗУ Г.Д. Коваль, Н.В. Бойко, В.М. Кирик, Т.М. Луценко, А.М. Устименко, П.П. Клименко, Х. М. Щубелка.	16
ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА НА ЕТАПАХ РАЗВИТИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДИФФУЗНОГО КАРДИОСКЛЕРОЗА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОРГАНИЗМА К ГИПОКСИИ Сатурская А.С., Усинский Р.С., Сатурская У.В., Левчук Р.Д.	24
РЕЗУЛЬТАТИ ВИКОРИСТАННЯ АДЕМЕТІОНІНУ І ЙОГО ВІДДАЛЕНІ ЕФЕКТИ НА ПОКАЗНИКИ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ІМУННИХ КЛІТИН У СПОРТСМЕНІВ ВИСОКОЇ ПРОФЕСІЙНОЇ МАЙСТЕРНОСТІ І У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С Грушко В.В.	33
ІМУНОЛОГІЧНІ ТА НУТРИЦІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ КАРДІОЛОГІЇ: ФОКУС НА ТРАНСФЕР ФАКТОР КАРДІО В.О. Мойсеєнко	38
АВТОРАМ ЖУРНАЛЬНИХ ПУБЛІКАЦІЙ	46

ОСОБЛИВОСТІ ЕКСПРЕСІЇ Fc γ III-РЕЦЕПТОРА НА ЛІМФОЦИТАХ ТА НЕЙТРОФІЛАХ КРОВІ ХВОРИХ НА ПУХЛИНИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ*М.І. ЛІСЯНИЙ, І.О. ГНЕДКОВА, В.Д. РАЗУМЕНКО, О.М. ЛІСЯНИЙ, Л.М. БЕЛЬСЬКА*

ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», Київ

ВСТУП. Визначали кількість лімфоцитів та нейтрофілів, що експресують Fc γ III-рецептор (CD-16+ клітин) у периферичній крові хворих із злоякісними та доброякісними пухлинами головного мозку - 11 хворих із злоякісними гліомами 3-го, 4-го ступеня та 10 пацієнтів 1-2-го ступеня анаплазії. Контрольну групу склали 29 неонкологічних хворих з хронічними захворюваннями нервової системи. Число Fc RIII+ клітин визначали за допомогою моноклональних антитіл CD-16 Fitc фірми Becton Coulter на проточному цитофлюориметрі Becton Coulter 500 (США). Цей показник залежав від ступеня злоякісності пухлин головного мозку та типу імунних клітин. При злоякісних пухлинах до 40 % нейтрофілів експресували Fc γ III-рецептор, тоді як серед лімфоцитів таких клітин було лише 23 %, при доброякісних кількість клітин крові, які мали Fc III-рецептор, була менша – нейтрофіли мали 14,5%, а лімфоцити - 12,8%. У групі порівняння було відповідно 23,3% та 13,9% позитивних Fc RIII+ клітин. Експресія Fc III-рецептора (CD-16+ молекули), який бере участь в антитілозалежній протипухлинній цитотоксичності, порізнному експресується на лімфоцитах та нейтрофілах крові при доброякісних та злоякісних пухлинах мозку. Встановлено значне збільшення кількості Fc III+ нейтрофілів при злоякісних пухлинах порівняно з доброякісними, що може бути пов'язано з Н-2 нейтрофілами, які мають пухлиностимулюючу активність.

Ключові слова: лімфоцити, натуральні кілери, нейтрофіли, злоякісні та доброякісні пухлини головного мозку.

На натуральних кілерах (НК), нейтрофілах, моноцитах та інших імунних клітинах експресується низькоафінний рецептор до Fc-фрагменту імуноглобулінів (Fc RIII), який відомий як CD-16+ молекула, що відповідає за антитілозалежну цитотоксичність НК клітин та фагоцитарну активність нейтрофілів, а саме за дегрануляцію, адгезію патогенів, оксидантний вибух, фіксацію на імунних комплексах та інші [1- 5].

НК клітини та нейтрофіли, котрі відносяться до клітин вродженого імунітету, відіграють важливу роль в протипухлинному захисті організму і можуть як підсилювати, так і гальмувати імунні реакції при пухлинному процесі [2,3,5-8]. Активація НК-клітин контролюється балансом

активаційних та гальмівних сигналів, лігандами клітин-мішеней та рецепторами НК-клітин [2, 9,10]. Природа НК, їх роль в онкогенезі та протипухлинному захисті досліджена досить широко [9,10], тоді як нейтрофілам лише останнім часом приділяється значна увага, саме вивченню властивостей нейтрофілів, які, подібно макрофагам, можуть поляризуватись і розділятися на Н-1 та Н-2 клітини, та мати відповідно протипухлинні або пухлиностимулюючі, імуносупресивні характеристики [7 ,8]. Свої властивості нейтрофіли реалізують як шляхом синтезу цитокинів та регуляторних молекул, так і зміною експресії відповідних рецепторів на мембранах клітин [11-13]. Значення такого важливого клітинного Fc III-рецептора, який експресується на лімфоцитах та Н-1 та Н-2-нейтрофілах, вивчена недостатньо

Fc III-рецептор (CD-16+ молекула) існує у 2-х ізоформах, одна із яких – CD-16a – є єдиним рецептором НК клітин, що забезпечує реалізацію антитілозалежної цитотоксичності цих клітин. CD-16b рецептор представлений більше на нейтрофілах і бере участь в різних реакціях фагоцитозу цими клітинами [4,5 ,14]. Він, на відміну від CD-16a, досить легко відділяється від нейтрофілів різними металопротеазами (МПЗ), а саме МПЗ-17 [15- 17] і тому рівень розчинної форми цього рецептору в крові значно вищий, ніж CD-16a рецептора [16,18,19].

Не зважаючи на те, що за змістом НК та нейтрофілів у крові визначають стан протипухлинного імунітету та використовують їх для прогнозування перебігу захворювання [2,7,20-,22], особливості експресії Fc III-рецептора на клітинах імунної системи при різних за ступенем злоякісності пухлинах людини вивчено недостатньо.

Метою нашого дослідження було визначення кількості лімфоцитів та нейтрофілів, що експресують Fc III-рецептор (CD-16+молекул) у периферичній крові хворих на злоякісні та доброякісні пухлини головного мозку.

МЕТОДИКА. Досліджено вміст CD-16+ клітин у периферичній крові 21 хворого з пухлинами головного мозку у доопераційному періоді. Всі пацієнти дали стандартну інформаційну згоду на проведення діагностичних досліджень та використання їх біологічного матеріалу в наукових

цілях. Природу пухлин визначали при плановому гістологічному дослідженню біоптичного пухлинного матеріалу, який отримували під час оперативних втручань. Хворих було розділено на дві групи: із злоякісними гліальними пухлинами головного мозку 3-4-го ступеня (8 гліобластом, 3 анапластичних астроцитом) та з доброякісними пухлинами 1-2-го ступеня анаплазії (3 протоплазматичні астроцитом, 4 аденоми гіпофіза та 3 менінгіоми). Вік хворих був від 35 до 62 років. Групу порівняння склали 29 пацієнтів у віці 30-60 років з неонкологічними хронічними захворюваннями нервової системи, які проходили планове нейроімунологічне обстеження.

Рівень Fc RIII+ клітин (CD-16+ клітин) у периферійній крові визначали за допомогою моноклональних антитіл CD-16 Fitc фірми Becton Coulter згідно інструкції та протоколом, рекомендованими виробником. Дослідження проводили з цільними зразкам крові з послідуочим лізисом еритроцитів згідно з методичними рекомендаціями [23]. Кількість CD-16+ клітин в крові визначали на проточному цитофлуориметрі Becton Coulter 500 (США) в лімфоцитарному та нейтрофільному зонах (регіонах), а також в режимі (up date) відповідно до рекомендацій [24]. Налаштування роботи цитофлуориметра Becton Coulter 500 проводилось за допомогою двох каналів світлорозсіювання (FS та SS), що дозволяло виділяти за розмірами 3 популяції клітин – лімфоцити, моноцити та гранулоцити. Дослідження зразків крові проводили у лімфоцитарному та нейтрофільному регіоні шляхом підрахунку відсотка позитивних CD 16+ клітин.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми «Statistica 6», з використанням t критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Визначення відсотка CD 16+ лімфоцитів, які були виділені в лімфоцитарному регіоні, показало, що при доброякісних пухлинах їх значення було на рівні показників контрольної групи і складало відповідно 12,81±8,86 % та 13,96±6,81 % (табл. 1). У групах хворих із злоякісними пухлинами було встановлено вірогідне підвищення цього показника до 22,6±8,36 % (p< 0,05), що свідчить про дисбаланс у складі лімфоцитів, який може бути пов'язаний зі зниженням кількості Т-цитотоксичних лімфоцитів та можливим компенсаторним збільшенням числа НК клітин при злоякісних пухлинах. Відсоток CD 16+ лімфоцитів у крові всіх нейроонкологічних хворих сумарно був більше від значень показників контрольної групи пацієнтів.

Отже, відносна кількість CD 16+ лімфоцитів при злоякісних гліомах була вища, ніж при незлоякісних пухлинах мозку, що може побічно говорити про підвищену їх генерацію із клітин попередників кістковим мозком або це резуль-

тат відносного компенсаторного підвищення цих клітин на зниження кількості цитотоксичних Т-субпопуляцій клітин. Дослідження кількості CD 16+ нейтрофілів, яке проводилося в нейтрофільному регіоні, показало, що у хворих на доброякісні пухлини визначалась менша кількість CD 16+ нейтрофілів, що становило 14,70± 7,60 %, тоді як у контрольній групі їх було значно більше і складало до 23 %. У хворих із гліобластомами рівень CD 16+ нейтрофілів був підвищений і складав 39,6 ± 27,3 %, що вірогідно вище, ніж у групі з доброякісними пухлинами та групою порівняння.

Було встановлено, що при пухлинах головного мозку рівень Fc RIII+ нейтрофілів (CD16+) залежав від ступеня їх злоякісності, при злоякісних пухлинах мозку (гліобластомах та анапластичних астроцитомах) збільшується кількість нейтрофілів, які експресують цей рецептор, практично кожен другий-третій нейтрофіл мав на своїй поверхні цей рецептор (39,6 %). При доброякісних пухлинах 14% нейтрофілів експресують Fc III-рецептор, що може свідчити про можливу різну його функціональну активність при доброякісних та злоякісних пухлинах. При доброякісних пухлинах нейтрофіли, як відомо, відносяться до H-1 клітин, що виконують протипухлинну цитотоксичну функцію і це може призводити до швидкої апоптотичної загибелі та зменшення кількості в крові клітин, які експресують Fc III-рецептор. У разі злоякісних гліом, де присутні H-2 нейтрофіли, різко зростає кількість клітин, що експресують Fc III-рецептор (CD 16 молекулу). Зростання кількості Fc RIII - нейтрофілів у крові виявилось дещо несподіваним, оскільки, згідно з сучасними уявленнями про механізми імунних протипухлинних реакцій, Fc III-рецептор приймає участь в антитілозалежній цитотоксичності, тобто чим більша кількість таких клітин, тим більшою повинна бути їх активність [1,6,9].

Знайти пояснення цьому протиріччю досить складно. Це може бути пов'язано із багатьма причинами: стимуляцією пухлинними цитокінами генерації нейтрофілів кістковим мозком, що призводить до нейтрофілії крові та збільшення кількості клітин з цим рецептором; можливо, антитілозалежна цитотоксичність нейтрофілів, яка реалізується через цей рецептор, трансформується при злоякісних пухлинах в антитілозалежну стимуляцію проліферації пухлинних клітин нейтрофілами. Можливі й інші пояснення, що вказує на необхідність подальшого дослідження в цьому напрямку, що допоможе роз'яснити виниклі протиріччя.

Співставляючи частоту експресії Fc III-рецептора на лімфоцитах та нейтрофілах, можна відмітити, що відсоток їх збільшився в 2 рази та 3 рази відповідно при злоякісних пухли-

нах порівняно з доброякісними пухлинами. Це може вказувати на певну особливу роль цього клітинного рецептора при злоякісних пухлинах, на відміну від доброякісних. Більша кількість нейтрофілів, що експресують FcγIII-рецептор, порівняно з лімфоцитами, додатково вказує на їх значення при злоякісних пухлинах, яке ще не зрозуміле і потребує подальших досліджень.

При пухлинному рості незначно зростає кількість клітин з FcγIII-рецептором, що дає змогу думати в майбутньому про можливість використання їх в терапії пухлин [1].

Підсумовуючи отримані результати, можна стверджувати, що як на лімфоцитах, так і на нейтрофілах виявляється FcγIII-рецептор (CD 16 молекула), яка відіграє важливу роль у протипухлинному імунітеті. CD 16+ лімфоцити відносяться до розряду НК-клітин, фізіологія і функція яких детально вивчена і вони беруть участь в антитілозалежній клітинній цитотоксичності, яка реалізується через FcγIII-рецептор [1,3,4]. Сама цитотоксична активність НК-клітин, ймовірно, за певних умов може бути активована або заблокована (2) при доброякісних чи злоякісних пухлинах. Відомо, що роль нейтрофілів у пухлинному процесі подвійна – це Н-1 нейтрофіли з протипухлинною активністю [8,13,25] і пухлино-стимулюючі Н-2 нейтрофіли [11,12], і тому збільшена кількість нейтрофілів з FcγIII-рецептором при злоякісних пухлинах є, можливо, характерною ознакою Н-2 нейтрофілів.

Проведеними дослідженнями встановлено, що при злоякісних пухлинах головного мозку, а саме гліобластомах та анапластичних астроцитомах, незначно підвищується у периферійній

крові кількість лімфоцитів (НК-клітин), що експресують FcγIII-рецептор, та відсоток нейтрофілів FcγIII-рецептором втретє, порівняно із доброякісними пухлинами мозку. Це може свідчити про різну функціональну роль таких нейтрофілів або самого FcγIII-рецептора при доброякісних або злоякісних пухлинах головного мозку.

ВИСНОВКИ

1. Число FcγRIII лімфоцитів (НК-клітин) периферичній крові залежить від ступеня злоякісності пухлин головного мозку, при доброякісних пухлинах 1-2-го ступеня анаплазії рівень їх був як у контрольній групі пацієнтів, при злоякісних гліомах (гліобластомах та анапластичних астроцитомах) відмічено збільшення кількості цих клітин порівняно з доброякісними пухлинами.
2. Кількість FcγRIII+ нейтрофілів у периферійній крові при пухлинах головного мозку різнонаправлено змінювалась залежно від злоякісності пухлин: при доброякісних пухлинах вона була нижчою, ніж у контрольній групі пацієнтів, а при злоякісних пухлинах – вірогідно в 2-3 рази вищою, ніж у інших групах обстежених.
3. Суттєве збільшення рівня FcγRIII+ (CD 16+) нейтрофілів при злоякісних пухлинах свідчить про експресію на цих клітинах Fc-рецептора до імуноглобулінів, який бере участь не лише в антитіло-залежних цитотоксичних реакціях, а й, можливо, у інших реакціях, наприклад, у стимуляції онкогенезу при злоякісних новоутвореннях.

Таблиця 1

Відсоток FcγIII-рецептор + лімфоцитів та нейтрофілів у периферичній крові пацієнтів із злоякісними та доброякісними пухлинами головного мозку (M±m)

Групи спостереження	Лімфоцити	Нейтрофіли
Контрольна (n=29)	13,96±6,81	23,29±14,4
Доброякісні пухлини (n=10)	12,81±6,91	14,70±7,60*
Злоякісні пухлини (n=11)	22,26±8,9**	39,96±27,17**
Всі пухлини (n=21)	18,10±10,20	26,7±23,6

* – p<0,05 порівняно з контролем; ** – p<0,05 порівняно зі злоякісними та доброякісними пухлинами

REFERENCES

1. Seidel UJ, Schlegel P, Lang P. Natural killer cell mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity in tumour immunotherapy with therapeutic antibodies. *Front Immunol.* 2013;4:76.
2. Lanier LL. Up on the tightrope: natural killer cell activation and inhibition. *Nat Immunol.* 2008;9:495–502.
3. Berezhnaya N.M., Chekhun V.F. Immunology of Malignant Growth, Kyiv, Naukova Dumka, 2005. 796p.[Ukrainian]
4. Nimmerjahn F, Ravetch JV. Fcγ receptors as regulators of immune responses. *Nat Rev Immunol.* 2008;8: 34–47
5. Ravetch JV, Perussia B. Alternative membrane forms of Fc gamma RIII(CD16) on hu-

- man natural killer cells and neutrophils. Cell type-specific expression of two genes that differ in single nucleotide substitutions. *J Exp Med.* 1989;170: 481–497
6. *Vivier E, Nunes J A, Vely F.* Natural killer cell signaling pathways. *Science.* 2004; 306:1517–1519.
 7. *Mantovani A, Cassatella M. A, Costantini C, Jaillon S.* Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nature Reviews Immunology.* 2011; 11(8):519–531.
 8. *Fridlender Z. G, Albelda S. M.* Tumor-associated neutrophils: friend or foe? *Carcinogenesis.* 2012; 33(5):949–955. doi: 10.1093/carcin/bgs123
 9. *Purdy A.K, Campbell K.S.* Natural killer cells and cancer: regulation by the killer cell Ig-like receptors (KIR)*Cancer Biol Ther.* 2009;8:2211–2220.
 10. *Topham N.J, Hewitt E.W.* Natural killer cell cytotoxicity: how do they pull the trigger? *Immunology.*2009;128:7–15. doi: 10.1111/j.1365-2567.2009.03123.x.
 11. *Fridlender Z. G, Sun J, Kim S, et al.* Polarization of tumor-associated neutrophil phenotype by TGF- β : 'N1' versus 'N2' TAN. *Cancer Cell.* 2009;16(3):183–194.
 12. *Sionov R. V, Fridlender Z. G, Granot Z.* The multifaceted roles neutrophils play in the tumor microenvironment. *Cancer Microenvironment.* 2014:1–34. doi: 10.1007/s12307-014-0147-5.
 13. *Tosi M.F, Zakem H.* Surface expression of Fc gamma receptor III (CD16) on chemoattractant-stimulated neutrophils is determined by both surface shedding and translocation from intracellular storage compartments. *J Clin Invest.* 1992;90: 462–470.
 14. *Coxon A, Cullere X, Knight S, Sethi S, et al.* Fc gamma RIII mediates neutrophil recruitment to immune complexes. a mechanism for neutrophil accumulation in immune-mediated inflammation. *Immunity.* 2001;14: 693–704.
 15. *Romee R, Foley B, Lenvik T, et al.* NK cell CD16 surface expression and function is regulated by a disintegrin and metalloprotease-17 (ADAM17). *Blood.* 2013;121: 3599–3608. doi:10.1182/blood-2012-04-425397 .
 16. *Huizinga T.W, de Haas M, Kleijer M, et al.* Soluble Fc gamma receptor III in human plasma originates from release by neutrophils. *J Clin Invest.* 1990;86: 416–423.
 17. *Harrison D, Phillips J.H, Lanier LL.* Involvement of a metalloprotease in spontaneous and phorbol ester-induced release of natural killer cell-associated Fc gamma RIII (CD16-II). *J Immunol.* 1991;147: 3459–3465.
 18. *Tosi M.F, Zakem H.* Surface expression of Fc gamma receptor III (CD16) on chemoattractant-stimulated neutrophils is determined by both surface shedding and translocation from intracellular storage compartments. *J Clin Invest.* 1992;90: 462–470
 19. *Wang Y, Wu J, Newton R, Bahaie NS, et al.* ADAM17 cleaves CD16b (FcgammaRIIIb) in human neutrophils. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1833: 680–685.
 20. *Hsia J.Y, Chen J.T, Chen C.Y, et al.* Prognostic significance of intratumoural natural killer cells in primary resected esophageal squamous cell carcinoma. *Chang Gung Med J.* 2005;28:335–340.
 21. *Ishigami S, Natsugoe S, Tokuda K, et al.* Prognostic value of intratumoral natural killer cells in gastric carcinoma. *Cancer.* 2000; 88:577–583. doi: 10.1002/(SICI)1097-0142 (20000201) 88:3<577:: AID-CNCR13>3.0.CO;2-V.
 22. *Kondo E, Koda K, Takiguchi N, et al.* Preoperative natural killer cell activity as a prognostic factor for distant metastasis following surgery for colon cancer. *Dig Surg.* 2003; 20:445–451.
 23. *Pinegin B.V., Yarilin A.A, et al.* The use of flow cytometry to assess the functional activity of the human immune system. *Methodical recommendations M.* 2001. 53 p. (in Russian)
 24. *Haydukov S, V., Zurochka A.V., Chereshnev V.A.* Cytometric analysis in clinical immunology. *Ekaterinburg,* 2011., 222p. (in Russian)
 25. *Lisyaniy N.I.* The dual role of neutrophils in the development of malignant gliomas of the brain. *Immunology and allergology* 2017,3-4: 4-12p. (Ukrainian)

РЕЗЮМЕ

ОСОБЛИВОСТІ ЕКСПРЕСІЇ Fc III-РЕЦЕПТОРА НА ЛІМФОЦИТАХ І НЕЙТРОФІЛАХ КРОВІ ХВОРИХ НА ПУХЛИНИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Н.І. Лісяний, І.А. Гнедкова, В.Д. Разуменко, О.Н. Лісяний, Л.Н. Бельська

ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», Київ

Визначали кількість лімфоцитів і нейтрофілів, які експресують Fc γ III-рецептор (CD-16+ клітин) в периферичній крові хворих із злоякісними і доброякісними пухлинами головного мозку – 11 хворих із злоякісними гліомами 3-го, 4-го ступеня і 10 пацієнтів 1-2-го ступеня анаплазії. Контрольну групу склали 29 неонкологічних хворих з хронічними захворюваннями нервової системи. Число Fc γ RIII+ клітин визначали за

допомогою моноклональних антитіл CD-16 Fitc фірми Becton Coulter на проточному цитофлюориметрі Becton Coulter 500 (США). Цей показник залежав від ступеня злоякісності пухлин головного мозку і типу імунних клітин. При злоякісних пухлинах до 40% нейтрофілів експресували FcγIII-рецептор, тоді як серед лімфоцитів таких клітин було тільки 23%, при доброякісних кількості клітин крові, які мали Fc III-рецептор, була менше - нейтрофіли мали 14,5%, а лімфоцити 12,8 %. У групі порівняння було відповідно 23,3% і 13,9% позитивних FcγRIII+ клітин. Експресія FcγIII-рецептора (CD-16+ молекули), який бере участь в антитілозалежній протипухлинній цитотоксичності, по-різному експресується на лімфоцитах і нейтрофілах крові при доброякісних і злоякісних пухлинах мозку. Встановлено значне збільшення кількості Fc RIII+ нейтрофілів при злоякісних пухлинах у порівнянні з доброякісними, що може бути пов'язано з H-2 нейтрофілами, які мають пухлиностимулюючу активність.

Ключові слова: лімфоцити, натуральні кілери, нейтрофіли, злоякісні і доброякісні пухлини головного мозку.

РЕЗЮМЕ

ОСБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ Fc III-РЕЦЕПТОРА НА ЛИМФОЦИТАХ И НЕЙТРОФИЛАХ КРОВИ БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Н.И. Лисяный, И.А. Гнедкова, В.Д. Разуменко, А.Н. Лисяный, Л.Н. Бельская

ГУ «Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины», Киев

Определяли количество лимфоцитов и нейтрофилов, экспрессирующих FcγIII-рецептор (CD-16+ клеток) в периферической крови больных со злокачественными и доброкачественными опухолями головного мозга – 11 больных со злокачественными глиомами 3-й, 4-й степени и 10 пациентов 1-2-й степени анаплазии. Контрольную группу составили 29 неонкологических больных с хроническими заболеваниями нервной системы. Число FcγRIII+ клеток определяли с помощью моноклональных антител CD-16 Fitc фирмы Becton Coulter на проточном цитофлюориметре Becton Coulter 500 (США). Этот показатель зависел от степени злокачественности опухолей головного мозга и типа иммунных клеток. При злокачественных опухолях до 40% нейтрофилов экспрессировали Fc III-рецептор, тогда как среди лимфоцитов таких клеток было только 23%, при доброкачественных количество клеток крови, которые имели FcγIII-рецептор, была меньше – нейтрофилы имели 14,5%, а лимфоциты 12,8%. В группе срав-

нения было соответственно 23,3% и 13,9% положительных FcγRIII+ клеток. Экспрессия FcγIII-рецептора (CD-16+ молекулы), который принимает участие в антителозависимую противоопухолевой цитотоксичности, по-разному экспрессируется на лимфоцитах и нейтрофилах крови при доброкачественных и злокачественных опухолях мозга. Установлено значительное увеличение количества FcγRIII+ нейтрофилов при злокачественных опухолях по сравнению с доброкачественными, что может быть связано с H-2 нейтрофилами, которые имеют опухолестимулирующую активность.

Ключевые слова: лимфоциты, натуральные килеры, нейтрофилы, злокачественные и доброкачественные опухоли головного мозга.

SUMMARY

FEATURES OF EXPRESSION OF Fc III-RECEPTOR ON LYMPHOCYTES AND NEUTROPHILS OF BLOOD OF PATIENTS WITH BRAIN TUMORS

N.I. Lisyanyi, I.A. Gnedkova, V.D. Razumenko, O.M. Lisyanyi, L.N. Belskaya

«Institute of Neurosurgery acad. A.P. Romodanova NAMS of Ukraine» Kyiv, Ukraine

The number of lymphocytes and neutrophils expressing the FcγIII receptor (CD-16+ cells) in peripheral blood of patients with malignant and benign tumors of the brain were determined 11 patients with malignant gliomas of the 3rd, 4th degree and 10 patients of the 1-2-th degree of anaplasia. The control group consisted of 29 non-clinical patients with chronic diseases of the nervous system. The number of FcγRIII+ cells was determined using the Becton Coulter monoclonal antibodies CD-16 Fitc by the Becton Coulter 500 (USA) flow cytometer. This index was dependent on the degree of malignancy of the brain tumors and the type of immune cells. In malignant tumors, up to 40% of neutrophils were expressed in the FcγIII-receptor, whereas only 23% of these cells were in the lymphocytes, with a benign number of blood cells that had an Fc III-receptor, was lower - neutrophils were 14.5%, and lymphocytes – 12.8%. In the comparison group, respectively, 23.3% and 13.9% of positive FcγRIII+ cells. Expression of the FcγIII receptor (CD-16+ molecule), which is more involved in antibody-dependent antitumor cytotoxicity, is expressed differently in lymphocytes and neutrophils of blood in benign and malignant brain tumors. A significant increase in the number of FcγRIII+ neutrophils in malignant tumors was found to be comparable with benign ones, which may be due to H-2 neutrophils with tumor-stimulating activity.

Key words: lymphocytes, natural killers, neutrophils, malignant and benign tumors of the brain.

РОЛЬ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ГЕМОПОЕТИЧНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН В ЛІКУВАННІ ГОСТРОЇ ПРОМЕНЕВОЇ ХВОРОБИ

ХОМЕНКО В.І.

Київський центр трансплантації кісткового мозку, Київ

Вступ. Трансплантація гемопоетичних стовбурих клітин (ТГСК) є важливим методом лікування для низки гематологічних, онкологічних та інших захворювань. Завдяки своїй ефективності ТГСК досить швидко розвивається у світі[1,2]. Нині найбільш частими загальними показаннями для ТГСК є лімфопроліферативні захворювання (понад 53%), лейкемії (36%), непухлинні захворювання (6%), солідні пухлини (4%) та інші хвороби (до 1%)[2]. Трансплантація стала пріоритетною терапевтичною стратегією в лікуванні вищенаведених захворювань.

Ще одним показанням для ТГСК є гостра променева хвороба (ГПХ). Але питання щодо ролі та місця цього методу лікування в терапії вищенаведеного захворювання є дискусійним та контраверсійним, адже набутий досвід щодо лікування ГПХ з застосуванням методу ТГСК ґрунтується на невеликій кількості спостережень.

Актуальність вищенаведеного питання обумовлена тим, що з кінця Другої світової війни значно збільшується застосування джерел іонізуючого випромінювання у військових, промислових, сільськогосподарських, науково-дослідницьких і медичних цілях. З плином часу збільшується частота тяжких аварій та нещасних випадків з переопроміненням осіб, які викликали смерть або важкі травми та ускладнення. Понад 600 джерел іонізуючого випромінювання були втрачені або вкрадені з 1995 року і менш ніж половину з них вдалося повернути. Аналіз даних літератури та надійних неофіційних джерел (N ерот J-С., 2009) говорить про те, що протягом 60 років сталося, по меншій мірі, 600 подій, які викликали значне радіаційне опромінення біля 6000 осіб. Біля 70 серйозних аварій стали результатом смерті однієї або більше осіб, а 200 летальних випадків були пов'язані з ГПХ. Аналіз частоти усіх зареєстрованих нещасних випадків свідчить про те, що спостерігається тенденція до збільшення частоти тяжких аварій. Радіаційні аварії відбувались в будь-якому типі країн і, очевидно, не були безпосередньо пов'язані зі ступенем економічного та технічного розвитку[3].

На перший погляд, застосування ТГСК для лікування осіб, що зазнали випадкового опромінення всього тіла, у дозах, які унеможливають спонтанне відновлення роботи кісткового

мозку, є логічним. Але, ТГСК має багато обмежень, які включають в себе ідентифікацію гістосумісного донора, вікові обмеження, НЛА-типівання пацієнтів, необхідність додаткової імуносупресії, високий ризик розвитку реакції трансплантат проти хазяїна (РТПХ) та інші. В зв'язку з цим, слід проаналізувати дані літератури щодо сучасних поглядів наукової спільноти на роль і місце ТГСК в лікуванні ГПХ.

Аналіз даних літератури. Перший досвід застосування ТГСК для лікування ГПХ був отриманий в 1958 році (Вінча, Югославія), коли шість осіб отримали дози опромінення 433, 422, 415, 410, 320, і 205 бер. У всіх розвинулася ГПХ. П'ять постраждалих з шести отримали алогенну трансплантацію кісткового мозку (ТКМ). У всіх спостерігалось транзиторне приживлення трансплантату з наступним відновленням гемопоезу по аутологічному типу. Один пацієнт з шести (433 бер) помер після ТКМ на 32 день після аварії. Хоча у всіх постраждалих спостерігалось відторгнення донорського кісткового мозку, вважається цілком імовірним, що до відторгнення трансплантати сприяли виживанню пацієнтів[4].

У 1986 році після аварії на Чорнобильській атомній електростанції (ЧАЕС) у 19 хворих на ГПХ було виконано 13 алогенних ТКМ і 6 трансплантацій клітин ембріональної печінки. Останні містять гемопоетичні стовбурих клітини (ГСК) і мінімальну кількість імунокомпетентних клітин, що мало суттєво знизити ризик РТПХ [5,6].

Показанням для алогенної ТКМ або трансплантації клітин ембріональної печінки було γ -опромінення всього тіла в дозі, яка оцінювалась за кількістю лімфоцитів периферичної крові та хромосомними абераціями від 6,0 Гр і вище. У цих хворих очікувалась тяжка незворотна або надзвичайно затяжна мієлодепресія.

Сім пацієнтів, які отримали алогенну ТКМ, померли в терміни від 2 до 19 днів після операції (через 15-25 днів після опромінення) від гострих променевих уражень шкіри, кишечника і легень.

З шести пацієнтів, які не зазнали несумісних з життям опіків шкіри, пошкоджень кишечника та загальна доза опромінення яких знаходилась в межах 4,4 – 10,2 Гр, двоє вижили після алогенної ТКМ від гаплоідентичних донорів-сестер

(доза γ -опромінення становили відповідно 5,6 і 8,7 Гр). У них після пересадки розвинулося відторгнення частково функціонуючого трансплантату (в дні 32 і 35), а відновлення їх власного мієлопоезу почалося з 28 дня.

Четверо пацієнтів, які отримали алогенну ТКМ померли між 27 і 79 днями після пересадки (через 34-91 день після опромінення) від змішаних вірусно-бактеріальних інфекцій. У двох з них ефективно функціонували транспланти від HLA-ідентичних донорів (сумарні дози γ -опромінення 5,2 Гр та 6,4 Гр, відповідно). У двох інших (доза γ -опромінення 4,4 Гр та 10,2 Гр) спостерігалось раннє відторгнення трансплантату (на 16 і 42 день) після пересадок від гаплоідентичних донорів, але смерть наступила в період, коли їх власний мієлопоез був уже відновлений.

Всі пацієнти з ГПХ, які отримали трансплантацію клітин ембріональної печінки померли від травм шкіри та кишечника в короткий період (від 14 до 18 днів) після опромінення, за винятком однієї жінки 63 років з ГПХ IV ст., котра прожила 30 днів після опромінення в дозі 8-10 Гр. Її пересадили клітини ембріональної печінки від 18-тижневого чоловічого ембріона. Після смерті (17 днів після пересадки) були виявлені численні мітози на фоні тяжкої панцитопенії кісткового мозку. Всі мітотичні клітини мали жіночий каріотип, що свідчить про початок регенерації її власного кісткового мозку.

Цей досвід (Baranov A., Gale R.P., Guskova A. et al., 1989; Guskova A.K., Varabanova A.V., Baranov A.Y. et al., 1988) показує, що в надзвичайній ситуації у групі осіб, які отримали алогенну ТКМ, надії на успіх були вкрай обмежені. Сім з 13 пацієнтів померли в результаті тяжких пошкоджень шкіри і кишечника до приживлення кісткового мозку, якого можна було очікувати.

В 1990 році в Ізраїлі (Soreq) внаслідок опромінення джерелом кобальту 60 постраждалих отримав дози опромінення на все тіло між 10 і 20 Гр. Хоча пацієнт отримав якісну високоспеціалізовану медичну допомогу, яка включала застосування ростових факторів в поєднанні з алогенною ТКМ, він помер на 36 день після аварії від тяжкого кишкового синдрому та легеневої недостатності [3].

В 1999 після аварійного опромінення трьох осіб Японії (Токаї-Мурі), двоє з них отримали алогенну ТКМ. Одному пацієнту виконано трансплантацію ГСК периферичної крові від гістоідентичної сестри, а іншому – трансплантацію частково сумісної кордової крові 5/6 (HLA-A і -DRB локуси були ідентичними, а HLA-B локус – гаплоідентичним). У обох пацієнтів спостерігалось транзиторне приживлення донорського трансплантату. До того моменту, коли пацієнти померли від радіаційного ушкодження інших органів та супутніх інфекцій, у них спостерігалось відновлення власного гемопоєзу [7,8].

Аналіз результатів застосування алогенної ТКМ (13 осіб) і трансплантації клітин ембріональної печінки (6 осіб) постраждалих на ЧАЕС в період формування основних клінічних проявів ГПХ дозволив зробити ряду дослідників (Гуськова А.К., Краснюк В.И., Галстян И.А., Надежина Н.М. и др., 2016) висновок про те, що тяжка та дуже тяжка ступінь кісткомозкової форми ГПХ (діапазон доз 4,0–10,0 Гр) не є показанням для проведення алогенної ТКМ, адже у цих хворих можливе спонтанне відновлення власного кровотворення [9].

Інші дослідники (Dainiak N., Ricks R.C., 2005), проаналізувавши результати лікування ГПХ у 31 пацієнта, які отримали алогенну ТКМ після випадкового опромінення показали, що медіана їх виживання після трансплантації становила приблизно 1 місяць. У 4 пацієнтів, які прожили після алогенної ТКМ більше 1 року, реконституція кровотворення відбувалася по аутологічному типу. Серед причин смертності у цих постраждалих, особливо високим був внесок РТПХ, який становив понад 20%, тим самим, порушуючи питання щодо корисності алогенної ТКМ для лікування ГПХ [10].

Таким чином, досвід, отриманий від застосування алогенної ТКМ для лікування постраждалих внаслідок нещасних випадків на ЧАЕС, Ізраїлі (Soreq), Японії (Токаї-Мурі) дав можливість зробити припущення, що сьогодні алогенна ТКМ має обмежену роль для лікування жертв радіаційних аварій і принесе користь тільки невеликій кількості опромінених осіб.

Все вищенаведене потребувало перегляду та оптимізації підходів до лікування ГПХ з застосуванням ТКМ в частині діапазону доз опромінення постраждалих, термінів проведення трансплантації, режимів кондиціонування і таке інше. Раніше вважали, що трансплантації при ГПХ, ймовірно, повинні розглядатися тільки для постраждалих, що отримали дози опромінення в діапазоні 8-12 Гр, які рівномірно розподілені, без тяжких ушкоджень шкіри, за відсутності серйозного внутрішнього забруднення та звичайних травм. Наводились аргументи на користь раннього застосування ТКМ, навіть протягом першого тижня після опромінення. Вважали, що ТКМ в піковий період імуносупресії при ГПХ може зменшити ймовірність відторгнення трансплантату. Ця обставина підкреслювала важливість мати надійні клінічні, біологічні та дозиметричні висновки щодо оцінки рівня дози та розподілу дози в організмі. За відсутності надійних даних фізичної дозиметрії та гематологічних параметрів, використання алогенних ТКМ вважалось малообґрунтованим [11].

Міжнародна група дослідників, з урахуванням набутого досвіду, розробила сучасне керівництво для лікування опромінених осіб – METREPOL (Medical Treatment Protocols for

Radiation Accidentasa Basisfora Computerised Guidance System), яке гуртується на колективному досвіді лікування 800 жертв 70 радіаційних аварій. METREPOL використовує оцінку радіаційно індукованих пошкоджень органів і систем (кровотворної (hematologic – H), нейроваскулярної (neurovascular – N), шлунково-кишкової (gastrointestinal – G) та уражень шкіри (cutaneous – C)) на ранній стадії після опромінення для прогнозування результату. Він включає прості клінічні лабораторні тести, такі як гематологічні показники крові, та, зокрема, визначає ймовірність «незворотних» (H4) і «зворотних» пошкоджень кісткового мозку (H3, H2 і H1). METREPOL пов'язує 4 системи (H, N, G, C) для того, щоб виявити можливість розвитку поліорганної недостатності на ранній стадії після впливу радіації. Таким чином, клінічна класифікація METREPOL дозволяє точно ідентифікувати жертв радіаційних аварій з незворотними пошкодженнями кісткового мозку, яким показана ТГСК [12-14].

Пацієнти з гострим опроміненням всього тіла високими дозами опромінення, будуть потрапляти до однієї з трьох категорій:

- пацієнти, які можуть відновитися з мінімальними медичними втручаннями;
- хворі, які потребують інтенсивної терапії та догляду, включаючи проведення ТГСК;
- пацієнти, що через дози опромінення, які вони отримали, супутньої фізичної травми або неадекватних клінічних ресурсів, будуть відсортовані для отримання паліативної медичної допомоги.

Лікування не потребують пацієнти з ГПХ, коли доза опромінення мала (<1 Гр) або є дуже високою (> 10 Гр). Якщо ресурси дозволяють, алогенна ТГСК може розглядатися у осіб з дозою опромінення від 7 до 10 Гр, які не мають значних опіків, травм або інших тяжких ускладнень (органної токсичності) та у кого є відповідний донор.

Особисті кількості гранулоцитів, яка перевищує $0,5 \times 10^9$ /л, і кількості тромбоцитів більше ніж 100×10^9 /л протягом 6 днів після експозиції, очевидно мають ознаки залишкового гемопоезу і не можуть розглядатися в якості кандидатів на трансплантацію [12-16].

У тих випадках, коли доступний сингенний донор або є в наявності раніше заготовлені аутологічні ГСК, може застосовуватися сингенна або аутологічна трансплантація у пацієнтів з експозицією від 4 Гр до 10 Гр [12-16].

Приплануванні застосування ТГСК у хворих з ГПХ слід враховувати інші чинники, які можуть вплинути на результати лікування:

1. Досить часто вплив радіації не є однорідним. Деякі частини кісткового мозку можуть бути опромінені мінімально або уникнути опромінення тому, що пацієнт був частково екранований бар'єром.

2. Супутні ураження, такі як опіки або травми, можуть сильно ускладнювати лікування хворих, які також мають індуковану радіацією недостатність кісткового мозку.
3. Вибух ядерного пристрою, який призводить до масових жертв, може також зруйнувати інфраструктуру, необхідну для лікування цих хворих.

В процесі лікування пацієнта, який страждає на ГПХ, необхідно провести детальний аналіз щодо наявності у нього залишкового кровотворення, потенційно здатного в перспективі відновити гемопоез. Для цього в період до 14-21 дня після опромінення проводять аспірацію кісткового мозку, яка може доповнюватися трепанобіопсією, уникаючи при цьому очевидних ділянок радіаційного опромінення. Експерти METREPOL вважають, що ТГСК не повинна виконуватися у жертв радіаційних аварій, які мають потенціал для ендogenous відновлення гемопоезу.

Сьогодні ТГСК не розглядається в якості невідкладного медичного втручання при випадковому опроміненні всього тіла. Разом з тим, заходи для проведення HLA-типуювання постраждалого слід вжити негайно. Пошук потенційного донора та його активацію необхідно розпочати якомога раніше. Сама трансплантація не повинна проводитися, як мінімум, до завершення наглядового періоду протягом 14-21 днів після опромінення.

Таким чином, у відповідності з METREPOL алогенна ТГСК при ГПХ є невідкладною медичною процедурою. Це вкрай важливо для того, щоб уникнути РТПХ, а також щоб не скомпрометувати ендogenous відновлення гемопоезу. Якщо важка аплазія зберігається, не дивлячись на застосування колонієстимулюючих факторів (КСФ) і цитокинів, протягом більше ніж 14 днів, розглядається можливість проведення ТГСК.

Критеріями для проведення трансплантації є:

1. Тяжка аплазія кісткового мозку, яка зберігається протягом 14-21 днів після опромінення на фоні прийому КСФ і цитокинів.
2. Відсутній резидуальний гемопоез.
3. Відсутні незворотні пошкодження інших органів і систем.
4. Доступний підходящий донор. Пошук підходящого донора в ряду пріоритетів повинен виконуватися негайно та в наступному порядку:
 - найкращим донором при ГПХ є однояйцевий близнюк (сингенний донор) або якщо є в наявності заздалегідь заготовлені аутологічні ГСК;
 - член сім'ї, який сумісний як мінімум по 7/8 HLA-антигенів;
 - неродинний донор зі ступенем сумісності принаймні 9/10 HLA-антигенів;

- пуповинна кров сумісна, принаймні по 4/6 HLA-антигенів.

5. В якості джерел ГСК можуть використовуватись:

- кістковий мозок;
- периферична кров;
- пуповинна кров.

Мінімальна доза клітин для інфузії при застосуванні вищенаведених джерел:

- 2×10^6 CD34+ клітин /кг ваги тіла пацієнта (ГСК периферичної крові);
- 2×10^8 мононуклеарних клітин / кг ваги тіла пацієнта (кістковий мозок);
- 3×10^7 мононуклеарних клітин/ кг ваги тіла пацієнта (пуповинна кров).

Сьогодні в якості режимів кондиціонування при ГПХ експерти METROPOL рекомендують немієлотоксичні режими (флударабін ± антилімфоцитарний глобулін або алектумаб), а при лікуванні РТПХ слід уникати застосування метотрексату.

Справедливість рекомендацій експертів METROPOL ілюструє інцидент з джерелом γ -випромінювання (кобальт-60), який відбувся в 2008 році в Китаї (Taiyuan, Shanxi Province) [17]. Впливу летальних доз іонізуючого γ -випромінювання всього тіла (14,5 Гр) зазнав 32-річний чоловік. В зв'язку з незворотним ураженням кісткового мозку (H4), було прийнято рішення про проведення постраждалому аlogenної ТГСК. Серед членів його родини не виявилось гістоідентичного донора. Тому хворому, після кондиціонування флударабіном (введення 100 мг на 7 день після опромінення), провели ТГСК периферичної крові від гаплоідентичного брата (8 день після опромінення). ТГСК була поєднана з тривалою інфузією мезенхімальних стовбурових клітин (МСК), які були отримали з кісткового мозку десяти HLA-невідповідних донорів. Для профілактики РТПХ застосовували циклоспорин А (1,5 мг/кг, внутрішньовенно), мофетилумикофенолят (30 мг/кг) і CD25 моноклональне антитіло (20 мг). Стабільне приживлення трансплантату сприяло швидкому відновленню кровотворення, а також загоєнню радіоактивної виразки шкіри протягом 18–36 днів. Але у пацієнта 40 день після трансплантації виникла непрохідність кишечника. Під час екстреної хірургічної операції було виконано резекцію обширних некротизованих ділянок тонкого та товстого кишечника. На 2 день після операції спостерігалось відновлення функцій кишечника. Однак, у постраждалого виникла інфекція легень. Не дивлячись на застосування антибіотиків та інших методів підтримуючої терапії, у пацієнта на 12 день після операції розвився сепсис, абсцес, синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання та шок. Хворий помер на 62 день після опромінення (14 день після операції) від по-

ліорганної недостатності. Під час розтину було виявлено дегенерацію, некроз і втрату слизової оболонки по всьому шлунково-кишковому тракту, а також набряк легень з місцевим інтерстиціальним фіброзомі множинними вогнищами грибового інфаркту в серці і нирках [17].

Обнадійливим результатом цього випадку є те, що у пацієнта, який отримав дозу опромінення більше 10 Гр, було досягнуто швидку реконституцію кровотворення, включаючи відновлення кількості лейкоцитів і тромбоцитів, а також стабільне та повне приживлення трансплантату від гаплоідентичного донора без РТПХ. Очевидно, що МСК при їх одночасному застосуванні з ТГСК, здатні відновлювати радіаційні пошкодження тканин, прискорювати відновлення гемопоезу та запобігати РТПХ, що свідчить про їх потенційну користь при лікуванні ГПХ.

Висновки. Сьогодні процедура аутологічної та аллогенної ТГСК найбільш часто застосовується для лікування злоякісних новоутворень, при яких мієлоаблятивні режими кондиціонування застосовуються для зупинки росту пухлини. Застосування ТГСК для лікування гемопоетичного синдрому при ГПХ має ряд обмежень та застережень.

1. У жертв радіаційних аварій сингенна або аутологічна трансплантація заздалегідь заготовлених ГСК є пріоритетним але малоїмовірним методом лікування.
2. Аналіз даних літератури, які наведені вище, щодо ефективності аlogenної ТГСК у постраждалих після тяжких радіаційних аварій не містить однозначних доказів того, що трансплантація суттєво покращує виживаність. Оцінка ефективності терапевтичних втручань з застосуванням аlogenної ТГСК у осіб з ГПХ, які зазнали випадкового впливу високих доз радіаційного випромінювання, ускладнена через невелику кількість клінічних спостережень. Не дивлячись на це, постраждалих з гемопоетичним синдромом (H4) слід оцінювати на предмет можливої аlogenної ТГСК, так як аутологічна регенерація кровотворення у них малоїмовірна. Без лікування незворотні пошкодження гемопоетичної системи (H4), безумовно, призведуть до смерті пацієнта.
3. Аlogenна ТГСК при ГПХ має ряд обмежень, які слід враховувати при її плануванні (відсутність HLA-ідентичних донорів, необхідність додаткової імуносупресії, ризик розвитку фатальної РТПХ та інші).
4. Аlogenні ГСК можуть бути отримані від HLA-ідентичного сиблінга (брата, сестри) або іншого найбільш підходящого сімейного донора. За відсутності підходящого донора серед членів родини, повинен бути здій-

снений пошук HLA-сумісного неродинного донора через національні та міжнародні реєстри донорів ГСК. Слід враховувати, що пошук неродинних гістоідентичних донорів може зайняти від декількох тижнів до декількох місяців.

5. Вірогідність того, що постраждалий може померти протягом перших декількох тижнів після гострого радіаційного опромінення, тобтодо проведення йомуалогенної ТГСК, дуже висока та зростає, якщо порушення кровотворної системи, комбіновані з ушкодженнями інших органів і систем. Більшість пацієнтів цієї категорії не виживають більше 2-3 тижнів. В зв'язку з браком часу на пошук неродинних донорів, деякі постраждалі можутьотримати потенційну користь від використання частково HLA-сумісних або гаплорідентичних родинних донорів.Завдяки удосконаленню засобів подоланняHLA-бар'єру слід розглядати потенційнуможливість спасіння хворихз ГПХ за рахунок використання гаплорідентичних родинних донорів.
6. Таким чином, при ГПХ найбільшу потенційну користь алогенна ТГСК може принести хворим з незворотними порушеннями гемопоетичної системи, які не мають серйозних пошкоджень шкіри та/або порушень інших органів і систем, звичайних травм, а також сильного внутрішнього забруднення радіоізотопами. Інші інвазивні та неінвазивні терапевтичні втручання повинні бути адаптовані до стану здоров'я пацієнта і, зокрема, ступеню пошкодження радіаційним опроміненням різних органів і систем. Отриманий в результаті аварій досвід, свідчить про те, що ТГСК грає обмежену роль в лікуванні жертв радіаційних аварій і принесе користь лише невеликій кількості опромінених осіб. За відсутності належної фізичноїдозиметрії та гематологічних показників застосування алогенної ТГСК є невиправданим.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Gratwohl A., Pasquini M.C., Aljurf M. et al.* One million haematopoietic stem-cell transplants: a retrospective observational study // *Lancet Haematol.* – 2015. – Vol.2. – №3. – P.91-100.
2. *Niederwieser D., Baldomero H., Szer J. et al.* Hematopoietic stem cell transplantation activity worldwide in 2012 and a SWOT analysis of the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation Group including the global survey // *See comment in PubMed Commons below Bone Marrow Transplant.* – 2016. – Vol.51. – № 6. – P.778-785.
3. *Nenot J-C.* Radiation accidents over the last 60 years // *J. Radiol. Prot.* – Vol. 29. – 2009. – P.301–320.
4. *Johnston Wm. R.* Vinca reactor accident, 1958. Database of Radiological Incidents and Related Events. Available from: <http://www.johnstonsarchive.net/nuclear/radevents/1958YUG1.html>.
5. *Baranov A., Gale R.P., Guskova A. et al.* Bone marrow transplantation after the Chernobyl nuclear accident // *N Engl J Med.* – 1989. – Vol. 321. – P. 205-212.
6. *Guskova A.K., Barabanova A.V., Baranov A.Y. et al.* Acute radiation effects in victims of the Chernobyl accident // Appendix to Annex G “EARLY EFFECTS IN MAN OF HIGH RADIATION DOSES”, UNSCEAR REPORT, 1988. – 21 p.
7. *Maekawa K.* Overview of medical care for highly exposed victims in the Tokaimura accident / Edited by Ricks R.C., Berger M.E., O'Hara F.M. *The Medical Basis for Radiation Accident Preparedness: The Clinical Care of Victims* // New York: Parthenon, 2002. – P.313-318.
8. *Fliedner T.M., Graessle D., Reimers K. et al.* Stem cell transplantation in radiation accidents / *Medical Aspects of Radiation Emergency: The Criticality Accident in Tokaimura* // National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan, 2000. – P.228-235.
9. *Гуськова А.К., Краснюк В.И., Галстян И.А., Надежина Н.М.* 30 лет аварии на Чернобыльской АЭС: опыт ликвидации медицинских последствий // *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* – 2016. – Т. 61. – № 3. – С.30-35.
10. *Dainiak N., Ricks R.C.* The evolving role of haematopoietic cell transplantation in radiation injury: potentials and limitations // *BJR Suppl.* – 2005. – Vol. 27. – P.169-174.
11. *Diagnosis and treatment of radiation injuries / Safety reports series no. 2* / jointly sponsored by the International Atomic Energy Agency and the World Health Organization. —Vienna, Austria: The International Atomic Energy Agency, 1998. - 49 p.
12. *Medical Management of Radiation Accidents: Manual on the Acute Radiation Syndrome / Edited by Fliedner T.M., Friesecke I., Beyrer K.* // British Institute of Radiology, London. – 2001.– 66p.
13. *Medical Management of Radiation Accidents: Manual on the Acute Radiation Syndrome. Compendium / Edited by Fliedner T.M., Friesecke I., Beyrer K.* // British Institute of Radiology, London. – 2001.- 21p.

14. *Fliedner T.M., Powles R., Sirohi B. et al.* Radiologic and nuclear events: the METREPOL severity of effect grading system // *Blood*. - 2008. - Vol. 111. - P. 5757-5758.
15. *Waselenko J.K., MacVittie T.J., Blakely W.F. et al.* Medical Management of the Acute Radiation Syndrome: Recommendations of the Strategic National Stockpile Radiation Working Group // *Ann Intern Med*. - 2004. - Vol. 140. - №12. - P.1037-1051.
16. *López M., Martín M.* Medical management of the acute radiation syndrome // *Reports of practical oncology and radiotherapy*. - 2011. - Vol. 16. - P.138-146.
17. *Guo M., Dong Z., Qiao J. et al.* Severe acute radiation syndrome: treatment of a lethally ⁶⁰Co-source irradiated accident victim in China with HLA-mismatched peripheral blood stem cell transplantation and mesenchymal stem cells // *Journal of Radiation Research*. - 2014. - Vol. 55. - P.205-209.

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ГЕМОПОЕТИЧНИХ СЛОВУРОВИХ КЛІТИН В ЛІКУВАННІ ГОСТРОЇ ПРОМЕНЕВОЇ ХВОРОБИ

Хоменко В.І.

Київський центр трансплантації кісткового мозку, Київ

Цей огляд фокусує увагу на клінічних аспектах застосування трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК) в лікуванні гострої променевої хвороби (ГПХ). Алогенна ТГСК здається логічним методом лікування для жертв випадкового опромінення всього тіла, коли доза досить висока (7-10 Гр), щоб зробити спонтанне відновлення кровотворення неможливим. Виконання сингенної або аутологічної ТГСК (для постраждалих, що отримали дози в діапазоні 4-10 Гр) є малоімовірним. При радіаційній аварії, швидше за все, матиме місце алогенна ТГСК. Однак, алогенна ТГСК має багато обмежень. Вони включають в себе ідентифікацію гістосумісних донорів, вікові обмеження, необхідність додаткової імуносупресії, ризик виникнення реакції трансплантату проти хазяїна (РТПХ) та інші. Алогенну ТГСК не слід проводити у жертв радіаційних аварій, які мають потенціал для ендogenous відновлення гемопоезу. Дуже важливо уникнути РТПХ, щоб не порушити ендogenous відновлення. ТГСК при ГПХ не є екстреною медичною процедурою.

Якщо важка аплазія зберігається при застосуванні цитокінів протягом більше 14-21 днів, можливе проведення алогенної ТГСК. З огляду на ці дані, алогенну ТГСК, ймовірно, слід розглядати тільки для жертв, які отримують дози в діапазоні 7-10 Гр, розподілені рівномірно, без серйозних ушкоджень шкіри, а також при відсутності серйозного внутрішнього забруднення і звичайних травм. Терапевтичні

заходи повинні бути адаптовані до стану здоров'я пацієнта і, зокрема, ступеню пошкодження радіаційним опроміненням різних органів і систем. Таким чином, досвід, отриманий в результаті аварій, переконливо свідчить про те, що ТГСК грає обмежену роль в лікуванні жертв радіаційних аварій і принесе користь лише невеликій кількості опромінених осіб. За відсутності належної фізичної дозиметрії та гематологічних показників застосування алогенної ТГСК є невиправданим.

Ключові слова: трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин, гостра променева хвороба.

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОЙ ЛУЧЕВОЙ БОЛЕЗНИ

Хоменко В. И.

Киевский центр трансплантации костного мозга, Киев

Этот обзор посвящен клиническим аспектам использования трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в лечении острой лучевой болезни (ОЛБ). Аллогенная ТГСК представляется логичным методом лечения для жертв случайного облучения всего тела, когда доза достаточно высока (7-10 Гр), чтобы сделать самопроизвольное восстановление кроветворения невозможным. Выполнение сингенной или аутологичной ТГСК (для жертв, получивших дозы в диапазоне 4-10 Гр) маловероятно. При радиационной аварии, скорее всего, будет иметь место аллогенная ТГСК. Однако аллогенная ТГСК имеет много ограничений. Они включают в себя идентификацию гистосовместимых доноров, возрастные ограничения, необходимость в дополнительной иммуносупрессии, риск реакции трансплантата против хозяина (РТПХ) и другие. Аллогенная ТГСК не должна проводиться у жертв радиационной аварии, которые имеют потенциал для эндогенного восстановления кроветворения. Крайне важно избегать РТПХ, чтобы не поставить под угрозу эндогенное восстановление. ТГСК при ОЛБ не является неотложной медицинской процедурой.

Если тяжелая аплазия сохраняется под действием цитокинов в течение более 14-21 дней, может быть проведена аллогенная ТГСК. Учитывая эту информацию, аллогенную ТГСК следует, вероятно, рассматривать только для жертв, получивших дозы в диапазоне 7-10 Гр, которые равномерно распределены, без серьезных повреждений кожи, а также при отсутствии серьезных внутренних загрязнений и обычных травм. Терапевтические мероприятия должны быть адаптированы к состоянию здоровья пациента и, в частности, к степени повреждения радиационным облучением различных органов и систем. Таким образом, опыт, полученный в результате аварий, убедительно свидетельствует о том, что ТГСК играет ограниченную роль в лечении жертв радиационных аварий и принесет пользу лишь небольшому количеству людей, подвергшихся облучению. При отсутствии надежных физических

дозиметрических и гематологических показателей использование аллогенной ТГСК неоправданно.

Ключевые слова: трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, острая лучевая болезнь.

SUMMARY

ROLE OF HEMOPOETIC TRANSPLANTATION STEM CELLS IN THE TREATMENT OF THE SHARP

Khomenko V. I.

Kyiv City Bone Marrow Transplantation Center, Kyiv

This review focuses on the clinical aspects of the use of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in the treatment of acute radiation syndrome (ARS). Allogeneic HSCT seems to be a logical treatment modality for victims of accidental whole body irradiation when the dose is sufficiently high (7–10 Gy) to make spontaneous hematopoiesis recovery impossible. Execution of syngeneic or autologous HSCT (for victims receiving doses in the range of 4–10 Gy) is unlikely. In a radiation accident, most likely allogeneic HSCT will take place. However, allogeneic HSCT has many limitations. These include identification of histocompatible donors, age constraints, the need for additional immunosup-

pression, the risk of graft versus host disease (GVDH) and other. Allogeneic HSCT should not be performed on radiation accident victims who have the potential for endogenous hematopoietic recovery. It is crucial to avoid GVDH in order not to compromise an endogenous recovery. HSCT in ARS is not an emergency medical procedure. If severe aplasia persists under cy to kine sf or more than 14–21 days, all ogenic HSCT maybe performed. Given this information, all ogenic HSCT should, probably be considered only for victims receiving doses in the range of 7–10 Gy, uniformly distributed, without serious skin injuries, and in the absence of severe internal contamination and conventional injuries. Therapeutic measures should be adapted to the state of health of the patient and in particular to the extent of damage to different organs and organ system-sby radiation exposure. Thus, the experience, gained from the accidents strongly suggests that HSCT, has a limited role for the treatment of victims of radiation accidents and would benefit only as mall number of exposed individuals. In the absence of reliable physical dosimetry and haematological parameters, the use of allogeneic HSCT is unjustified.

Keywords: hematopoietic stem cell transplantation, acute radiation syndrome.

**ВПЛИВ ЛАКТОБАКТЕРІЙ НА ЕНДОМЕТРІОЗНІ ВОГНИЩА
В ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ МОДЕЛІ ЕНДОМЕТРІОЗУ***Г.Д. КОВАЛЬ¹, Н.В. БОЙКО², В.М. КИРИК³, Т.М. ЛУЦЕНКО³,
А.М. УСТИМЕНКО³, П.П. КЛИМЕНКО³, Х. М. ЩУБЕЛКА²*Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці)¹Ужгородський Національний університет (м. Ужгород)²Інститут генетичної та регенеративної медицини Національної академії медичних наук України (м. Київ)³

Вступ. Лікування ендометріозу асоційованого з безпліддям являється серйозною медичною проблемою, адже існуючі на сьогодні методи, які базуються на хірургічному видаленні вогнищ ендометріозу з подальшим призначенням гормональних препаратів, не завжди демонструють достатню ефективність. Успіх найефективнішого підходу - хірургічного лікування, в певній мірі, залежить від форми та стадії захворювання, ступеня інфільтрації ектопій в підлеглу тканину очеревини та рубцево-дистрофічних змін, які супроводжують це захворювання в процесі його розвитку [1]. Загальноприйнятими лікуванням ендометріозу на постопераційному етапі (чи без нього) є терапія з використанням гормональних препаратів, направлена, знову ж таки, на зменшення площі вражень [2].

Однак, бажання жінки завагітніти, значно обмежує використання ряду гормональних засобів, так як вагітність на тлі прийому, зокрема, протизаплідних засобів стає практично неможливою [3]. Ці фактори змушують проводити пошук нових терапевтичних агентів, здатних впливати на ріст ендометріодних ектопій, сприяючи їх зменшенню та, при цьому, бути безпечними засобами для репродуктивного процесу. Звісно, що потенційні терапевтичні агенти, повинні здійснювати патогенетичний (імунопатогенетичний) вплив. Спираючись на результати досліджень багатьох науковців та власних досліджень, можна дійти висновку, що основними імунопатогенетичними рисами ендометріозу є гіперактивація імунних клітин з підвищеним синтезом ростових факторів та цитокінів [4, 5, 6]. З цього, логічно, виходить, що потенційними патогенетично обґрунтованими засобами можуть виступати препарати здатні системно чи таргетно інгібувати надлишкові імунні сигнали. Застосування системних імуносупресивних препаратів в умовах підготовки до вагітності та, враховуючи спектр негативних побічних дій, не розглядалося в принципі. Мішеневі імуносупресори не розглядались як кандидати, не дивлячись не тільки на відсутність «новизни» в дослідженні, а й через достатній перелік побічних

ефектів та можливих тератогенних впливів, що обмежує їх використання у жінок, що бажають завагітніти. Задачею, поставленою для вирішення питання лікування ендометріозу асоційованого з безпліддям, регламентувалося кілька необхідних умов: безпечність для застосування жінкам, що бажають завагітніти, відсутність або невелика кількість незначних побічних ефектів, можливість використання у комплексі з іншими необхідними лікарськими засобами, та, найважливіше - здатність чинити імунопатогенетичний вплив. Тому основною вимогою до потенційного терапевтичного агента, враховуючи імунопатогенетичні особливості ендометріозу було потенційне «м'яке» зниження прозапального імунологічного потенціалу (зниження локальної продукції прозапальних цитокінів). Терапевтичні агенти-кандидати обиралися, враховуючи вище перелічені аргументи та умови, з власного бачення та на основі відомих наукових джерел [7, 8, 9]. Тому, було прийняте рішення обрати в якості безпечного кандидата з доведеною чисельними науковими дослідженнями здатністю знижувати активність синтезу прозапальних цитокінів на локальному рівні, препарат з вмістом лактобактерій [8].

Мета дослідження: визначити ефективність лікування ендометріозу пробіотиком з вмістом лактобактерій на прикладі експериментальної моделі.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

В роботі використовувалась тваринна (мишача) модель ендометріозу [10]. Суть моделі полягала в тому, що лабораторним тваринам пришивали на очеревину до брижових артерій шматочки тканини рогу матки однакового розміру з підтримкою моделі препаратами естрогенів. Всі тварини були синхронізовані за естральним циклом. Попередньо за добу до операції всім тваринам внутрішньоочеревинно вводили 0,1 % розчину препарату "Синестрол" – 1,4 мкг/тварину. Наступної доби проводились операції по пересадці аутоотрансплантату рогу матки до очеревини [10].

Лабораторні тварини (10 статевозрілих (3-4 місяці, вагою 25-30 г) самок мишей лінії FVB «дикого типу» (генотип Н-2^q) були поділені на 2 групи: 1 група –5 мишей, яким в якості терапевтичного агента вводився препарат лактобактерій та контрольна група, яку склали 5 мишей, які не отримували лікування.

В якості джерела лактобактерій був використаний препарат «Вагілак» виробництва компанії Pharma science (Канада) у формі вагінальних капсул (1 капсула містить 4 млрд. активних клітин: *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus*, допоміжні речовини: лактоза, магнію стеарат, кислота аскорбінова, желатин). Лікування препаратом з вмістом лактобактерій проводили з 14 доби після операції, протягом 10 днів шляхом внутрішньоочеревинного введення у дозі 1,5 млн. лактобактерій /тварину (в об'ємі 100 мкл.) один раз в день. Попередньо вміст капсули розчинявся 1 мл 0,9% розчином NaCl, за допомогою автоматичного дозатора відбиралася необхідна доза розчину препарату. Дозу препарату розраховували пропорційно до ваги миші.

Через 28 діб після операції тварини підлягали евтаназії. Препарували трансплантовані фрагменти тканини рогу матки та фіксували їх у 4% розчині параформальдегіду для гістологічного дослідження.

Потім обезводнювали по стандартній методиці у розчинах етанолу зростаючої концентрації і бензолі. Після чого шматочки досліджуваних органів витримували в суміші ксилолу і парафіну типу 6 (Richard-Allan Scientific, США) і заливали даним парафіном у гістологічні форми.

З допомогою ротаційного мікротому Microm HM 325 (Німеччина) виготовляли гістологічні зрізи товщиною 6 мкм, депарафінували, та фарбували розчином гематоксиліну Ерліха. Отримані препарати досліджували за допомогою світлооптичного мікроскопу Olimpus BX 51 (Японія).

Усі роботи з експериментальними тваринами проводились з дотриманням Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження», «Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, які використовуються з експериментальною та іншою науковою метою», а також принципів біоетики та норм біологічної безпеки.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для можливості проведення порівняння одержаних результатів, спочатку подані дані контрольної групи.

У цій групі мишей внутрішня оболонка стінки матки (ендометрій) містить добре розвинутий призматичним залозистий епітелій, клітини якого містять великі базофільні ядра і еозинофільну цитоплазму (рис. 1.).

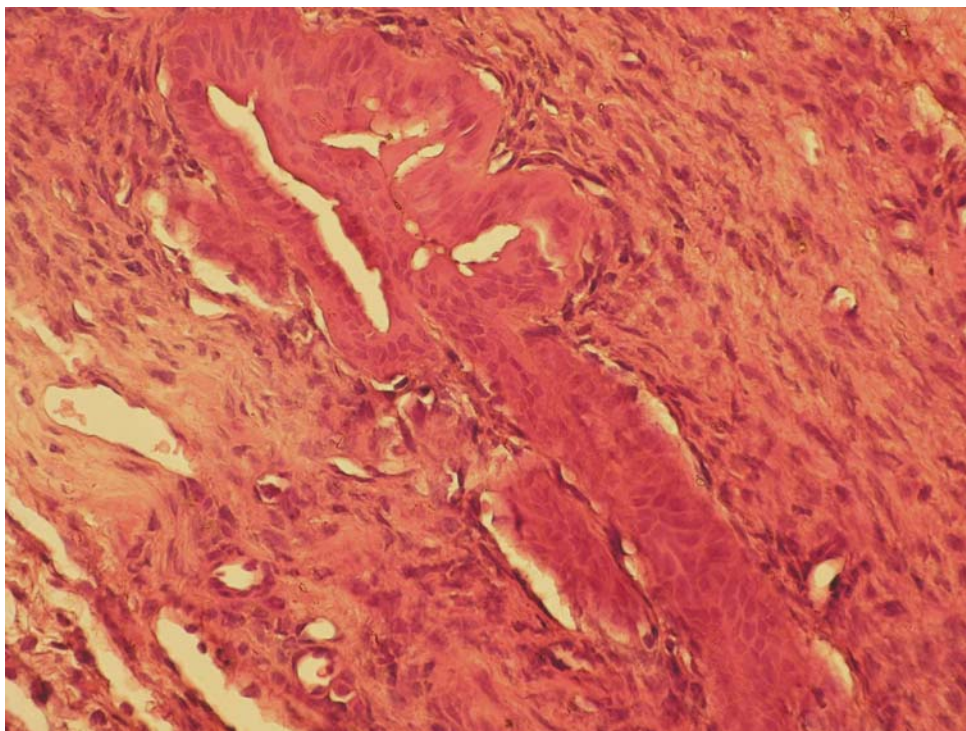


Рис. 1. Гістопрепарат фрагменту рогу матки миші через 28 діб після трансплантації на брижу тонкої кишки, контрольна група. Ендометрій вистелений призматичним залозистим епітелієм, клітини якого містять базофільні ядра і еозинофільну цитоплазму. Забарвлення гематоксиліном Ерліха, x400.

Особливості будови маткових залоз у мишей контрольної групи показано на рис. 2.

Як видно з рис. 2, маткові залози ендометрію мають вигляд трубок, вистелені суцільним шаром залозистого епітелію, що містить великі базофільні ядра. В маткових залозах не помічено скупчення секрету. Клітини власної пластинки слизової оболонки ендометрію щільно при-

лягають між собою і до епітелію маткових залоз (рис. 2). Ці клітини містять ядра з добре вираженим гетерохроматином. Епітеліоцити маткових залоз щільно прилягають один до одного, не утворюють розширення зони контактів, в їхніх ядрах добре розрізняється гетерохроматин.

Особливості будови міометрію у мишей контрольної групи демонструє рис. 3.

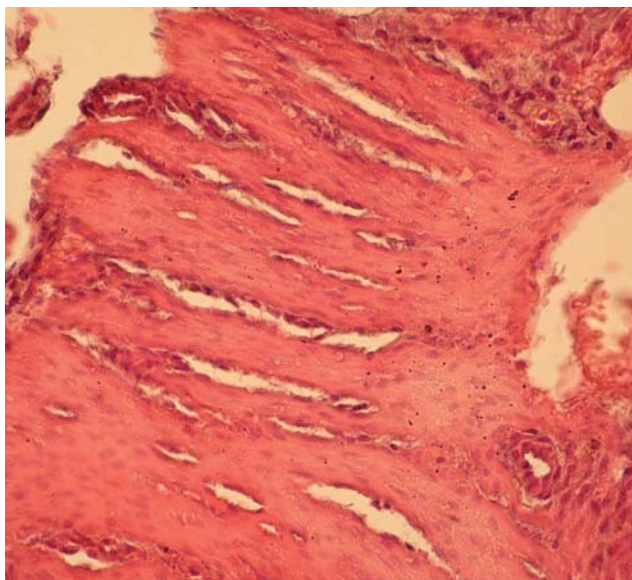


Рис. 2. Гістопрепарат фрагменту рогу матки миші через 28 днів після трансплантації на брижу тонкої кишки, контрольна група. Маткові залози ендометрію вистелені залозистим епітелієм з великими базофільними ядрами. Клітини ендометрію щільно прилягають між собою і до епітелію маткових залоз. Забарвлення гематоксилином Ерліха, x400.

Міометрій щільно прилягає до ендометрію і містить гладкі міоцити з витягнутими базофільними ядрами, що утворюють щільні тяжі, між якими розташовуються кровоносні судини (рис. 3). Кровоносні капіляри міометрію містять поодинокі еритроцити. Ендотеліальна вистилка

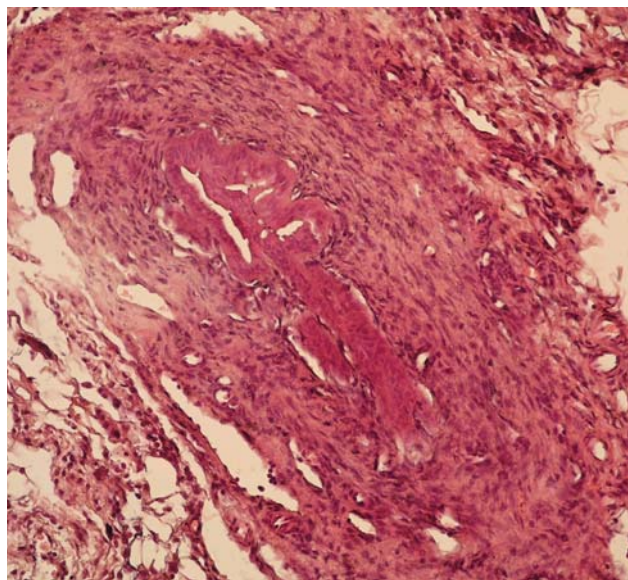


Рис. 3. Гістопрепарат фрагменту рогу матки миші через 28 днів після трансплантації на брижу тонкої кишки, контрольна група. Міометрій щільно прилягає до ендометрію, містить гладкі міоцити, що утворюють щільні тяжі, між якими розташовуються кровоносні судини. Забарвлення гематоксилином Ерліха, x 40.

кровоносних капілярів не змінена, ядра ендотеліоцитів видовжені і містять тонкий шар гетерохроматину.

Особливості будови периметрію у тварин контрольної групи демонструє рис. 4.

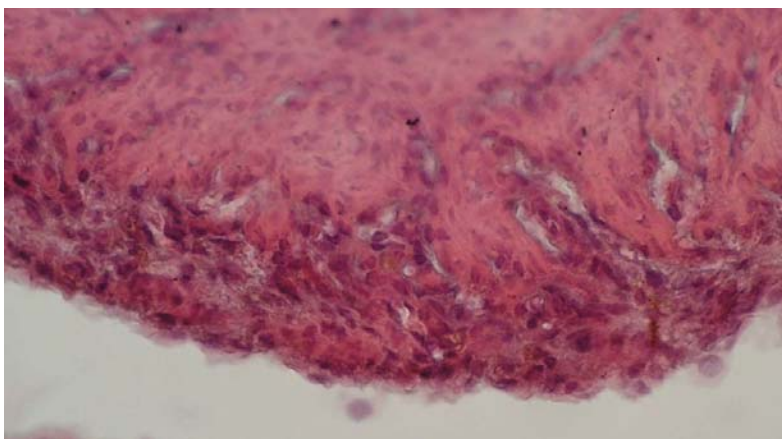


Рис. 4. Гістопрепарат фрагменту рогу матки миші через 28 днів після трансплантації на брижу тонкої кишки, контрольна група. В периметрії розташовані клітини мезотелію з великими округлими ядрами та пухка сполучна тканина. Забарвлення гематоксилином Ерліха, x400.

Периметрій формують клітини мезотелію, що містять великі базофільні округлі ядра та пухку сполучну тканину, з добре вираженими колагеновими волокнами і поодинокими фібробластами (рис. 4). Навколо тканини матки розташоване скупчення жирової тканини (параметрій).

Таким чином, стінка трансплантованих фрагментів рогу матки у контрольній групі має звичайну будову, притаманну матці миші, що свідчить про приживлення трансплантату та валідність експериментальної моделі.

Результати гістологічного дослідження тканини трансплантату рогу матки в мишей дослідної групи, які отримували пробіотик з вмістом лактобактерій, демонструє рис. 5.

Для тканини трансплантованих фрагментів матки тварин цієї групи характерна складчастість ендометрію (рис.5). На поверхні складок спостерігається десквамація (відшарування) клітин залозистого епітелію.

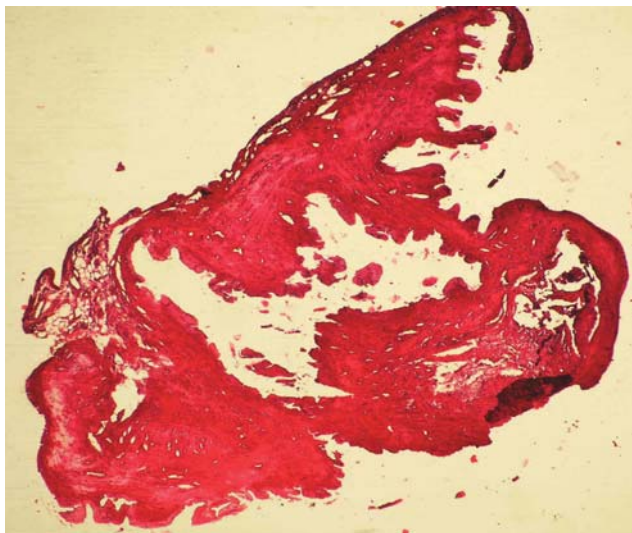


Рис. 5. Гістопрепарат фрагменту рогу матки миші через 28 днів після трансплантації на брижу тонкої кишки, дослідна група (введення препарату лактобактерій). Складчастість ендометрію. Забарвлення гематоксиліном Ерліха, x40.

При цьому, епітеліальні клітини містять дрібні гетерохромні ядра та витончену цитоплазму (рис. 6).

В окремих ділянках ендометрію експериментального ендометріозного вогнища помічено гіпертрофію маткових залоз (їх видовження і розширення), що призводить до утворення великих щілин. Відмічено зростання шарів залозистого епітелію, маткових залоз, та його відшаровування (десквамація) у просвіт маткових залоз. При цьому, клітини маткового епітелію в усіх шарах містять добре виражені великі ядра, світлі базафільні ядра та еозинофільну товсту цитоплазму. У верхніх шарах, що виступають у просвіт маткових залоз, спостерігається руйнування в цитоплазмі клітин епітелію і, як зазначалося, його десквамація.

Явища руйнування клітин особливо чітко видно на прикладі оголення клітин власної пластинки слизової оболонки ендометрію (рис. 7).

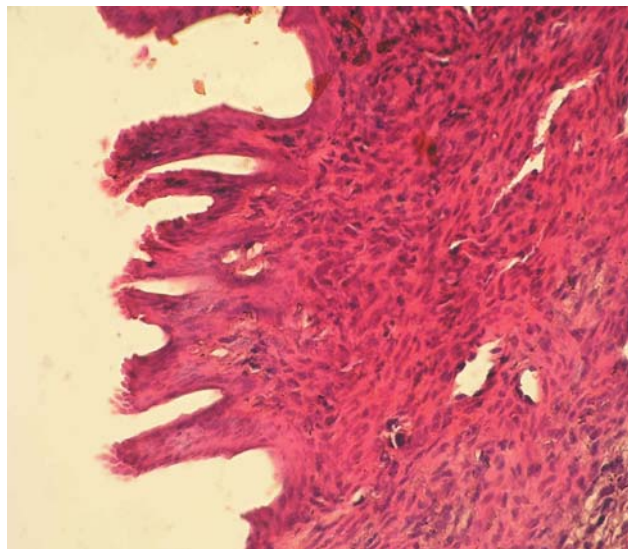


Рис. 6. Гістопрепарат фрагменту рогу матки миші через 28 днів після трансплантації на брижу тонкої кишки, дослідна група (введення препарату лактобактерій). Відшарування клітин залозистого епітелію. Забарвлення гематоксиліном Ерліха, x400.

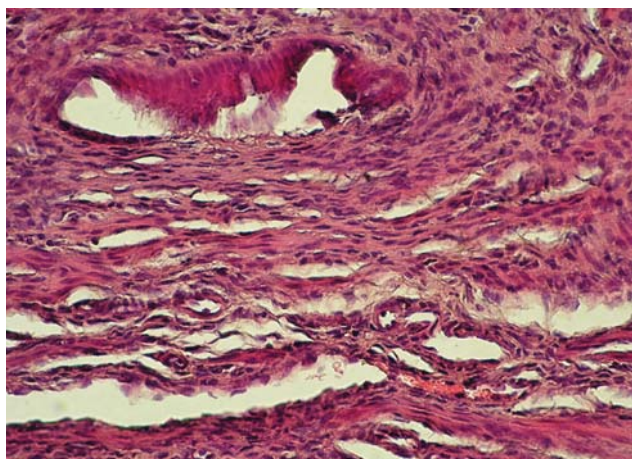


Рис. 7. Гістопрепарат фрагменту рогу матки миші через 28 днів після трансплантації на брижу тонкої кишки, дослідна група (введення препарату лактобактерій). Гіперплазія клітин залозистого епітелію. Зростання кількості його шарів, його відшаровування (десквамація).

Руйнування цитоплазми клітин епітелію. Оголення клітин власної пластинки слизової оболонки ендометрію та їх вакуолізація, Забарвлення гематоксиліном Ерліха, x400.

В ділянках маткових залоз, в яких руйнування епітелію призвело до його повного зникнення, видно оголення клітин власної пластинки слизової оболонки ендометрію та їх вакуолізацію (рис. 7). Описані вище морфологічні зміни свідчать про руйнування маткових залоз.

Також, на гістологічних препаратах тканини ендометріозного вогнища досліджуваної групи мишей спостерігається ураження кровоносних судин (рис. 8).

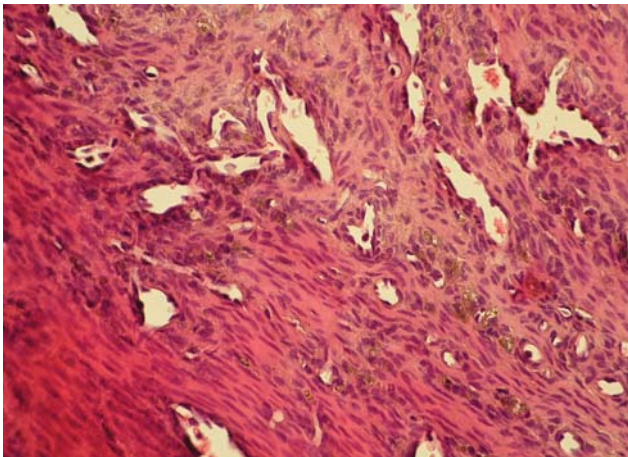


Рис. 8. Гістопрепарат фрагменту рогу матки миші через 28 днів після трансплантації на брижу тонкої кишки, дослідна група (введення препарату лактобактерій).

Ділянка ендометріозного вогнища миші у віці 3,5 місяців. Відшарування ендотелію стінки кровоносних судини, відкладання гемосидерин-подібного пігменту. Забарвлення гематоксилином Ерліха, x200.

В ендометрії та міометрії спостерігається інфільтрація сегментоядерних лейкоцитів. Окрім того, виявлені вогнища набряку і розростання молоді сполучної тканини (фіброз), що містить активно синтезуючі колаген фібробласти (рис.8). Ці вогнища молоді сполучної тканини, можливо, утворюються на місці зруйнова-

В стінці кровоносних судини ендометрію, що знаходяться поруч зі зміненими матковими залозами, спостерігається десквамація ендотеліоцитів, а також повне руйнування судинних стінок. При цьому в вогнищах таких змін виявлено відкладання гемосидерин-подібного пігменту (рис. 8).

Чітко спостерігаються явища, притаманні руйнуванню тканини, та компенсаторних проліферативних змін (рис. 9).

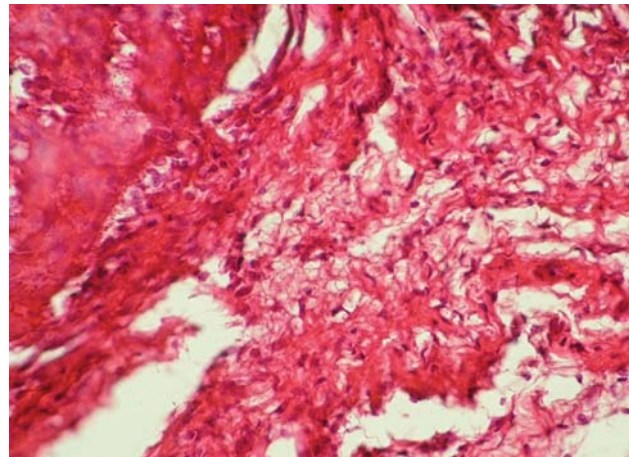


Рис. 9. Гістопрепарат фрагменту рогу матки миші через 28 днів після трансплантації на брижу тонкої кишки, дослідна група (введення препарату лактобактерій).

В ендометрії і міометрії вогнища набряку і розростання молоді сполучної тканини (фіброз), присутні численні синтезуючі колаген фібробласти. Забарвлення гематоксилином Ерліха, x400.

них маткових залоз та у ділянках набряку гладкої м'язової тканини. Периметрій має незначне ущільнення волокон сполучної тканини, в периметрії змін структури не спостерігалось.

Сумарно, вищеописані зміни призводять до формування вогнищ некрозу у досліджуваній ендометріозній тканині (рис. 10).

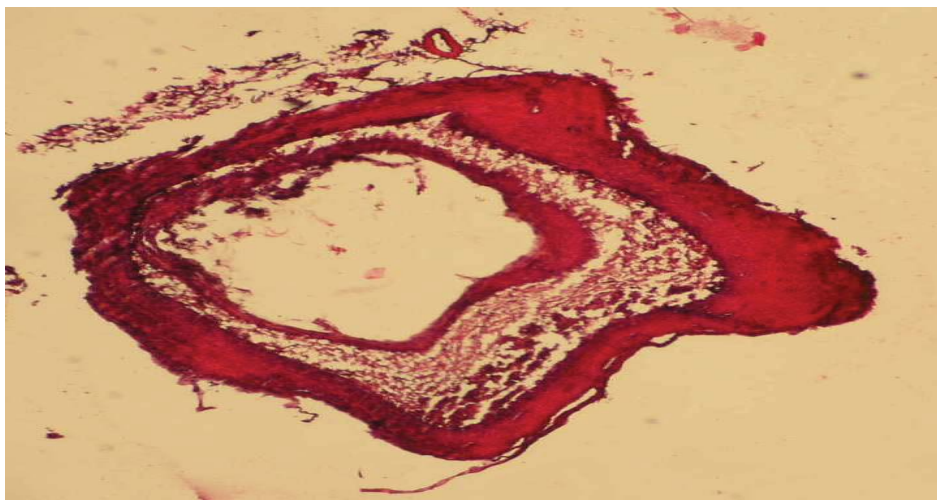


Рис. 10. Гістопрепарат фрагменту рогу матки миші через 28 днів після трансплантації на брижу тонкої кишки, дослідна група (введення препарату лактобактерій). Руйнування ендометрію в результаті розвитку некрозу і його відшарування від гладком'язового шару. Забарвлення гематоксилином Ерліха, x 400.

Описані патологічні зміни, характерні для запалення, яке супроводжується процесами фіброзу і атрофії тканин органу, які призводять до його повного руйнування в результаті розвитку некрозу. Некроз особливо яскраво виражений у ендометрії матки, і призводить до його відшарування від гладком'язового шару (рис. 10).

Дані, отриманні при гістологічному дослідженні морфологічних змін у досліджуваній групі тварин, свідчать про розвиток патологічних процесів, головним чином, в ендометрії, що призводять до руйнування гіпертрофованих маткових залоз. При цьому, відбувається гіперплазія залозистого епітелію, його злушення і вакуолізація. Ці зміни викликають оголення клітин власної пластинки слизової оболонки ендометрію, що прилягають до залозистого епітелію маткових залоз, та вакуолізації цих клітин. У ділянках ендометрію, зрідка міометрію, що зазнають патологічних змін, розвиваються вогнища запалення, які призводять до некрозу і фіброзу. Крім того, в ендометрії спостерігається десквамація ендотеліоцитів кровоносних карілярів і їх руйнування, також накопичення гемосидерину в стромі ендометрію. Ці зміни у мікроциркуляторному руслі ендометрію, а також накопичення гемосидерин-подібного пігменту, свідчать про порушення кровопостачання ендометрію в результаті розвитку патологічних процесів. У подальшому ці зміни мікроциркуляторного русла можуть призводити до розвитку вогнищ некрозу паренхіми ендометрію, зрідка міометрію і заміщення паренхіми в цих вогнищах сполучною тканиною, тобто розвитку фіброзу, або повного відшарування ендометрію.

Важливо відмітити, що гістологічне дослідження еутопічної тканини (матки), на відміну від маткового транспланту, в обох групах не відрізнялися і відповідали нормі, тому його результати не наводяться.

Результати даної роботи, на відміну від однієї відомої роботи (Н. Itoh та співавт., 2011), в загальній концепції збігаються, однак відрізняються за методологією - в роботі японських науковців оцінювання відмінностей проводилося лише на основі зменшення розміру ектопій без наведення гістологічних змін і було використано лікування пероральними *Lactobacillusgasseri* OLL 2809 [11], на відміну від даної роботи, де використано локальне введення комерційного препарату «Вагілак». На додаток, цією ж групою вчених було проведено подвійне сліпе контрольоване дослідження впливу *Lactobacillusgasseri* OLL 2809 на симптоми болю та дисменореї у жінок з ендометріозом з позитивними результатами, які підтверджувалися в динаміці зниженням рівня СА-125, як маркера перебігу ендометріозу [9].

Отримані результати можна пояснити, опираючись на відомі дослідження багатьох науков-

ців, які стверджують, що препарати лактобактерій володіють здатністю викликати активацію НК-клітин через посилення синтезу ІЛ-12, знижуючи при цьому надмірний синтез прозапальних TNF- α , ІЛ-2, ІЛ-1, ІЛ-6 (в даному випадку, безумовно викликаний трансплантатом, чому є інші наукові свідчення) і, що має особливе значення – VEGF, адже цей ростовий фактор визнається одним з головних винуватців ендометріюїдного росту [7, 8, 12]. Дані дослідження можна вважати позитивним результатом доклінічного використання пробіотиків з вмістом лактобактерій для лікування ендометріозу.

ВИСНОВОК

Пробіотики з вмістом лактобактерій мають здатність спричиняти руйнування тканини ендометріозних вогнищ в експериментальній моделі ендометріозу та можуть розглядатися в якості перспективних препаратів для лікування ендометріозу.

Перспективи подальших досліджень: дані дослідження мають перспективу подальшого вивчення на клінічному етапі для досягнення нових теоретичних та практичних результатів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В. Современные подходы к лечению эндометриоза /Л.В. Адамян, М.В. Бобкова // Акушерство и гинекология – 2005. – № 3. – С. 38–43.
2. Громова А.М. Сучасні аспекти лікування непліддя обумовленого ендометріозом / А.М. Громова, О.О. Тарановська, В.К. Ліхачов, Л.А. Нестеренко, В.Б. Мартиненко //Клінічна та експериментальна медицина. Вісник проблем біології і медицини. – 2009. – Вип. 4. – С. 73–75.
3. DiVasta A.D. Hormonal Add-Back Therapy for Females Treated With Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist for Endometriosis: A Randomized Controlled Trial / A.D. DiVasta, H.A. Feldman, J. Sadler Gallagher, N.A. Stokes, M.R. Laufer, M.D. Hornstein, C.M. Gordon // Obstet Gynecol.– 2015. – Vol. 15.
4. Berkkanoglu M. Immunology and endometriosis / M. Berkkanoglu, A. Arici // Am J Reproduct Immunol. – 2003. – Vol.50, № 1. – P. 48-59.
5. Бурлев В. А. Пролиферативная и ангиогенная активность эутопического и эктопического эндометрия у больных с перитонеальной формой эндометриоза / В. А. Бурлев // Проблемы репродукции. – 2006. – № 1. – С.78–87.
6. Кремлева Е.А. Характеристика уровня цитокинов и состояния микробиоценоза репродуктивного тракта у женщин с бесплодием / Е.А. Кремлева, С.В. Черкасов, О.Д. Константинова

// Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – № 3. – С. 11-14.

7. *Kano H.* Oral administration of milk fermented with *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* OLL1073R-1 to DBA/1 mice inhibits secretion of proinflammatory cytokines / H. Kano, O. Mogami, M. Uchida // *Cytotechnology*. 2002. – Vol.40, № 1–3. – P. 67-73.
8. *Hemalatha R.* Effectiveness of vaginal tablets containing lactobacilli versus pH tablets on vaginal health and inflammatory cytokines: a randomized, double-blind study / R. Hemalatha, P. Mastromarino, B.A. Ramalaxmi, N.V. Balakrishna, B. Sesikeran // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. – 2012. – Vol. 31 № 11. – P. 3097-3105.
9. *Itoh H.* *Lactobacillus gasseri* OLL2809 is effective especially on the menstrual pain and dysmenorrhea in endometriosis patients: randomized, double-blind, placebo-controlled study/ H. Itoh, M. Uchida, T. Sashihara, Z.-S. Ji, J. Li, Q. Tang, S. Ni, L. Song, S. Kaminogawa // *Cytotechnology*. – 2011. – Vol.63, № 2. – P. 153-161.
10. *Pelch K. E.* Mouse Model of Surgically-induced Endometriosis by Auto-transplantation of Uterine Tissue [J]/ K. E. Pelch, K. L. Sharpe-Timms, S. C. Nagel// *Journal of Visualized Experiments*. – 2012. – № 59. Режим доступу: <http://www.jove.com/video/3396/>
11. *Itoh H.* *Lactobacillus gasseri* OLL2809 inhibits development of ectopic endometrial cell in peritoneal cavity via activation of NK cells in a murine endometriosis model / H.Itoh, T Sashihara, A Hosono, S Kaminogawa, M.Uchida // *Cytotechnology*. – 2011. – Vol.63, № 2. – P. 205-210.
12. *Li W.* Lipopolysaccharide-Induced Profiles of Cytokine, Chemokine, and Growth Factors Produced by Human Decidual Cells Are Altered by *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 Supernatant / W. Li, S. Yang, S.O. Kim, G. Reid, J.R. Challis, A.D.Bocking // *Reprod Sci*. – 2014. – Vol.21, №7. – P. 939-947.

РЕЗЮМЕ

ВПЛИВ ЛАКТОБАКТЕРІЙ НА ЕНДОМЕТРІОЗНІ ВОГНИЩА В ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ МОДЕЛІ ЕНДОМЕТРІОЗУ

Г.Д. Коваль¹, Н.В. Бойко², В.М. Кирик³, Т. Луценко³,
Х. М. Щубелка²

¹Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці),

²Ужгородський Національний університет (м. Ужгород)

³Інститут генетичної та регенеративної медицини Національної академії медичних наук України (м. Київ)

Лікування ендометріозу асоційованого з безпліддям являється серйозною медичною проблемою, адже існуючі на сьогодні методи, які базуються на хірургічному видаленні вогнищ ендометріозу з послідовним призначенням гормональних препаратів, не

завжди демонструють достатню ефективність. У роботі досліджено вплив лактобактерій на тканину експериментального ендометріозу.

Мета дослідження: визначити вплив лактобактерій на ефективність лікування ендометріозу в експериментальній моделі.

Матеріали і методи: В роботі використовувалась тваринна (мишача) модель ендометріозу. Суть моделі полягала в тому, що лабораторним тваринам пришивали на очеревину до брижових артерій шматочки тканини рогу матки однакового розміру з підтримкою моделі препаратами естрогенів. Лабораторні тварини (60 статевозрілих (3-4 місяці, вагою 25-30 г) самок мишей лінії FVB «дикого типу» (генотип H-2q) були поділені на 2 групи: 1 група – 30 мишей, яким в якості терапевтичного агента вводився препарат лактобактерій та контрольна група, яку склали 30 мишей, які не отримували лікування. В якості джерела лактобактерій був використаний препарат «Вагілак» у формі вагінальних капсул з 14 доби після операції, протягом 10 днів шляхом внутрішньоочеревинного введення у дозі – 1,5 млн. лактобактерій /тварину (в об'ємі 100 мкл) один раз в день 10 днів.

Гістологічні препарати досліджували за допомогою світлооптичного мікроскопу Olimpus BX 51.

Результати дослідження та їх обговорення.

Результати гістологічного дослідження свідчать про руйнування гіпертрофованих маткових залоз з гіперплазією залозистого епітелію, його злушенням, явищами до некрозу і фіброзу, руйнуванням кровеносних капілярів, місцями повного відшарування ендометрію.

Висновок: Лактобактерії мають здатність спричиняти руйнування тканини ендометріозних вогнищ в експериментальній моделі ендометріозу та можуть розглядатися як перспективні препарати для лікування ендометріозу.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ ЛАКТОБАКТЕРИЙ НА ЭНДОМЕТРИОЗНЫЕ ОЧАГИ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ЭНДОМЕТРИОЗА

Д. Коваль¹, Н.В. Бойко², В.М. Кирик³, Т. Луценко³,
Х. М. Щубелка²

¹Буковинский государственный медицинский университет (г. Черновцы),

²Ужгородский Национальный университет (г. Ужгород)

³Институт генетической и регенеративной медицины Национальной академии медицинских наук Украины (г. Киев)

Лечение эндометриоза ассоциированного с бесплодием, является серьезной медицинской проблемой, ведь существующие на сегодня методы, основанные на хирургическом удалении очагов эндометриоза с последующим назначением гормональных препаратов, не всегда демонстрируют достаточную эффективность. В работе исследовано влияние лактобактерий на ткань экспериментального эндометриоза.

Цель исследования: определить влияние лактобактерий на эффективность лечения эндометриоза в экспериментальной модели.

Матеріали і методи: В роботі використовувалась животною (мишиною) моделлю ендометріоза. Суть моделі заключалась в тому, що лабораторним животним пришивали на брюшину в брыжеечных артериях кусочки ткани рога матки однакового размера с поддержкой модели препаратами эстрогенов. Лабораторные животные (60 половозрелых (3-4 месяца, весом 25-30 г) самок мышей линий FVB «дикого типа» (генотип H-2q) были разделены на 2 группы: 1 группа - 30 мышей, которым в качестве терапевтического агента вводился препарат лактобактерий, и контрольная группа, которую составили 30 мышей, не получавших лечения. В качестве источника лактобактерий был использован препарат «Вагилак» в форме вагинальных капсул с 14-х суток после операции в течение 10 дней путем внутривнутрибрюшинного введения в дозе - 1500000 лактобактерий / животное (в объеме 100 мкл) один раз в день 10 дней.

Гистологические препараты исследовали с помощью светового микроскопа Olympus BX 51.

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты гистологического исследования свидетельствуют о разрушении гипертрофированных маточных желез с гиперплазией железистого эпителия, его шелушением, явлениями к некрозу и фиброзу, разрушением кровеносных капилляров, местами полного отслоения эндометрия.

Вывод: Лактобактерии обладают способностью вызывать разрушение ткани эндометриоза очагов в экспериментальной модели эндометриоза и могут рассматриваться как перспективные препараты для лечения эндометриоза.

bacilli on the tissue of the experimental endometriosis was investigated in the work.

The purpose of the study: to determine the effect of lactobacilli on the effectiveness of the treatment of endometriosis in the experimental model.

Materials and methods. The animal (mouse) model of the endometriosis was used in the work. The essence of the model was that the laboratory animals sewed on the peritoneum to the erythema arteries pieces of tissue of the horn of the uterus of the same size with the support of the model of preparations of estrogens. Laboratory animals (60 sexually mature (3-4 months, weighing 25-30 g) females of wild-type FVB mice (genotype H-2q) were divided into 2 groups: 1 group - 30 mice, which was administered as a therapeutic agent lactobacillus and control group of 30 non-treated mice. As a source of lactobacilli, Vagilak was used in the form of vaginal capsules from 14 days after the operation, within 10 days by intraperitoneal administration at a dose of 1.5 million lactobacilli / animal (in volume of 100 µl) once a day 10 days. The histological preparations were examined using optical optic microscope Olympus BX 51.

Results of the research and their discussion. The results of the histological study indicate the destruction of hypertrophied uterus with hyperplasia of the glandular epithelium, its excitation, the phenomena of necrosis and fibrosis, the destruction of blood capillaries, places of complete detachment of the endometrium.

Conclusion: Lactobacilli have the ability to cause tissue destruction of endometriosis in the experimental model of endometriosis and can be considered as promising drugs for the treatment of endometriosis.

SUMMARY

EFFECT OF LACTOBACILLI ON THE TISSUE OF ENDOMETRIOTIC LESIONS IN EXPERIMENTAL MODELS OF ENDOMETRIOSIS

H.D Koval¹, V. M. Kyryk², T. M. Lutsenko², K.M. Shchubelka³

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)¹

State Institute of Genetic and Regenerative Medicine

National Academy of Medical Sciences of Ukraine (Kyiv)²

Uzhgorod National University (Uzhgorod)³

Treatment of endometriosis associated with infertility is a serious medical problem, since current methods based on the surgical removal of endometriosis foci with subsequent administration of hormonal drugs do not always show sufficient effectiveness. The effect of lacto-

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА НА ЭТАПАХ РАЗВИТИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДИФFUЗНОГО КАРДИОСКЛЕРОЗА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОРГАНИЗМА К ГИПОКСИИ*САТУРСКАЯ А.С., УСИНСКИЙ Р.С., САТУРСКАЯ У.В., ЛЕВЧУК Р.Д.*

ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины», г. Тернополь

Работа является фрагментом фундаментальной темы ДВНЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МОЗ Украины» «Патогенетические закономерности и информационные модели развития патологических процессов в условиях действия чрезвычайных факторов на организм и их коррекция», № гос. регистрации 0113U001239.

ВВЕДЕНИЕ

Признание факта, что сердечная недостаточность, которая неизбежно возникает при развитии фиброза миокарда, – это не просто нарушение насосной функции сердечной мышцы [8, 10, 15], а комплексное системное воспалительное заболевание [12, 13, 14, 16], с вовлечением иммунных механизмов [4, 11, 12], поражающее многие органы и системы, привело к появлению новых терапевтических направлений, которые оказывают существенное влияние на качество жизни и выживаемость больных с сердечной недостаточностью [8, 10, 15]. Так, учеными К. А. Lisman, S. J. Stetson и др. [3] при комплексном рассмотрении патогенеза сердечной недостаточности уделено большое внимание именно иммунологическим и воспалительным изменениям, что обуславливает поиск и изучение новых методов лечения или предотвращения воспалительных изменений для обеспечения и улучшения качества жизни пациентов. В наших предыдущих исследованиях уделено внимание роли воспалительных реакций при моделировании ДКС у животных с разной устойчивостью к гипоксии [2, 9]. В связи с тем, что существует сильная взаимосвязь воспалительных и иммунных реакций [12, 14, 16], необходимо изучить некоторые параметры, характеризующие особенности иммунного ответа при изучаемой патологии.

Микрососудистые расстройства, развивающиеся на фоне длительного течения ишемической болезни сердца приводят к нарушению локального кровотока в органах и тканях, ухудшению газообмена и развитию хронической тканевой гипоксии. Вместе с тем, снижение

оксигенации является далеко не единственным механизмом тканевых повреждений при ИБС и, в частности, кардиоклерозе [9]. Гипоксия является очень важным звеном в патогенезе кардио-васкулярной патологии. В условиях сопровождающего кардиосклероз нейро-иммuno-эндокринного дисбаланса, эти звенья патогенеза замыкаются в порочный круг, разорвать который очень сложно. Поэтому глубокое изучение особенностей каждого из этих звеньев, и в особенности, реакции иммунной системы, у животных с разной индивидуальной резистентностью к гипоксии является актуальной задачей экспериментальной медицины.

Изучение особенностей динамики иммуноглобулинов в сыворотке крови при развитии диффузного ишемически-некротического кардиосклероза у крыс с разной устойчивостью к гипоксии поможет раскрыть влияние врожденной устойчивости к гипоксии на активность и направление ответа гуморального звена иммунной системы организма при изучаемой патологии.

Целью нашего исследования является изучение изменений гуморального иммунитета при моделировании экспериментального диффузного кардиосклероза, а также особенности влияния индивидуальной резистентности организма к гипоксии на активность развития фиброза миокарда.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты было проведено на 112 белых половозрелых лабораторных крысах-самцах массой 190-250 г с соблюдением общих правил и положений Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и других научных целей (Страсбург, 1986), а также Общих этических принципов экспериментов на животных (Киев, 2001). Все животные находились в стандартных условиях вивария на обычном рационе. В начале эксперимента было сформировано 3 экспериментальные группы животных: низкоустойчивые (НГЖ), среднеустойчивые (СГЖ) и высокоустойчивые к гипоксии живот-

ные (ВГЖ). С этой целью использовали методику В. Я. Березовского, которая базируется на определении времени выживания животных в барокамере, при разрежении воздуха до 30 мм рт. ст. (эквивалентно пребыванию на высоте 12000 метров над уровнем моря). Наблюдали за состоянием животного, отмечая время до появления агональных судорог или второго агонального вдоха. Указанный промежуток времени принимали за время выживания животного, которое свидетельствует об индивидуальной устойчивости каждого животного к гипоксии. Описанный тест всем экспериментальным животным проводили дважды с интервалом в две недели. Каждую из групп животных с определенной устойчивостью к гипоксии методом случайного отбора разделяли на контрольную и экспериментальную, животным которой моделировали диффузный ишемически-некротический кардиосклероз (ДИНКС) путем двукратного, с интервалом в 7 суток, введения раствора адреналина гидротартрата (0,5 мг/кг) внутримышечно и 5% раствора кальция глюконата в расчете 1,0 мл на 100 г массы животного интраперитонеально. Через 7, 14 и 30 суток по 6 животных из каждой группы выводили с эксперимента путем тотального кровопускания под общей анестезией (введение тиопентала натрия в дозе 50 мг/кг интраперитонеально). В сыворотке крови определяли содержание Ig M, Ig G, Ig A турбодиметрическим методом с использованием наборов реактивов фирмы "HUMAN" (Германия) в соответствии с инструкциями фирмы-производителя на полу-

автоматическом биохимическом анализаторе Humalyzer 2000, выражая концентрацию Ig M, Ig G, Ig A в г/л [1, 3].

Для статистической обработки результатов использовали параметрические и непараметрические методы оценки полученных данных с использованием программного обеспечения Statsoft STATISTICA 10 («Statsoft», США). Для всех показателей рассчитывали значение средней арифметической выборки (M), стандартное отклонение. Достоверность разницы значений между независимыми количественными величинами определяли при нормальном распределении по критерию Стьюдента, в других случаях – с помощью критерия Манна-Уитни. Различие между величинами считали достоверными при величине $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.

При определении содержания иммуноглобулинов M, G, A в сыворотке крови крыс с разной устойчивостью к гипоксии при моделировании диффузного кардиосклероза на этапах наблюдения 7, 14 и 30 суток были выявлены нарушения функционирования гуморального звена иммунной системы.

Через 7 суток после моделирования ДКС, на первом этапе наблюдения, содержание Ig M в сыворотке крови низкоустойчивых к гипоксии животных увеличилось на 11,4 % ($p < 0,05$) (Табл. 1). Высокоустойчивые и среднеустойчивые к гипоксии животные на моделирование ДКС не среагировали достоверными изменениями содержания Ig M.

Таблица 1

Динамика концентрации иммуноглобулина M в сыворотке крови крыс с разной устойчивостью к гипоксии в раннем периоде развития диффузного кардиосклероза, (M±m)

Устойчивость животных к гипоксии	Контроль (n=8)	Этап наблюдения при моделировании ДКС	
		7 суток (n=8)	14 суток (n=8)
Ig M, г/л			
Низкоустойчивые	0,76±0,02	0,85±0,02 $p < 0,05$	0,53±0,03 $p < 0,001$
Среднеустойчивые	0,75±0,02	0,77±0,02	0,62±0,03 $p < 0,01$
Высокоустойчивые	0,73± 0,02	0,78± 0,02	0,66± 0,02

Примечание. 1. p – достоверность различий показателя на данном этапе по отношению к показателю соответствующей контрольной группы животных.

При дальнейшем развитии кардиосклеротического процесса, через 14 суток ДКС, содержание Ig M в сыворотке крови животных уменьшалось у всех животных: у низкоустойчивых к гипоксии животных содержание Ig M было на 30,2% ($p < 0,001$) меньше, чем в контрольной группе, у среднеустойчивых к гипоксии животных – на

17,5% ($p < 0,01$) меньше, чем в соответствующей контрольной группе, а высокоустойчивые к гипоксии животные на моделирование ДКС среагировали менее интенсивными изменениями содержания Ig M, поскольку данный показатель достоверно не отличался от показателя соответствующей контрольной группы животных.

Как известно, иммунный ответ на антиген может быть первичным и вторичным. Первичный ответ возникает в случае первого контакта иммунной системы с антигеном. Он реализуется через несколько дней, пока В-лимфоциты трансформируются в плазматические клетки и начнут синтезировать Ig M. Вторичный ответ возникает после повторного контакта иммунной системы с антигеном, развивается быстро (2-3 дня) с помощью Ig G. Следует принимать во внимание такое понятие, как иммунологическая толерантность – это нечувствительность иммунной системы к собственным тканям. Это естественная толерантность, которая развивается еще в эмбриональном периоде, но при моделировании диффузного кардиосклероза антигенами могут быть поврежденные клетки миокарда, которые претерпевают некротических изменений при катехоламиново-кальциевой модели повреждения миокарда [9].

На первом этапе наблюдения, через 7 суток после моделирования ДКС, содержание Ig G в сыворотке крови низкоустойчивых к гипоксии животных увеличилось на 44,0 % (p<0,001) (Табл. 2). У среднеустойчивых к гипоксии животных содержание Ig G в сыворотке крови увеличилось на 23,5 % (p<0,001), а высокоустойчивые к гипоксии животные на моделирование ДКС среагировали достоверным повышением данного показателя на 16,3 % (p<0,001). На этапе наблюдения 14 суток ДКС содержание Ig G в сыворотке крови НГЖ было на 42,2 % (p<0,001) больше, чем у животных контрольной группы с низкой устойчивостью к гипоксии. У среднеустойчивых к гипоксии животных содержание Ig G в сыворотке крови на данном этапе было больше на 10,7 % (p<0,001), а у высокоустойчивых к гипоксии животных – на 10,2 % (p<0,01) больше, чем в соответствующих группах контрольных животных.

Таблица 2

Динамика концентрации иммуноглобулина G в сыворотке крови крыс с разной устойчивостью к гипоксии в раннем периоде развития диффузного кардиосклероза, (M±m)

Устойчивость животных к гипоксии	Контроль (n=8)	Этап наблюдения при моделировании ДКС	
		7 суток (n=8)	14 суток (n=8)
Ig G, г/л			
Низкоустойчивые	1,23±0,02	1,77±0,03 p<0,001	1,75±0,02 p<0,001
Среднеустойчивые	1,21±0,02	1,49±0,02 p<0,001	1,34±0,02 p<0,001
Высокоустойчивые	1,19± 0,02	1,38±0,02 p<0,001	1,31±0,03 p<0,01

Примечание. 1. p – достоверность различий показателя на данном этапе по отношению к показателю соответствующей контрольной группы животных.

Содержание иммуноглобулина A (Ig A) является ценным показателем и используется для общей оценки местного иммунитета, способности организма к борьбе с возможными инфекционными агентами, а также для оценки состояния печени, почек, наличия хронического воспаления. Мы определяли содержание Ig A в сыворотке крови в раннем периоде развития ДКС.

На этапе наблюдения 7 суток ДКС содержание Ig A в сыворотке крови животных с разной

устойчивостью к гипоксии достоверно не изменилось, (Табл. 3). На этапе наблюдения 14 суток ДКС содержание Ig A в сыворотке крови НГЖ было на 26,1 % (p<0,05) меньше, чем у животных контрольной группы с низкой устойчивостью к гипоксии. У среднеустойчивых и высокоустойчивых к гипоксии животных содержание Ig A в сыворотке крови на данном этапе достоверно не отличалось от показателей соответствующих групп контрольных животных.

Таблица 3

Динамика концентрации иммуноглобулина A в сыворотке крови крыс с разной устойчивостью к гипоксии в раннем периоде развития диффузного кардиосклероза, (M±m)

Устойчивость животных к гипоксии	Контроль (n=8)	Этап наблюдения при моделировании ДКС	
		7 суток (n=8)	14 суток (n=8)
Ig A, г/л			
Низкоустойчивые	0,34±0,02	0,29±0,02	0,25±0,02 p<0,05
Среднеустойчивые	0,35±0,02	0,32±0,02	0,28±0,02
Высокоустойчивые	0,35±0,01	0,33±0,02	0,32±0,02

Примечание. 1. p – достоверность различий показателя на данном этапе по отношению к показателю соответствующей контрольной группы животных.

Имуноглобулины А - белки, представляющие класс антител А, обеспечивающих местный иммунитет. Они представлены в виде двух фракций: сывороточной, обеспечивающей местный иммунитет, и секреторной (содержащейся в молоке, секретах кишечного и респираторного тракта, слюне, слезной жидкости), создающих вместе с неспецифическими факторами иммунитета защиту слизистых оболочек от микроорганизмов и вирусов. Связываясь с микроорганизмами, антитела класса Ig А задерживают их присоединение к поверхности клеток. Снижение содержания Ig А свидетельствует о недостаточности гуморального и местного иммунитета и свидетельствует об истощении иммунной системы на данном этапе наблюдения. Необходимо также отметить, что моделирование ДКС сопро-

вождается развитием сердечной недостаточности с поражением печени, почек и других органов, что, в свою очередь не может не отразиться на функционировании иммунной системы.

Через 30 суток после инициации развития фиброза миокарда у низкоустойчивых к гипоксии животных ДИНКС сопровождалось уменьшением содержание Ig М на 41,3 % ($p < 0,001$), чем в контрольной группе (Табл. 4), у среднеустойчивых к гипоксии животных – на 21,8 % ($p < 0,001$) меньше, чем в соответствующей контрольной группе, а высокоустойчивые к гипоксии животные на моделирование ДИНКС среагировали менее интенсивными изменениями содержания Ig М, и этот показатель был меньше, чем у соответствующей контрольной группы животных на 19,4 % ($p < 0,01$).

Таблица 4

Содержание иммуноглобулинов М, G, А в сыворотке крови крыс с разной устойчивостью к гипоксии при диффузном кардиосклерозе, (M±m)

Устойчивость животных к гипоксии	Контроль	ДИНКС, этап наблюдения 30 суток
Ig M, г/л		
Низкоустойчивые (n=8)	0,76±0,02	0,45±0,04 $p < 0,001$
Среднеустойчивые (n=8)	0,75±0,02	0,59±0,02 $p < 0,001$
Высокоустойчивые (n=8)	0,73± 0,02	0,59± 0,03 $p < 0,01$
Ig G, г/л		
Низкоустойчивые (n=8)	1,23±0,02	1,67±0,03 $p < 0,001$
Среднеустойчивые (n=8)	1,21±0,02	1,31±0,02 $p < 0,01$
Высокоустойчивые (n=8)	1,19± 0,02	1,25±0,02
Ig A, г/л		
Низкоустойчивые (n=8)	0,34±0,02	0,23±0,02 $p < 0,01$
Среднеустойчивые (n=8)	0,35±0,02	0,27±0,02 $p < 0,01$
Высокоустойчивые (n=8)	0,35±0,01	0,28±0,02 $p < 0,05$

Примечание. p – достоверность различий в сравнении с соответствующей контрольной группой животных.

Моделирование диффузного кардиосклероза у низкоустойчивых к гипоксии животных привело к увеличению содержания Ig G в сыворотке крови на 35,7 % ($p < 0,001$), в сравнении с контрольной группой (Табл. 4), а у среднеустойчивых к гипоксии животных – соответственно на 8,1 % ($p < 0,01$). У высокоустойчивых к гипоксии животных на этапе наблюдения 30 суток ДИНКС не выявлено достоверных отличий от контрольной группы за исследуемым показателем.

Содержание Ig А у животных всех экспериментальных групп значительно уменьшилось к этапу наблюдения 30 суток ДИНКС: на 31,0 %

($p < 0,01$) у низкоустойчивых к гипоксии животных, на 24,2 % ($p < 0,01$) у среднеустойчивых к гипоксии животных, на 19,7 % ($p < 0,05$) у высокоустойчивых к гипоксии животных, чем в соответствующих контрольных группах.

Анализ изменений содержание различных классов иммуноглобулинов в сыворотке крови показал, что к этапу сформированного кардиосклероза наблюдается угнетение иммунитета, что подтверждается выраженным уменьшением содержания Ig М и Ig А в сыворотке крови животных. В то же время незначительное повышение содержания Ig G, особенно интенсивно

выраженное у низкоустойчивых к гипоксии животных, свидетельствует о сохраняющемся напряжении иммунного ответа на собственные поврежденные ткани. Это значительно влияет на течение изучаемого процесса.

Сравнение содержания различных классов иммуноглобулинов в сыворотке крови между группами животных с разной резистентностью к гипоксии показало более интенсивное угнетение иммунитета у низкоустойчивых к гипоксии животных. При моделировании ДИНКС содержание Ig M в сыворотке крови низкоустойчивых к гипоксии животных было на 23,7 % ($p < 0,05$) меньше, чем у среднеустойчивых и высокоустойчивых к гипоксии животных.

Содержание Ig G в сыворотке крови низкоустойчивых к гипоксии животных было на 23,5 % ($p < 0,001$) больше, чем у среднеустойчивых к гипоксии животных. У высокоустойчивых к гипоксии животных этот показатель был на 4,6 % ($p < 0,05$) меньше, чем содержание Ig G в сыворотке крови животных со средней устойчивостью к гипоксии. По данному показателю различие между низко и высокоустойчивыми к гипоксии животными составляло 33,6 % ($p < 0,001$).

Несмотря на уменьшение содержания Ig A в сыворотке крови животных всех экспериментальных групп, достоверных различий между животными с разной резистентностью к гипоксии на изучаемом этапе формирования кардиосклероза не обнаружено.

Иммунная система обеспечивает гомеостаз организма на клеточном и молекулярном уровне организации. Гуморальный иммунитет обеспечивается иммуноглобулинами различных классов, в основном Ig M, Ig G, Ig A, которые синтезируются плазматическими клетками, являющимися конечным этапом дифференцировки В-лимфоцитов под влиянием антигенного стимула и хелперного сигнала [15]. Одной из важных биологических функций иммуноглобулина является связывание антигена и образования циркулирующих иммунных комплексов. В последнее время значительно расширились представления ученых о патогенезе заболеваний, в основе развития которых заложены механизмы измененной иммунологической реактивности. При развитии кардиосклероза и сердечной недостаточности вначале наблюдается активация иммунной системы, что проявляется в повышении продукции провоспалительных цитокинов, активации системы комплемента, и повышении концентрации аутоантител [1, 3]. Иммунную активацию при сердечной недостаточности можно разделить на две категории: активация путем непосредственной антигенной стимуляции и активации иммунной системы, вторичной к сердечной травматизации, при которой появляются «новые» антигены, способные к инициа-

ции иммунного ответа против сердечной ткани. Цитокины имеют важное значение для распространения и увеличения иммунного ответа. Они участвуют в формировании набора клеток в области воспаления, стимулируя деление клеток, пролиферацию и дифференцировку. Циркулирующие уровни фактора некроза опухоли-альфа (TNF-альфа) увеличивается у пациентов с сердечной недостаточностью. Таким образом, цитокины являются ключевыми элементами иммунной активации. Иммунная система реагирует путем удаления некротических и апоптотических клеток, вызывая системную противовоспалительную реакцию [17]. Данное исследование и предыдущие работы [2] подтверждают, что при диффузном кардиосклеротическом процессе наблюдаются иммунные и воспалительные изменения, от активности которых в значительной степени зависит активность фиброза [5, 6, 7].

Реакция иммунной системы на антиген может быть первичной и вторичной. Первичный ответ возникает в случае первого контакта иммунной системы с антигеном. Он реализуется через несколько дней, пока В-лимфоциты трансформируются в плазматические клетки и начнут синтезировать Ig M. На этапе сформированного ДИНКС выявлено уменьшение содержания Ig M, и увеличение содержания Ig G, что указывает на преобладание вторичной ответной реакции на данном этапе. Вторичный ответ возникает после повторного контакта иммунной системы с антигеном, развивается быстро (2-3 дня) с помощью Ig G. При моделировании диффузного кардиосклероза антигенами могут быть поврежденные клетки миокарда, которые претерпевают некротических изменений при катехоламиново-кальциевой модели повреждения миокарда и эти антигены, вероятно, образуются в течении всего периода фиброза миокарда, а не только на начальном этапе. Это подтверждается сохраняющимся напряжением иммунитета, о чем свидетельствует повышенное содержание Ig G, несмотря на общее его угнетение. Наиболее интенсивно это проявляется у низкоустойчивых к гипоксии животных и подтверждается наиболее интенсивными кардиосклеротическими изменениями.

Иммунная система, вместе с нервной и эндокринной системами, относится к основным регуляторным системам организма и в условиях развития ДИНКС она играет важную роль. Существует тесная взаимосвязь между иммунной системой и цитокиновыми механизмами регуляции при развитии патологии. Результаты наших предыдущих исследований выявили разнонаправленную реакцию провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови у животных с низкой устойчивостью к

гипоксии. Такой дисбаланс цитокинового профиля может вызывать нарушения активации и дифференциации иммунокомпетентных клеток, а отсюда и развитие иммунопатологических реакций, нарушений гомеостаза и прямого повреждающего эффекта цитокинов с последующим развитием фиброза миокарда [5, 6].

Выявленные особенности реакции цитокинов [2] и иммунной системы имеют значительное модулирующее влияние на активность пролиферативных процессов в миокарде при развитии ДИНКС. Полученные данные подтверждаются и другими научными исследованиями воспалительных изменений [12, 13, 14, 16] и иммунных нарушений [4, 11, 12] при патологии сердца. Исследования показали, что при хроническом воспалении (Low-grade inflammation) в миокарде [13] уменьшается сократимость миокарда, возникает гипертрофия и фиброз, что приводит к ремоделированию сердца. Исследования влияния модуляторов гипоксия-индуцированного фактора-1 (HIF-1) [9] значительно расширили представление о значении гипоксии в патогенезе многих заболеваний. Выявленные нами различия в иммунном статусе животных с разной резистентностью к гипоксии имеют важное значение в анализе патофизиологических изменений гомеостаза в условиях недостатка кислорода, а также ишемии. Активность кардиосклеротического процесса поддерживается хронической гипоксией и ишемией миокарда. В формировании адекватного ответа организма на гипоксию важную роль играет гипоксия-индуцированный фактор (HIF), в первую очередь, его 1 изоформа (HIF-1) [9]. В условиях хронической гипоксии рост уровня HIF-1 приводит к необратимому повреждению структур миокарда и развитию фиброза. Основными точками воздействия при этом являются: непосредственная регуляция фиброгенеза, контроль эпителиально-мезангиальной трансформации; модуляция процессов воспаления, что подтверждается в данном исследовании. Однако сегодня определено, что спектр реакций при активации HIF-1 значительно шире и включает изменения в ангиогенезе, эритропоэзе, клеточном метаболизме в целом, а также в механизмах регуляции апоптоза [17]. Контроль последнего сложен и зависит от баланса активности про- и антиапоптозных факторов, в котором важную роль играют белки семейства Bcl, цитокиновые механизмы и реакция клеточного и гуморального звеньев иммунной системы.

Клинические исследования довели [10, 13], что у большого количества пациентов с терминальной стадией сердечной недостаточности, независимо от этиологии, выявлено накопление антител к сердечной ткани, что свидетельствует об гуморальной активации и является показате-

лем прогрессирования заболевания.

В процессе моделирования диффузного кардиосклероза выявлены иммунные и воспалительные изменения с характерными особенностями, зависящими от индивидуальной резистентности животных к гипоксии. Эти особенности непосредственно влияют на активность фиброза сердечной мышцы [5, 5, 7] и тяжесть сердечной недостаточности.

ВЫВОДЫ

1. Изменения содержания Ig M, Ig G, Ig A на этапах наблюдения 7, 14 и 30 суток развития диффузного ишемически-некротического кардиосклероза существенно зависят от резистентности животных к гипоксии и претерпевает наименьших изменений при моделировании диффузного кардиосклероза у животных с высокой резистентностью к гипоксии.
2. Моделирование диффузного кардиосклероза сопровождается повышением содержания Ig M в сыворотке крови животных на этапе наблюдения 7 суток с наибольшей интенсивностью у низкоустойчивых к гипоксии животных с последующим снижением этого показателя, не достигающем уровня контроля.
3. Содержание Ig G в сыворотке крови животных на этапах наблюдения 7 и 14 суток диффузного кардиосклероза удерживается выше уровня контрольных животных. Наибольшая интенсивность увеличения содержания Ig G в сыворотке крови выявлена у животных с низкой устойчивостью к гипоксии.
4. Содержание Ig M и Ig A при моделировании диффузного кардиосклероза у животных всех экспериментальных групп уменьшено. Угнетение гуморального звена иммунитета на данном этапе наиболее выражено у животных с низкой устойчивостью к гипоксии.

Перспективы дальнейших исследований. Учитывая результаты, полученные в данной экспериментальной работе, а также наши предыдущие исследования, в дальнейшем целесообразно изучить перспективные пути коррекции выявленных нарушений с помощью препаратов, стимулирующих эндогенные механизмы кардиопротекции у животных с разной устойчивостью к гипоксии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническая иммунология и аллергология / Под ред. А. В. Караулова. – М. : МИА, 2002. – 651 с.
2. Сатурская А.С. Изменения цитокинового профиля крови при экспериментальном

- диффузном кардиосклерозе у крыс с различной устойчивостью к гипоксии / А. С. Сатурская, Ю. И. Бондаренко, В. Е. Пелых // J. of Education, Health and Sport. – 2015. – Т. 5, № 2. – С. 66–78.
3. Чернушенко Е.Ф. Иммунологические методы исследований в клинике / Е. Ф. Чернушенко, Л. С. Когосова. – К.: Здоров'я, 1978. – 159 с.
 4. A study to assess the effects of a broad-spectrum immune modulatory therapy on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the ACCLAIM trial rationale and design / G. Torre-Amione, R. C. Bourge, W. S. Colucci [et al.] // Can J. Cardiol. – 2007. – V. 23, N. 5. – P. 369-376.
 5. Does inflammation trigger fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy: a burning question? / Dirk Westermann // Heart. – 2012. – V. 98, N. 13. – P. 965 – 966.
 6. Effects of telmisartan on inflammation and fibrosis after acute myocardial infarction in rats / Z. Song, J. Bai, L. Zhang [et al.] // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. – 2014. – V. 94, N. 33. – P. 2628 – 2633.
 7. Endomyocardial fibrosis: pathological and molecular findings of surgically resected ventricular endomyocardium / S. D. Iglezias, L. A. Benvenuti, F. Calabrese [et al.] // Virchows Arch. – 2008. – V. 453, N. 3. – P. 233 – 241.
 8. Gullestad L. Review of trials in chronic heart failure showing broad-spectrum anti-inflammatory approaches / L. Gullestad, P. Aukrust // Am. J. Cardiol. – 2005. – V. 95, N. 1. – P. 17 – 23.
 9. HIF-1 α and HIF-2 induce angiogenesis and improve muscle energy recovery / H. Niemi, K. Honkonen, P. Korpisalo [et al.] // Eur. J. Clin. Invest. – 2014. – V. 44, N. 10. – P. 989 – 999.
 10. High proportion of patients with end-stage heart failure regardless of aetiology demonstrates anti-cardiac antibody deposition in failing myocardium: humoral activation, a potential contributor of disease progression / K. A. Youker, C. Assad-Kottner, A. M. Cordero-Reyes [et al.] // Eur. Heart J. – 2014. – V. 35, N. 16. – P. 1061-1068.
 11. Immune modulation in heart failure: past challenges and future hopes / J. H. Flores-Arredondo, G. Garcia-Rivas, G. Torre-Amione // Curr. Heart Fail. Rep. – 2011. – V. 8, N. 1. – P. 28-37.
 12. Inflammatory and anti-inflammatory cytokines in chronic heart failure: potential therapeutic implications / P. Aukrust, L. Gullestad, T. Ueland [et al.] // Ann. Med. – 2005. – V. 37, N. 1. – P. 74 – 85.
 13. Low-grade inflammation and the phenotypic expression of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy // J. Kuusisto, V. Krj, P. Sipola [et al.] // Heart. – 2012. – V. 98, N. 13. – P. 1007 – 1013.
 14. The influence of aetiology on inflammatory and neurohumoral activation in patients with severe heart failure: a prospective study comparing Chagas' heart disease and idiopathic dilated cardiomyopathy / A. O. Mocelin, V. S. Issa, F. Bacal [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2005. – V. 7, N. 1. – P. 869 – 873.
 15. The role of B-cells in heart failure / A. M. Cordero-Reyes, K. A. Youker, G. Torre-Amione // Methodist Debaquey Cardiovasc. J. – 2013. – V. 9, N. 1. – P. 15-19.
 16. The role of inflammation in the pathogenesis of heart failure / K. A. Lisman, S. J. Stetson, M. M. Koerner [et al.] // Curr. Cardiol. Rep. – 2002. – V. 4, N. 3. – P. 200-205.
 17. TNF provokes cardiomyocyte apoptosis and cardiac remodeling through activation of multiple cell death pathways / S. B. Haudek, G. E. Taffet, M. D. Schneider [et al.] // J. Clin. Invest. – 2007. – V. 117, N. 9. – P. 2692 – 2701.

РЕЗЮМЕ

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА НА ЭТАПАХ РАЗВИТИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДИФFUЗНОГО КАРДИОСКЛЕРОЗА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОРГАНИЗМА К ГИПОКСИИ

Сатурская А.С., Усинский Р.С., Сатурская У.В., Левчук Р.Д.
ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины», г. Тернополь

Введение. Развитие фиброза миокарда и, как следствие, сердечной недостаточности рассматривается как комплексное системное воспалительное заболевание, с вовлечением иммунных механизмов, поражающее многие органы и системы, привело к появлению новых терапевтических направлений, которые оказывают существенное влияние на качество жизни и выживаемость больных с сердечной недостаточностью. В связи с тем, что существует сильная взаимосвязь воспалительных и иммунных реакций, необходимо изучить некоторые параметры, характеризующие особенности иммунного ответа при изучаемой патологии. Изучение особенностей динамики иммуноглобулинов в сыворотке крови при развитии диффузного ишемически-некротического кардиосклероза у крыс с разной устойчивостью к гипоксии поможет раскрыть влияние врожденной устойчивости к гипоксии на активность и направление ответа гуморального звена иммунной системы организма при изучаемой патологии.

Цель исследования – изучение изменений гуморального иммунитета при моделировании экспериментального диффузного кардиосклероза, а также особенности влияния индивидуальной резистент-

ности организма к гипоксии на активность развития фиброза миокарда.

Материалы и методы исследования. В экспериментах на 112 белых половозрелых лабораторных крысах-самцах исследовано содержание Ig M, Ig G, Ig A через 7, 14 и 30 суток после моделирования диффузного ишемически-некротического кардиосклероза с предварительным определением их индивидуальной чувствительности к гипоксии.

Результаты. Моделирование диффузного кардиосклероза сопровождается повышением содержания Ig M в сыворотке крови животных на этапе наблюдения 7 суток с наибольшей интенсивностью у низкоустойчивых к гипоксии животных с последующим снижением этого показателя, не достигающем уровня контроля. Содержание Ig G в сыворотке крови животных на этапах наблюдения 7 и 14 суток диффузного кардиосклероза удерживается выше уровня контрольных животных. Наибольшая интенсивность увеличения содержания Ig G в сыворотке крови выявлена у животных с низкой устойчивостью к гипоксии. Содержание Ig M и Ig A при моделировании диффузного кардиосклероза у животных всех экспериментальных групп уменьшено. Угнетение гуморального звена иммунитета на данном этапе наиболее выражено у животных с низкой устойчивостью к гипоксии.

Выводы. Изменения содержания Ig M, Ig G, Ig A на этапах наблюдения 7, 14 и 30 суток развития диффузного ишемически-некротического кардиосклероза существенно зависят от резистентности животных к гипоксии и претерпевает наименьших изменений при моделировании диффузного кардиосклероза у животных с высокой резистентностью к гипоксии.

Ключевые слова: устойчивость к гипоксии, диффузный кардиосклероз, иммунный ответ.

РЕЗЮМЕ

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ НА ЕТАПАХ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДИФУЗНОГО КАРДІОСКЛЕРОЗУ ЗАЛЕЖНО ВІД ІНДИВІДУАЛЬНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ОРГАНІЗМУ ДО ГІПОКСІЇ

Сатурська Г.С., Усинський Р.С., Сатурська У.В., Левчук Р.Д.
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», м. Тернопіль

Вступ. Розвиток фіброзу міокарда і, як наслідок, серцевої недостатності розглядається як комплексне системне запальне захворювання, з залученням імунних механізмів, що вражає багато органів і систем, призвело до появи нових терапевтичних напрямків, які мають істотний вплив на якість життя і виживання хворих із серцевою недостатністю. У зв'язку з тим, що існує сильний взаємозв'язок запальних та імунних реакцій, необхідно вивчити деякі параметри, що характеризують особливості імунної відповіді при досліджуваній патології. Вивчення особливостей динаміки імуноглобулінів в сироватці крові при розвитку дифузного ішемічно-некротичного кардіосклерозу у щурів з різною стійкістю до гіпоксії допоможе розкри-

ти вплив вродженої стійкості до гіпоксії на активність та надсилання відповіді гуморальної ланки імунної системи організму при досліджуваній патології.

Мета дослідження - вивчення змін гуморального імунітету при моделюванні експериментального дифузного кардіосклерозу, а також особливості впливу індивідуальної резистентності організму до гіпоксії на активність розвитку фіброзу міокарда.

Матеріали і методи. В експериментах на 112 білих статевозрілих лабораторних щурах-самцях досліджено зміст Ig M, Ig G, Ig A через 7, 14 і 30 діб після моделювання дифузного ішемічно-некротичного кардіосклерозу з попереднім визначенням їх індивідуальної чутливості до гіпоксії.

Результати. Моделювання дифузного кардіосклерозу супроводжується підвищенням вмісту Ig M в сироватці крові тварин на етапі спостереження на протязі 7 діб з найбільшою інтенсивністю у низькостійких до гіпоксії тварин з подальшим зниженням цього показника, що не досягає рівня контролю. Зміст Ig G в сироватці крові тварин на етапах спостереження 7 і 14 діб дифузного кардіосклерозу утримується вище рівня контрольних тварин. Найбільша інтенсивність збільшення утримання Ig G в сироватці крові виявлено у тварин з низькою стійкістю до гіпоксії. Зміст Ig M і Ig A при моделюванні дифузного кардіосклерозу у тварин усіх експериментальних груп зменшено. Пригнічення гуморальної ланки імунітету на даному етапі найбільш виражено у тварин з низькою стійкістю до гіпоксії.

Висновки. Зміни вмісту Ig M, Ig G, Ig A на етапах спостереження 7, 14 і 30 діб розвитку дифузного ішемічно-некротичного кардіосклерозу істотно залежать від резистентності тварин до гіпоксії і знає найменших змін при моделюванні дифузного кардіосклерозу у тварин з високою резистентністю до гіпоксії.

Ключові слова: стійкість до гіпоксії, дифузний кардіосклероз, імунна відповідь.

SUMMARY

DYNAMICS OF INDICATORS OF HUMORAL IMMUNITY AT THE STAGES OF EXPERIMENTAL DIFFUSE CARDIOSCLEROSIS DEPENDING ON THE INDIVIDUAL RESISTANCE OF THE ORGANISM TO HYPOXIA

Saturka H.S., Usynskiy R.S., Saturka U.V., Levchuk R.D.
Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ternopil

Introduction. The development of myocardial fibrosis and, as a result, heart failure is considered as a complex systemic inflammatory disease, involving immune mechanisms affecting many organs and systems, has led to the emergence of new therapeutic directions that have a significant impact on the quality of life and survival of patients with heart failure. Due to the fact, that there is a strong relationship between inflammatory and immune reactions, it is necessary to study some parameters characterizing the features of the immune response in the pathology. Studying the characteristics of the immunoglobulin dynamics of in the blood serum during the development of diffuse ischemic-necrotic

cardiosclerosis in rats with different resistance to hypoxia will help uncover the effect of innate resistance to hypoxia on the activity and direction of the humoral response of the body's immune system in the pathology under study.

The purpose of the study is to study changes in humoral immunity in the simulation of experimental diffuse cardiosclerosis, as well as the peculiarities of the effect of individual body resistance to hypoxia on the activity of the development of myocardial fibrosis.

Materials and methods. In experiments on 96 white mature laboratory rats-males, the content of Ig M, Ig G, Ig A was investigated after 7, 14 and 30 days of the modelling of diffuse ischemic-necrotic cardiosclerosis with a preliminary determination of their individual sensitivity to hypoxia.

Results. Simulation of diffuse cardiosclerosis is accompanied by an increase in the Ig M content in the blood serum of animals at the observation stage of 7 days with the highest intensity in animals with low resistance to hy-

poxia followed by a decrease in this indicator not reaching the level of control. The content of Ig G in the serum of animals at the stages of observation of 7 and 14 days of diffuse cardiosclerosis is maintained above the level of control animals. The highest intensity of the increase in the content of Ig G in serum was detected in animals with low resistance to hypoxia. The content of Ig M and Ig A when modeling diffuse cardiosclerosis in animals of all experimental groups is reduced. Inhibition of humoral immunity at this stage is most pronounced in animals with low resistance to hypoxia.

Conclusion. Changes in the content of Ig M, Ig G, and Ig A at the stages of observation of 7, 14, and 30 days of diffuse ischemic necrotic cardiosclerosis significantly depend on the resistance of animals to hypoxia and undergo the least changes in modeling diffuse cardiosclerosis in animals with high resistance to hypoxia.

Key words: resistance to hypoxia, diffuse cardiosclerosis, immune response.

© Грушко В.В., 2018

УДК 612.766.1: 616-092.19: 577.121.9: 615.2

РЕЗУЛЬТАТИ ВИКОРИСТАННЯ АДЕМЕТІОНІНУ І ЙОГО ВІДДАЛЕНІ ЕФЕКТИ НА ПОКАЗНИКИ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ІМУННИХ КЛІТИН У СПОРТСМЕНІВ ВИСОКОЇ ПРОФЕСІЙНОЇ МАЙСТЕРНОСТІ І У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

ГРУШКО В.В.

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського

ВСТУП

Вивчення закономірностей функціонування імунної системи, патогенетичних механізмів її порушень при впливі на людину різних негативних факторів, а також розробка засобів і методів профілактики та корекції цих порушень відносяться до пріоритетних напрямів фундаментальної і практичної медицини. Імунна система як одна з ключових інтегральних та регуляторних систем макроорганізму знаходиться в останні роки в полі зору дослідників найрізноманітніших галузей медицини та суміжних спеціальностей [3]. Увага до змін в системі імунітету, які сьогодні переросли в глобальну медико-соціальну проблему, обумовлена значним поширенням цих порушень [2]. Підвищена напруженість тренувально-змагального процесу в спорті вищих досягнень має на організм спортсмена екстремальний психофізичний вплив, який може бути причиною виникнення серйозних порушень діяльності низки органів і систем [1, 2]. До числа найбільш чутливих до граничних спортивних навантажень відноситься єдина регуляторна система організму, яка об'єднує воедино нервову, ендокринну та імунну системи [5]. Під дією високих психофізичних навантажень показники системи імунітету можуть виходити за межі фізіологічних меж і мати патологічний характер,

будучи причиною зростання захворюваності і зниження спортивної результативності [4, 6].

Мета дослідження. Провести порівняльний аналіз функціональної активності імунних клітин у спортсменів високої професійної майстерності в період максимальних фізичних навантажень і у хворих на хронічний гепатит С і вплив гепатопротектора адеметіоніну на показники функціональної активності імунних клітин в обох групах та його віддалені ефекти.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

З дотриманням принципів біоетики та деонтології на базі фізкультурного диспансеру було обстежено 38 практично здорових осіб, 34 спортсмени-біатлоністи високої професійної майстерності і 40 хворих на хронічний гепатит С. Було отримано інформовану згоду в письмовому вигляді. Матеріал для досліджень: венозна кров. Методи діагностики: проточна цитофлуориметрія.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Згідно наших даних (табл. 1), спонтанна активність фагоцитів статистично достовірно не змінюється, як у спортсменів високої кваліфікації на висоті максимальних фізичних навантажень, так і в хворих хронічним гепатитом С.

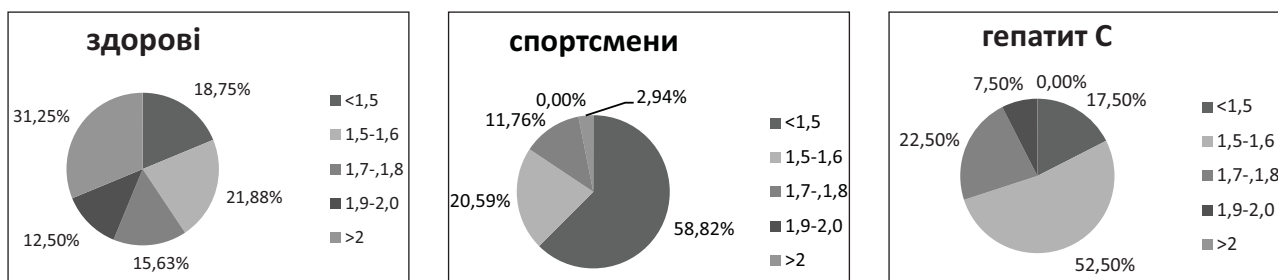
Таблиця 1

Порівняльна характеристика функціональної активності імунних клітин у спортсменів високої професійної майстерності в період максимальних фізичних навантажень і у хворих на хронічний гепатит С (M ± m)

Показники	Контрольна група	Спортсмени на висоті максимальних фізичних навантажень	Хворі на хронічний гепатит С	P
	n=38	n=34	n=40	
Спонтанна активність	104,19±2,22	102,76±2,16	100,47±1,27	> 0,05
Індукована активність	198,56±9,74	145,79±1,94	159,15±1,19	< 0,05
Фагоцитарний індекс	1,91±0,11	1,44±0,04	1,59±0,02	< 0,05
Проліферативна активність лімфоцитів (РБТЛ) з мітогеном Кон. А	1,32±0,02	1,14±0,01	1,28±0,01	< 0,05
Циркуючі імунні комплекси великі	19,97±0,92	25,85±0,7	28,55±0,75	< 0,05
Циркуючі імунні комплекси середні	76,44±1,69	75,76±1,66	82,85±1,51	> 0,05
Циркуючі імунні комплекси дрібні	157,69±2,43	174,41±1,72	184,6±1,72	< 0,05

Індукована активність фагоцитів статистично достовірно знижується на 26,6 % у спортсменів вищої професійної майстерності під час максимальних фізичних навантажень і на 19,8 % в хворих на хронічний гепатит С, порівняно з контрольною групою. Дана активність фагоцитів у спортсменів високої кваліфікації на висоті максимальних фізичних навантажень статистично достовірно знижується в більшій мірі, ніж у хворих хронічним гепатитом С (різниця становить 9,2 %).

Фагоцитарний індекс статистично достовірно зменшується, як у спортсменів високої кваліфікації, так і в хворих хронічним гепатитом С (на 26,1 % і 18,4 % відповідно), порівняно з контрольною групою. Між показником фагоцитарного індексу в спортсменів вищої професійної майстерності в період максимальних фізичних навантажень і показником фагоцитарного індексу хворих хронічним гепатитом С існує статистично достовірна різниця: у хворих на хронічний гепатит С він є вищим на 10,4 %.



Мал. 1. Розподіл обстежуваних за величиною фагоцитарного індексу

Проліферативна активність лімфоцитів (РБТЛ) з мітогеном Кон. А у хворих на хронічний гепатит С, в порівнянні з нормою, практично не змінюється. А у спортсменів високої кваліфікації на висоті максимальних фізичних навантажень вона статистично достовірно нижча, як в порівнянні з нормою, так і з групою хворих на хронічний гепатит С (на 13,6 % і 10,9 % відповідно).

Кількість великих імунних комплексів статистично достовірно збільшується, як у спортсменів високої кваліфікації на висоті максимальних фізичних навантажень, так і в хворих на хронічний гепатит С (на 29,4 % і 42,9 % відповідно).

Кількість середніх імунних комплексів у спортсменів високої кваліфікації статистично достовірно не змінюється. Згідно отриманих нами даних, у хворих на хронічний гепатит С, циркулюючі імунні комплекси середні статистично достовірно також не змінюються.

Рівень циркулюючих імунних комплексів дрібних статистично достовірно підвищується,

як у спортсменів вищої професійної майстерності в період максимальних фізичних навантажень, так і в хворих на хронічний гепатит С (на 10,6 % і 17,1 % відповідно).

Таким чином, більшість показників функціональної активності імунних клітин (індукована активність фагоцитів, фагоцитарний індекс, циркулюючі імунні комплекси великі і циркулюючі імунні комплекси дрібні) у спортсменів високої майстерності на висоті максимальних фізичних навантажень і у хворих на хронічний гепатит С, змінюються однонаправлено. А саме: індукована активність фагоцитів і фагоцитарний індекс зменшуються, а циркулюючі імунні комплекси великі і циркулюючі імунні комплекси дрібні – збільшуються. Єдиним виключенням є проліферативна активність лімфоцитів (РБТЛ) з мітогеном Кон. А, яка у спортсменів при максимальних фізичних навантаженнях знижується, в порівнянні з нормою, а у хворих на хронічний гепатит С не змінюється.

Таблиця 2

Порівняльна характеристика результатів використання адеметіоніну і його віддалених ефектів на показники функціональної активності імунних клітин у спортсменів високої професійної майстерності (M ± m)

Показники	Контрольна група	Спортсмени		Хворі на хронічний гепатит С		р 2-3	р 4-5	р 3-5
		Через місяць прийому адеметіоніну	Через 10 днів після припинення прийому адеметіоніну	Через місяць прийому адеметіоніну	Через 10 днів після припинення прийому адеметіоніну			
	1	2	3	4	5			
	n=38	n=18	n=10	n=18	n=10	р	р	р
Спонтанна активність	104,19±2,22	104,37±2,72	101,2±2,13	100,57±2,14	115,86±3,64	> 0,05	< 0,05	< 0,05
Індукована активність	198,56±9,74	185,67±4,98	311,5±12,66	215,22±9,49	178,5±13,3	< 0,05	< 0,05	< 0,05

Продовження таблиці

	1	2	3	4	5	p 2-3	p 4-5	p 3-5
	n=38	n=18	n=10	n=18	n=10	p	p	p
Фагоцитарний індекс	1,95±0,11	1,91±0,08	3,09±0,14	2,17±0,12	1,57±0,16	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Проліферативна активність лімфоцитів (РБТЛ) з мітогеном Кон. А	1,32±0,02	1,2±0,02	1,39±0,02	1,42±0,04	1,47±0,06	< 0,05	> 0,05	> 0,05
Циркулюючі імунні комплекси великі	19,97±0,92	16,11±0,73	14,1±0,75	16,33±0,55	23±1,48	> 0,05	< 0,05	< 0,05
Циркулюючі імунні комплекси середні	76,44±1,69	76,17±1,54	71,4±3,08	75±2,94	82,8±3,26	> 0,05	> 0,05	< 0,05
Циркулюючі імунні комплекси дрібні	157,69±2,43	147,78±2,12	139,9±1,91	144,67±1,79	150,1±2,39	> 0,05	> 0,05	< 0,05

В період відновлення спортсменів високої кваліфікації, котрі приймали адеметіонін змінювалися такі показники функціональної активності імунних клітин (табл.2), як індукована активність фагоцитів, яка статистично достовірно була нижчою на 15,9 % і проліферативна активність лімфоцитів (РБТЛ) з мітогеном Кон. А, яка була статистично достовірно меншою на 18,3 %, порівняно з відповідними показниками функціональної активності імунних клітин у обстежуваних хворих на гепатит С, які приймали адеметіонін.

Віддалені результати (через десять днів після закінчення прийому адеметіоніну) показників функціональної активності імунних клітин у спортсменів вищої професійної майстерності наступні: індукована активність фагоцитів статистично достовірно збільшується на 67,8 %, фагоцитарний індекс статистично достовірно підвищується на 61,8 % і проліферативна активність лімфоцитів (РБТЛ) з мітогеном Кон. А також статистично достовірно зростає на 15,8 %, порівняно з показниками функціональної активності імунних клітин у спортсменів після місячного періоду відновлення з прийомом адеметіоніну. Щодо решти показників функціональної активності імунних клітин, то вони статистично достовірно не змінювалися, порівняно з показниками функціональної активності імунних клітин спортсменів після місячного періоду відновлення з прийомом адеметіоніну.

Віддалені результати показників функціональної активності імунних клітин у хворих на хронічний гепатит С через десять днів після завершення місячного прийому адеметіоніну статистично достовірно змінювалися, а саме спонтанна активність фагоцитів збільшувалась

на 15,2 %, індукована активність фагоцитів зменшувалася на 17,1 %, фагоцитарний індекс знижувався на 27,6 % і кількість циркулюючих імунних комплексів великих підвищувалася на 40,8 %, порівняно з показниками в період припинення прийому адеметіоніну.

Порівняльна характеристика результатів використання адеметіоніну і його віддалених ефектів на показники функціональної активності імунних клітин у спортсменів високої професійної майстерності та хворих на хронічний гепатит С, показує, що спонтанна активність фагоцитів у спортсменів високої майстерності статистично достовірно нижча на 14,5 %, індукована активність фагоцитів статистично достовірно вища на 42,7 %, фагоцитарний індекс статистично достовірно вищий на 49,2 %, а кількість циркулюючих імунних комплексів великих, середніх і дрібних статистично достовірно менша на 63,1 %, 15,9 % і 7,3 % відповідно, порівняно з показниками функціональної активності імунних клітин у хворих на хронічний гепатит С, які пройшли місячний період очікування на противірусну терапію з прийомом адеметіоніну.

Отже, згідно наших досліджень, показники функціональної активності імунних клітин однаково ефективно покращували свої рівні в обох досліджуваних групах: в групі спортсменів, які відновлювалися після максимальних фізичних навантажень і в групі хворих на хронічний гепатит С. Єдиним виключенням є проліферативна активність лімфоцитів (РБТЛ) з мітогеном Кон. А, яка статистично достовірно більш виражено реагувала на прийом адеметіоніну в групі хворих на хронічний гепатит С. Що стосується віддалених результатів, то в цьому випадку ми бачимо діаметрально протилежну картину. В групі

спортсменів, які приймали адеметіонін, позитивні зрушення функціональної активності імунних клітин мали статистично достовірно більш стійкий характер, ніж у групі хворих на хронічний гепатит С (за виключенням проліферативної активності лімфоцитів (РБТЛ) з мітогеном Кон. А).

ВИСНОВКИ

1. Більшість показників функціональної активності імунних клітин у спортсменів високої майстерності на висоті максимальних фізичних навантажень і у хворих на хронічний гепатит С, змінюються однонаправлено; єдиним виключенням є проліферативна активність лімфоцитів (РБТЛ) з мітогеном Кон. А, яка у спортсменів при максимальних фізичних навантаженнях знижується, в порівнянні з контрольною групою, а у хворих на хронічний гепатит С не змінюється.
2. Адеметіонін позитивно впливає на відновлення показників функціональної активності імунних клітин у спортсменів високої майстерності на висоті максимальних фізичних навантажень і у хворих на хронічний гепатит С.
3. Віддалені результати використання адеметіоніну в групі спортсменів мали статистично достовірно більш стійкий характер, ніж у групі хворих на хронічний гепатит С

ЛІТЕРАТУРА

1. Афанасьєва И.А. Зависимость фагоцитарной активности лейкоцитов от уровня кортизола у спортсменов при физических нагрузках / И.А. Афанасьєва // Учен. зап. ун-та им. П.Ф. Лесгафта. – 2011. – № 8 (78). – С. 15–20.
2. Афанасьєва И.А. Уровень кортизола и фагоцитарная активность лейкоцитов у спортсменов при высоких физических нагрузках / И. А. Афанасьєва // Ученые зап. ун-та им. П. Ф. Лесгафта. – 2009. – № 8 (54). – С. 6–9.
3. Осадчая О.И., Футорный С.М., Шматова Е.А. Особенности изменений цитокинового статуса у спортсменов в зависимости от уровня физической нагрузки / О.И.Осадчая, С.М.Футорный, Е.А. Шматова // Спортивная медицина. – 2016. – № 1. – С. 57-63
4. Суздальницкий Р.С. Новые подходы к понижению спортивных стрессорных иммунодефицитов / Р.С. Суздальницкий, В.А. Левандо // Теория и практика физ.культуры. – 2003. – № 1. – С. 18–22.
5. Таймазов В.А. Спорт и иммунитет / В.А. Таймазов, В.Н. Цыган, Е.Г. Мокеєва. – СПб.: Олимп, 2003. – 200 с.

6. Футорный С.М. Влияние физических нагрузок на гуморальную иммунную реакцию / С.М. Футорный, В.К. Позур, М.Ю. Макаруч // Вісн. КНУ: Сер. Біологія. – 2005. – № 45-46. – С. 43-46.

РЕЗЮМЕ

РЕЗУЛЬТАТИ ВИКОРИСТАННЯ АДЕМЕТИОНІНУ І ЙОГО ВІДДАЛЕНІ ЕФЕКТИ НА ПОКАЗНИКИ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ІМУННИХ КЛІТИН У СПОРТСМЕНІВ ВИСОКОЇ ПРОФЕСІЙНОЇ МАЙСТЕРНОСТІ І У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

Грушко В.В.

Тернопільський державний медичний університет
ім. І.Я. Горбачевського

Вступ. У спортсменів високої професійної майстерності на висоті максимальних фізичних навантажень спостерігаються статистично достовірні зміни з боку функціональної активності імунних клітин, які багато в чому нагадують аналогічні зміни при хронічному гепатиті С. Прийом спортсменами адеметіоніну у відновний період призводив до нормалізації показників функціональної активності імунних клітин, які залишалися стабільними у віддалений період.

Мета дослідження. Провести порівняльний аналіз функціональної активності імунних клітин у спортсменів високої професійної майстерності в період максимальних фізичних навантажень і у хворих на хронічний гепатит С і вплив гепатопротектора адеметіоніну на показники функціональної активності імунних клітин в обох групах.

Матеріали і методи. Було обстежено 38 практично здорових осіб, 34 спортсмени-біатлоністи високої професійної майстерності на висоті максимальних фізичних навантажень і 40 хворих на хронічний гепатит С.

Оцінювалися такі показники функціональної активності імунних клітин: спонтанна активність, індукована активність, фагоцитарний індекс, проліферативна активність лімфоцитів (РБТЛ) з мітогеном Кон. А, циркулюючі імунні комплекси великі, циркулюючі імунні комплекси середні, циркулюючі імунні комплекси дрібні. Методи діагностики: проточна цитофлуориметрія.

Результати дослідження і їх обговорення. Визначені показники функціональної активності імунних клітин, які змінюються у спортсменів високої професійної майстерності в період максимальних фізичних навантажень, показано позитивний вплив адеметіоніну на нормалізацію імунного статусу спортсменів під час його прийому і у віддалений період. При хронічному гепатиті С теж під час прийому адеметіоніну спостерігалася нормалізація показників функціональної активності імунних клітин але вона була нетривалою і зникла після відміни гепатопротектора.

Висновки. Адеметіонін позитивно впливає на показники функціональної активності імунних клітин як у спортсменів високої професійної майстерності в період відновлення після максимальних фізичних на-

вантажень, так і у хворих на хронічний гепатит С, але у останніх нормалізація була нетривалою.

Ключові слова: фізичні навантаження, функціональна активність імунних клітин, спортсмени, гепатит С.

РЕЗЮМЕ

РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АДЕМЕТИОНИНА И ЕГО ОТДАЛЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ НА ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ИММУННЫХ КЛЕТОК У СПОРТСМЕНОВ ВЫСОКОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО МАСТЕРСТВА И У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

Грушко В.В.

Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я.Горбачевского

Введение. У спортсменов высокого профессионального мастерства на высоте максимальных физических нагрузок наблюдаются статистически достоверные изменения со стороны функциональной активности иммунных клеток, которые во многом напоминают аналогичные изменения при хроническом гепатите С. Прием спортсменами адеметионина в восстановительный период приводило к нормализации показателей функциональной активности иммунных клеток, которые оставались стабильными в отдаленный период.

Цель исследования. Провести сравнительный анализ функциональной активности иммунных клеток у спортсменов высокого профессионального мастерства в период максимальных физических нагрузок и у больных хроническим гепатитом С и влияние гепатопротектора адеметионина на показатели функциональной активности иммунных клеток в обеих группах.

Материалы и методы. Было обследовано 38 практически здоровых лиц, 34 спортсмена-биатлониста высокого профессионального мастерства на высоте максимальных физических нагрузок и 40 больных хроническим гепатитом С.

Оценивались такие показатели функциональной активности иммунных клеток: спонтанная активность, индуцированная активность, фагоцитарный индекс, пролиферативная активность лимфоцитов (РБТЛ) с митогеном Кон. А, циркулирующие иммунные комплексы большие, циркулирующие иммунные комплексы средние, циркулирующие иммунные комплексы мелкие. Методы диагностики: проточная цитофлуориметрии.

Результаты исследования и их обсуждение. Определены показатели функциональной активности иммунных клеток, которые меняются у спортсменов высокого профессионального мастерства в период максимальных физических нагрузок, показано положительное влияние адеметионина на нормализацию иммунного статуса спортсменов во время его приема и в отдаленный период. При хроническом гепатите С тоже во время приема адеметионина наблюдалась нормализация показателей функциональной активности иммунных клеток но она была непродолжительной и исчезала после отмены гепатопротектора.

Выводы. Адеметионин положительно влияет на показатели функциональной активности иммунных клеток как у спортсменов высокого профессионального

мастерства в период восстановления после максимальных физических нагрузок, так и у больных хроническим гепатитом С, но у последних нормализация была непродолжительной.

Ключевые слова: физические нагрузки, функциональная активность иммунных клеток, спортсмены, гепатит С.

SUMMARY

THE RESULTS OF THE USE OF ADEMETHIONINE AND ITS OTHER EFFECTS ON THE INDICATORS OF THE FUNCTIONAL ACTIVITY OF IMMUNE CELLS IN SPORTSMEN OF HIGH PROFESSIONAL MASTERSHIP AND IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

Grushko V.V.

Ternopil State Medical University named after I.Ya. Gorbachevsky

Introduction. Athletes of high professional skills at a height of maximum physical activity observed statistically significant changes in the functional activity of immune cells, which in many respects resemble similar changes in chronic hepatitis C. Admission of ademethionine during athletes during the recovery period led to the normalization of the functional activity of immune cells, which remained stable in the remote period.

Purpose of the study. To carry out a comparative analysis of the functional activity of immune cells in athletes of high professional skills during the period of maximum physical exertion and in patients with chronic hepatitis C and the effect of the hepatoprotector ademethionin on the functional activity of immune cells in both groups.

Materials and methods. 38 practically healthy individuals, 34 athletes-biathlete of high professional skills at the height of maximum physical exertion and 40 patients with chronic hepatitis C were examined. Such indicators of the functional activity of immune cells were assessed: spontaneous activity, induced activity, phagocytic index, proliferative activity of lymphocytes (RBTL) with mitogen Cohn. And, the circulating immune complexes are large, the circulating immune complexes are medium, the circulating immune complexes are small. Diagnostic methods: flow cytofluorimetry.

Results. The indicators of the functional activity of immune cells, which vary in athletes of high professional skill during the period of maximum physical exertion, are determined, and the positive effect of ademethionine on the normalization of athletes' immune status during its administration and in the long-term period is shown. In chronic hepatitis C, normalization of the functional activity of immune cells was also observed while taking ademethionine, but it was short and disappeared after the withdrawal of the hepatoprotector.

Conclusions. Ademethionine has a positive effect on the functional activity of immune cells in athletes of high professional skill during the recovery period after maximum physical exertion, and in patients with chronic hepatitis C, but in the latter, normalization was short-lived.

Keywords: physical activity, functional activity of immune cells, athletes, hepatitis C.

**ІМУНОЛОГІЧНІ ТА НУТРИЦІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ КАРДІОЛОГІЇ:
ФОКУС НА ТРАНСФЕР ФАКТОР КАРДІО***В.О. МОЙСЕЄНКО*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця
Міжнародна академія екології та медицини
Smart Medical Center, Київ, Україна

Вступ. Перспективним напрямком ведення пацієнтів з ураженням серця і судин є нутриціологічна підтримка. Цей перспективний напрямок є актуальним в теперішній час, коли існує стійка тенденція до хронізації захворювань системи кровообігу, таких як артеріальна гіпертензія (АГ), ішемічна хвороба серця (ІХС), хронічна серцева недостатність, поява феномену «мікспаціологія» (одночасно кількох захворювань), рецидивуючого перебігу, стійкості (резистентності) до лікування, яке застосовують за класичними канонами. Все це зумовлює необхідність впровадження в практику нутрицевтиків, які проявляють свої властивості на гуморальному, клітинному і нервово-рефлекторному рівнях організму.

Протягом останнього десятиліття у структурі захворюваності на хвороби системи кровообігу переважали АГ та ІХС. Впродовж тривалого часу для лікування розладів серцево-судинної діяльності препаратами вибору вважають бета-адреноблокатори, нітрати, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, блокатори кальцієвих каналів, серцеві глікозиди та деякі інші. Але, на жаль, смертність, спричинена хворобами системи кровообігу у структурі загальної смертності протягом останніх 10 років зросла на 17,5% і становила 61,2% у 2000р. АГ становила 41,8% випадків захворюваності на хвороби системи кровообігу серед дорослих та підлітків або 49,4% — серед працездатного населення, а на ІХС — 27,1% або 23,2% відповідно. На об'єднаному пленумі правління Українського наукового товариства кардіологів та Асоціації лікарів-інтерністів «Нові напрямки профілактики і лікування ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії» у рамках міжнародної програми Світової асоціації лікарів-інтерністів нещодавно проведено тренінг на тему «Ураження органів-мішеней при артеріальній гіпертензії: можливості діагностики та лікування» (25-28 вересня 2018, Київ), де обговорювалось питання АГ як одного з головних факторів ризику ІХС та гострого інфаркту міокарда, а також цереброваскулярних захворювань. При ІХС із супутньою АГ інфаркт міокарда виникає в 3-4 рази частіше. За наявності АГ смертність, спричинена цере-

броваскулярними захворюваннями, в 2,5 разів перевищує таку в осіб без АГ. В Україні кожний десятий пацієнт з АГ вмирає в працездатному віці. Прийнято рішення МОЗ України з поточного (2018) року поновити практику регулярних комплексних медичних обстежень у рамках диспансеризації та запровадити моніторинг стану здоров'я населення [«Програма профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні», затверджена Указом Президента України від 4 лютого 1999 р. № 117/99]. Для вирішення проблеми ІХС найближчим часом необхідно розробити нові цільові програмні підходи, зокрема до концепції лікування серцево-судинних захворювань, змістивши акцент на розширення гіполіпідемічних лікарських засобів та поглиблене дослідження ліпідного профілю крові, яке включало в себе визначення не лише загальної холестерину сироватки крові, а також його вмісту в атерогенних фракціях ліпопротеїнів. На думку авторів, у таких програмах чільне місце мають зайняти і питання нутриціології, оскільки здорове харчування знижує ризик розвитку та прогресування серцево-судинних захворювань, як шляхом дії на такі чинники ризику, як рівень холестерину, артеріальний тиск, маса тіла й наявність цукрового діабету, так і незалежно від цих факторів.

Нещодавно встановлено зв'язок між розвитком нестабільної стенокардії, наявністю анти-тіл до певних вірусів (зокрема Коксакі) та дисліпідемією. Механізм патогенного впливу вірусу Коксакі на судинну стінку артерій на разі невідомий, однак фахівці припускають, що ключ до розкриття загадки криється у біохімічних процесах взаємодії вірусу з ліпідним бішаром клітин-мішеней. У доповідях було зазначено необхідність проведення комбінованої гіполіпідемічної та імунотерапевтичної терапії.

Важливу роль у впливі на патогенетичні механізми хвороби відіграє трансфер фактор (ТФ) (Патент США № 6468534, 2011), протиінфекційний ефект якого полягає у підсиленні імунної відповіді проти збудників (мікробів, вірусів). Джерело отримання ТФ - курячий жовток. До кінця 1980-х років ТФ виділяють лише з людської крові. Помимо лейкоцитів людини препарати ТФ

отримують з лейкоцитів тварин або лімфоїдних органів (лімфатичні вузли і селезенка). Але ця процедура була занадто дорогою для того, щоб почати отримувати ТФ у промислових масштабах. У 1989 році був запатентований метод виділення ТФ з молозива корів і жовтка курячих яєць методом ультрамембранної фільтрації; тобто діаліз, як метод розділення низькомолекулярних компонентів, був замінений ультрафільтрацією. Розробка Wilson et al. і в даний час має дуже широке застосування, оскільки, використовуючи відносно просту процедуру, можна отримати великі кількості ТФ, крім того, донорські корови можуть бути імунізовані різними антигенами. З 1997 року компанія 4LIFE Research (США) почала виробляти ТФ в промислових масштабах. Система очистки з використанням колонної та рідинної хроматографії і хроматографії з молекулярною ексклюзивною рідиною виявилася високоефективною і дала змогу отримати різні фракції діючої речовини. Отримання препаратів, що містять ТФ, та їх застосування в медицині, засновано на впливі ТФ на функцію різних імунних компонентів, а також на регуляцію синтезу цитокінів. Кожний патоген може індукувати утворення ТФ. Важливою перевагою препаратів, що містять ТФ в якості терапевтичних агентів є те, що вони індукують швидку імунну відповідь на патоген (впродовж 24 годин) і тим самим зменшують час імунологічної відповіді пацієнта до 9-13 днів (в порівнянні з 10-14 днями без ТФ).

Ще один аспект застосування ТФ в медицині базується на тому, що у виникненні захворювань, таких як рак, ревматоїдний артрит, гепатит, серцеві захворювання, хвороба Альцгеймера і т. д., задіяні CD4 Th1. ТФ являє собою низькомолекулярний екстракт з лімфоцитів, здатний переносити антигенспецифічний клітинний імунітет на Т-лімфоцити. Він успішно використовується в якості ад'ювантної або первинної терапії вірусних, паразитарних, грибкових і деяких бактеріальних інфекцій, а також імунодефіцитів, туберкульозу, СНІД, неоплазії, алергії і аутоімунних захворювань. З інфекцій, які, помітно реагують на ТФ, виділяють ті, що пов'язані з вірусами сімейства герпесів. У ряді публікацій відмічено, що застосування ТФ може запобігти інфекційному процесу або рецидиву, діючи як вакцина.

Крім того, у ТФ є цікавий потенціал: відповідь на виклик невідомих патогенних агентів, ефект «чорного ящика», що дозволяє продукувати антигенспецифічний ТФ до нового збудника, ще до його ідентифікації. Тобто, превентивний потенціал ТФ є таким, що потребує вивчення.

Мета роботи. Мета роботи - вивчення ефективності ТФ Кардіо™ у раціоні дієтичного харчування пацієнтів з ішемічною хворобою серця: стабільною стенокардією як додаткового

джерела пептидів та інших нутрицевтиків.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Вивчення ефективності ТФ Кардіо™ проводилося в рамках клінічного рандомізованого відкритого дослідження. Критерієм включення хворих у дослідження було наявність ішемічної хвороби серця: стабільної стенокардії I – III функціонального класу (ФК). Діагноз встановлювали на основі результатів теста з дозованим фізичним навантаженням. Пацієнтів з некоронарогенними ураженнями міокарда, цукровим діабетом 1-го типу, симптоматичною АГ, серцевою недостатністю вище III ФК NYHA, нестабільною стенокардією або стенокардією IV ФК, а також супутньою важкою патологією в дослідження не включали.

Обстежено 60 хворих зі стабільною стенокардією навантаження I – III ФК. Всі пацієнти отримували загальноприйнятну терапію, яка включала ацетилсаліцилову кислоту (по 75–150 мг на добу), біспролол (по 2,5–10 мг на добу), симвастатин (по 20–40 мг на добу). За наявності супутньої артеріальної гіпертензії додатково призначали еналаприл (по 10–40 мг на добу для досягнення цільового офісного АТ <140/90 мм рт. ст.). При необхідності пацієнти використовували короткодійний нітрогліцерин сублінгвально. Не менше ніж через 3 тижні після початку прийому даних препаратів при стабільному стані пацієнтів і стійкому збереженні цільового АТ після отримання інформованої згоди на участь у дослідженні хворі по мірі поступлення в клініку були рандомізовані на 2 групи по 30 чоловік. Хворим основної групи (n = 30) додатково був призначений ТФ Кардіо™ по 2 капсули 2 рази на добу під час їди, запиваючи стаканом води (240 мл). Тривалість прийому – 4 тижні. Хворі контрольної групи не отримували ТФ Кардіо™.

Обидві групи були порівнянні за статтю, віком та факторами ризику (P >0,05). Обстеження хворих на етапі скринінгу включало анамнез, фізичне обстеження, загальний аналіз крові, біохімічні тести, оцінку функціонального стану і печінки, вимірювання офісного АТ, велоергометричного дослідження з метою верифікації ІХС і визначення толерантності до фізичного навантаження. При аналізі отриманого матеріалу використовувалися методи варіаційної статистики з використанням критеріїв Уїлкоксона і Манна - Уїтні. Довгостроковими вважалися зміни, при яких значення ймовірності виявилася меншими на 5% (p <0,05).

Результати. До лікування хворі обох груп мали скарги на напади стенокардії, що відповідають II-III ФК: в контрольній групі 19 пацієнтів (62% обстежених), в основній - 18 пацієнтів (58% обстежених). Задишку при навантаженні відзначали 17 і 16 хворих відповідно. Набряків у обсте-

жених не було. Ознаки серцевої недостатності відповідали I-II ФК в обох групах. Проведена 4 тижнева терапія не виявила значного впливу на більшість клінічних показників (р в групі до і після лікування у всіх випадках >0,05): три пацієнти з групи порівняння помітили зменшення частоти нападів стенокардії і прийом нітрогліцерину з 3 таблеток на добу до однієї, 7 чоловіків відмітили поліпшення переносимості фізичного навантаження (збільшення темпів ходьби, тривалості піших прогулянок впродовж доби). Серед пацієнтів основної групи у 5-х хворих відмічено зменшення частоти нападів стенокардії і прийому нітрогліцерину на 1–2 таблетки на добу. Покращення переносимості фізичних навантажень у 7 хворих цієї групи (збільшення тривалості безбольового періоду до появи необхідності прийому нітрогліцерину). До початку лікування частота серцевих скорочень (ЧСС), рівні систолічного і діастолічного АТ (САТ і ДАТ) в обох групах істотно не відрізнялися, р між показниками груп порівняння у всіх випадках > 0,05.

Аналогічні результати отримані при аналізі часу навантаження як більш чутливого показника (збільшення на 23,8%, р <0,05). При цьому у контрольній групі показники часу навантаження в ході лікування істотно не змінилися (р між показниками до і після лікування > 0,05). При включенні ТФ Кардіо™ не відмічено змін кількості пацієнтів, у яких навантаження було припинено внаслідок ішемічних змін на ЕКГ. Це може бути обумовлено невеликим терміном спостереження і ранньою стартовою адекватною антиангінальною терапією. У цій ситуації підвищену толерантність до фізичної навантаження можна розглядати як позитив, який приводить до поліпшення якості життя.

Результати проведеного навантажувального тестування на велоергометрі показали, що включення у раціон дієтичного харчування пацієнтів основної групи ТФ Кардіо™ сприяє суттєвому підвищенню толерантності до фізичного навантаження (на 17,3%, р < 0,05), чого не спостерігалось у групі порівняння.

ТФ Кардіо™ показав хорошу переносимість. В жодному з випадків не відмічено побічних ефектів, які б привели до його відміни. В обох випадках пацієнти відмічали покращення стану.

Обговорення. ТФ Кардіо™ – препарат, призначений для всесторонньої підтримки серцево-судинної системи. Відносно недавно знайдені способи направити дію пептидних молекул – носіїв імунної пам'яті людини на підтримку серця і на активність імунної системи проти тих чужерідних агентів, котрі є збудниками різних захворювань серцево-судинної системи. Спектр застосування ТФ надзвичайно широкий і визначається унікальними властивостями.

До 1 капсули (760,6 мг) ТФ Кардіо™ входять – ТФ+вітаміни+мікроелементи+фірмова суміш:

- Трансфер Фактор - екстракт з жовтка курячих яєць 4Life Transver Factor (50 мг);
- Вітамін А (як бета каротин) (2,5 мг);
- Вітамін С (аскорбінова кислота) (32,2 мг);
- Вітамін Е (d-альфа токоферола сукцинат) (28,5) мг;
- Ніацин (ніацинамід) (6,3 мг);
- Вітамін В6 (пиридоксина гідрохлорид) (0,8 мг);
- Фолат (фолієва кислота) (1,4 мг);
- Вітамін В12 (ціанокобаламін) (0,4 мг);
- Магній (аргінат -147 мг, лізинат -124,8 мг, дегідроаскорбат -59,7 мг);
- Цинк (цинка аргінат) (17,2 мг);
- Селен (селенометіонін) (2,6 мг);
- Мідь (міді гліцинат) (5,1 мг);
- Калій (калія цитрат) (35,7 мг);
- Аскорбіл пальмітат (1,3 мг).

Фірмова суміш:

- Екстракт Іглиці колючої (шипуватої)/ *Ruscus aculeatus* (корінь) (17,5 мг) (22% стеролових гетерозидів);
- Гінкго дволопасний (лист) (8 мг) (24% глікозидів флавоно гінкго, 6% терпена лактонів);
- Екстракт глоду - бояришник (квіти і листя)/*Crataegus oxyacantha* (42,3 мг) (1,8% рутина);
- Часник/*Allium sativum* (дезодоровані зубчики) (50 мг);
- Коензим Q10 (1 мг);
- Екстракт дріжджів червоного рису/*Monascus pilosus* (12,5 мг);
- Екстракт гірчака японського (ресвератрол/*Polygonum cuspidatum*) (2,5 мг);
- Імбирна олія (6,3мг).

За умови дотримання дозування - 4 капсули на добу – вдається досягти харчової (поживної) добової цінності раціону, а саме, концентрацій – цинк (10 мг), селен (50 мкг), мідь (2 мг), СоQ 10 (4 мг) і вітаміни А (як бета каротин) (2500 МО), С (200 мг) і Е (d-альфа токоферила сукцинат) (100 МО), ніацин (ніацинамід) (20 мг), вітамін В6 (піридоксина гідрохлорид) (2 мг); які забезпечують ефективну роботу серця, цілісність артерій та судин, гальмують швидкість дії вільних радикалів за рахунок антиоксидантного впливу; калій (48 мг), магній (180 мг) і вітамін С (200 мг) забезпечують еластичність і гнучкість кровонесних судів, що сприяє підтримці нормального тиску, а аргінат магнію забезпечує нормальний стан внутрішніх оболонок судин, що є необхідною умовою оптимального кровотоку.

ТФ Кардіо™ наділений властивістю підтримки оптимального току крові в периферичних су-

динах. Розслабляють кровеносні судини – магній, аргінін, гінко білоба, глід, іглиця колюча.

Зокрема, магній – відповідає за стабільну роботу серцевого м'язу і кровеносної системи, контролює нормальну роботу клітин серця і серцевий цикл, надає гіпотензивний ефект, перешкоджає втраті калію, розвитку атеросклерозу, виявляє антиаритмічну дію. Відомо, що магній бере участь в регуляції кількості холестерину. Він активізує вітамін В6, що міститься в ферменті, під дією якого утворюється лецитин. У свою чергу, лецитин регулює кількість холестерину. За рахунок здатності викликати розслаблення м'язів, магній нормалізує кров'яний тиск. Наукові дослідження довели, що невелика нестача магнію провокує хвороби серця, а значний дефіцит веде до інфарктів. Добова потреба в магнії у дорослої людини складає 300-350 мг, при деяких захворюваннях і станах вона може бути збільшена. Головним джерелом магнію є продукти харчування. Цим мікроелементом багаті бобові, горіхи, хліб з борошна грубого помелу, ячна і перлова крупи, рис, овочі (особливо темно-зеленого кольору), банани, морська капуста, чорнослив, курага. Негативно позначаються на засвоєнні магнію вживання алкоголю і кофеїна.

Аргінін, що входить до складу ТФ Кардіо™ забезпечує відновлення функції ендотелію як показника ефективності терапії серцево-судинних захворювань. Ендотеліальна дисфункція як найбільш рання фаза ураження судин пов'язана насамперед з дефіцитом синтезу NO, який є одним із найважливіших факторів регуляції судинного тону і від якого залежать структурні зміни судинної стінки (ремоделювання).

Більшість вазорегулюючих речовин діє на судинну стінку з допомогою універсального механізму - синтезу ендотелію NO, що утворюється за допомогою фермента NO-синтетази з L-аргініна. Він активує в гладком'язевій клітині гуанілатциклазу, стимулюючи синтез циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) і макрофагів.

Зниження АТ без корекції дисфункції ендотелію не може вважатись успішним. Відновлення функції ендотелію є принциповим завданням терапії через те, що головні фактори ризику розвитку і прогресування атеросклерозу – АГ, ЦД, куріння, гіпергомоцистеїнемія – супроводжуються порушеннями ендотелій-залежної вазодилатації як у коронарному, так і в периферичному кровоотоці.

ТФ Кардіо™ підтримує концентрацію гомоцистеїну на оптимальному рівні. Дисфункція ендотелію – це дисбаланс між продукцією вазодилатуючих, ангіопротекторних, антипроліферативних факторів (NO, простагліциклін, тканинний активатор плазміногену, С-тип натрійуретичного пептиду, ендотеліального гіперполяризуючого фактора) і вазоконстрикторних, протромбо-

тичних, проліферативних (ендотелін, супероксид-аніон, тромбоксан А2, інгібітор тканинного активатора плазміногену). З великої кількості біологічно активних речовин, які продукуються ендотелієм, найважливішим є NO. У нормальних умовах ендотелій постійно продукує NO з допомогою ендотеліальної NO-синтетази (eNOS). NO володіє ангіопротекторними властивостями, пригнічуючи проліферацію гладеньких м'язів судин і моноцитів, тим самим запобігаючи патологічному ремоделюванню судинної стінки і прогресуванню атеросклерозу. Універсальність ангіопротекторної дії зумовлена ще і тим, що NO володіє антиоксидантною активністю, пригнічує агрегацію та адгезію тромбоцитів, ендотеліально-лейкоцитарну взаємодію і міграцію моноцитів.

Встановлено, що NO: зменшує адгезію лейкоцитів до епітелію; гальмує трансендотеліальну міграцію лейкоцитів; підтримує нормальну проникність ендотелію для ліпопротеїдів і моноцитів; пригнічує окислення ЛПНЩ в субендотелію, гальмує проліферацію і міграцію гладком'язових клітин судин і синтез ними колагену, володіє антитромботичними властивостями, пригнічуючи адгезію тромбоцитів, їх активацію і агрегацію; активує тканинний активатор плазміногену. NO є потужним вазодилататором, що регулює тонус судин, приводячи до вазорелаксації опосередковано через підвищення рівнів цГМФ, завдяки чому підтримується нормальний базальний тонус судин і здійснюється вазодилатація у відповідь на різноманітні стимули. З'явилися переконливі дані, що NO є важливою складовою тромботичної відповіді на надрид атеросклеротичної бляшки. При хронічних серцево-судинних захворюваннях відбувається зниження синтезу NO, яке зумовлене: порушеннями експресії або транскрипції eNOS; зниженням доступності запасів L-аргініну для ендотеліальної NOS; прискореним метаболізмом NO (при підвищеному утворенні вільних радикалів). Враховуючи, що перфузія міокарда регулюється резистивними коронарними артеріями, тонус яких залежить від вазодилатуючої здатності коронарного ендотелію, то навіть за відсутності атеросклеротичних бляшок дефіцит NO у коронарному ендотелії здатний призвести до міокардіальної ішемії.

Розуміння ендотеліальної дисфункції як порушення ендотелійзалежної вазодилатації внаслідок порушення синтезу NO формує необхідність проведення профілактичних заходів, спрямованих на зменшення пошкоджень судинної стінки, та є показанням до призначення ТФ Кардіо™ як харчового супроводу призначеної терапії.

Листя і насіння гінго білоба містять флавоноїдні глікозиди, дітерпени (включаючи терпе-

нові сполуки, так звані гінкголіди і білобалиди), проантоціанідини, органічні кислоти, мікроелементи і алкалоїди. Гінкголіди покращують кровотік, розширюючи кровеносні судини і зменшуючи в'язкість крові. Флавоноїди мають потужний антиоксидантний ефект. Гінкго білоба може бути використаний в корекції порушень кровообігу, таких як тромбоз, феномен Рейно. Гінкго білоба ефективний при зниженні рівня пізнавальної активності (деменції) у хворих з порушеннями мислення і пам'яті, з органічним ураженням мозку. Гінкго корисний для поліпшення концентрації уваги, для зменшення проявів тривожності, стресу, лабільності настрою, викликаних зниженням кровотоку в головному мозку. ТФ Кардіо™, і саме гінкго, що входить до його складу, поліпшує обмін речовин, регулює роботу нейротрансмітерів, підвищує рівень кисня в мозку.

Глід (бояришник) містить багато корисних для людини вітамінів (А, С, В4, К, Е) і мікроелементів. Його плоди багаті пектинами, здатними поглинати і видаляти з організму різні токсини.

До складу глуду (бояришника) входять:

- Кумарини – ці сполуки володіють здатністю знижувати в'язкість крові.
- Флавоноїди: виферон, кверцетин, гіперозид (якого особливо багато в квітах бояришника). Помімо антиоксидантних властивостей мають здатність зберігати еластичність і підсилювати міцність судин. Крім цього, гіперозид діє як седативний засіб, знижуючи підвищену збудливість міокарду.
- Ацетилхолін сприяє зменшенню частоти скорочень серця і збереженню якості судин.
- Холін (вітамін В4) - це речовина, яка нормалізує жировий обмін і покращує обмінні процеси в нервовій тканині, захищаючи від пошкоджень нервових клітин. Він відновлює пошкоджені клітини печінки, поліпшуючи при цьому свою роботу, очищає судини, перешкоджаючи утворенню холестеринових бляшок і зменшуючи ризик розвитку серцево-судинних ушкоджень. Холін є одним із факторів, зміцнюючих міокард і нормалізуючих ритм серця.
- Катехіни - сильні антиоксиданти, не дають клітинам розірватися від впливу на них токсинів. Це, в свою чергу, попереджає появу багатьох захворювань таких, як гіпертензія, атеросклероз, цукровий діабет.
- Урсолова кислота впливає на утримання холестерину і попереджає атеросклероз, надає протизапальну, антимікробну дію і зміцнює імунітет.
- Олеанолова кислота, крім гепатопротекторного і противірусного ефектів, блокує запалення, знімає спазм, знижує рівень холес-

терину і нормалізує серцевий ритм. Вона тонізуюче впливає на нервову систему, підвищуючи розумову працездатність і стресостійкість

- Фітостерини здатні зменшувати показники холестерину та глюкози в крові. Крім цього, вони виявляють онкопротекторні, гепатопротекторні, антиоксидантні та імуномодуючі властивості.

ТФ Кардіо™ за рахунок глуду (бояришника) здатний проявляти властивості для успішної терапії серцевих хвороб, а саме: розширювати просвіт судин, сприяючи зниженню артеріального тиску; збільшувати кровотік в коронарних судинах, забезпечуючи таким чином живлення серця і поступлення достатньої кількості кисню в цей орган; проявляти антиаритмічну дію, відновлюючи нормальну частоту серцевих скорочень; знижувати збудливість серцевого м'язу, що призводить до послаблення його скорочень; зменшувати спазм і болісні відчуття в ділянці серця; привести в норму показники холестерину і густоти крові, що важливо для попередження інфарктів і інсультів; спричиняти седативне дію, зменшувати нервові напруження і стресс, покращуючи якість сну.

Рослини роду Іглиця (лат. Ruscus) давно відомі своїми цілющими властивостями щодо впливу на судинну стінку, нормалізацію порушень периферичної мікроциркуляції і водно-сольового обміну. Його сапоніни звужують венозні судини, укріплюють венозну стінку, знижують проникнення і крихкість капілярів, зменшують утворення тромбів, зменшують проникність стінок судин, підвищують тонус гладкої мускулатури клітини, що особливо яскраво проявляється при низькому тонусі і венозному застої. Іглиця колюча (шипувата) здатна також поліпшити метаболізм клітин і виведення шлаків з м'язових тканин, що стимулює кровотворення та водно-сольовий обмін, перешкоджаючи запальним процесам і утворенню тромбів, наділена легким діуретичним ефектом. Ефективність іглиці полягає у безпосередній стимуляції постсинаптичних -адренорецепторів гладком'язевих клітин судинної стінки. При цьому також має місце непрямої вплив шляхом виділення норадреналіну з гранул пресинаптичних нервових клітин.

Кофермент Q10 здатний запобігати клітинним пошкодженням, викликаними недостатнім кровопостачанням і відновлювати потік крові до серця. Він є потужним антиоксидантом, що сприяє зміцненню клітинних мембран і використовується для лікування таких захворювань серцево-судинної системи як стенокардія, гіпертензія і застійна серцева недостатність.

Позитивний вплив на організм, а саме покращення холестеринового балансу, спричиняють ферментований червоний рис та часник.

Екстракт червоного рису містить цілий ряд натуральних сполук, які називаються моноколінами. Відомо, що моноколіни інгібують активність печінкового ферменту, необхідного для вироблення холестерину. За допомогою цього механізму екстракт червоного рису на дріжджах підтримує нормальні рівні холестерину і ліпідів у крові. Цей рослинний продукт багатий на вітаміни, зокрема, Е, РР, В1, В2, нікотинову кислоту, піридоксин, аневрин; клітковину; природні жири (1%), білки (8%), вуглеводи (78%); антиоксиданти і параціоніди (антоціани); мінеральні речовини, такі як фосфор, йод, калій і кальцій; містить багато заліза і міді; лігнани.

Полімерні речовини всередині часника складаються з мінеральних солей, кальцію, магнію і йоду, а також натрію. У його складі містяться різні вітаміни: В1, В3, а також D і С. Всередині продукту є три види кислот: фосфорна, кремнієва і сірчана. Крім вищеперелічених речовин, часник містить такі корисні компоненти: алліцин; фітонциди; інулін; лізин; фітостерини; інші вітаміни і мінерали.

Найбільш чітко завдання щодо усунення несприятливого впливу факторів ризику виникнення ІХС визначені у Європейських рекомендаціях, особливо щодо профілактики серцево-судинних захворювань. Необхідністю створення цих рекомендацій стало те, що у більшості країн Європи, як і в Україні, серцево-судинні захворювання є причиною передчасної смерті, однак модифікація способу життя, боротьба з основними серцево-судинними факторами ризику дозволяють значно зменшити частоту коронарних подій, уражень мозкових судин та периферичних артерій. Основними умовами профілактики несприятливого впливу факторів ризику на розвиток і прогресування серцево-судинних захворювань такі:

- припинення куріння;
- дотримання спеціальної дієти;
- підвищення фізичної активності;
- ІМТ не повинен перевищувати 25 кг/м²;
- АТ не повинен перевищувати 140/90 мм рт.ст.;
- загальний холестерин – не більше 5 ммоль/л;
- ХС ЛПНП не повинен перевищувати 3 ммоль/л;
- глюкоза крові не повинна перевищувати 6 ммоль/л.

Кожен пацієнт має бути поінформованим про те, що:

- серцево-судинна захворюваність залежить від способу життя і факторів ризику, модифікація яких приводить до зниження захворюваності та смертності;
- атеросклероз, який часто є причиною серцево-судинних захворювань, розвивається

поступово, протягом багатьох років, тривалий час без будь-яких ознак чи неприємних відчуттів, а ознаки захворювання часто виявляються на пізніх стадіях хвороби, коли для лікування потрібні великі кошти, а ефективність терапії може бути незначною;

- після перенесеного інфаркту міокарда та інсульту медикаментозна терапія носить лише стримуючий характер, практично не впливаючи на зворотній розвиток захворювання і повне одужання.

Таким чином, ТФ Кардіо™ у раціоні дієтичного харчування пацієнтів з ішемічною хворобою серця: стабільною стенокардією. є одним з найбільш ефективних біологічно активних комплексів, представених у якості додаткового джерела пептидів та інших нутрицевтиків для підтримки роботи імунної та серцево-судинної систем, потенціуює зміцнення кровоносних судин і досягнення нормальних рівнів холестерину, він також містить фірмову суміш інгредієнтів, які надають підтримку життєво важливих функцій - захист серця і судин від запальних і окислювальних процесів, що забезпечує нормальне функціонування серцево-судинної системи.

РЕЗЮМЕ

ІМУНОЛОГІЧНІ ТА НУТРИЦІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ КАРДІОЛОГІЇ: ФОКУС НА ТРАНСФЕР ФАКТОР КАРДІО

В.О. Мойсеєнко

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця
Міжнародна академія екології та медицини
Smart Medical Center, Київ, Україна

Актуальність. Для вирішення проблеми ішемічної хвороби серця (ІХС) найближчим часом необхідно розробити нові цільові програмні підходи, зокрема до концепції лікування серцево-судинних захворювань, змістивши акцент на нутриціологічні аспекти та дієтичне харчування, розширення гіполіпідемічних лікарських засобів та поглиблене дослідження ліпідного профілю крові. На думку авторів, у таких програмах чільне місце мають зайняти і питання нутриціології, оскільки здорове харчування знижує ризик розвитку та прогресування серцево-судинних захворювань, як шляхом дії на такі чинники ризику, як рівень холестерину, артеріальний тиск, маса тіла й наявність цукрового діабету, так і незалежно від цих факторів.

Мета роботи. Мета роботи - вивчення ефективності ТФ Кардіо™ у раціоні дієтичного харчування пацієнтів з ішемічною хворобою серця: стабільною стенокардією як додаткового джерела пептидів та інших нутрицевтиків.

Матеріал і методи. Вивчення ефективності ТФ Кардіо™ проводилося в рамках клінічного рандомізованого відкритого дослідження. Критерієм включення хворих у дослідження було наявність ішемічної хвороби серця: стабільної стенокардії I – III функціонального класу (ФК). Діагноз встановлювали на основі

результатів теста з дозованим фізичним навантаженням. Обстежено 60 хворих зі стабільною стенокардією навантаження I – III ФК. Після отримання інформованої згоди на участь у дослідженні хворі по мірі поступлення в клініку були рандомізовані на 2 групи по 30 чоловік. Хворим основної групи (n = 30) додатково був призначений ТФ Кардіо™ по 2 капсули 2 рази на добу під час їди, запиваючи стаканом води (240 мл). Тривалість прийому – 4 тижні. Хворі контрольної групи не отримували ТФ Кардіо™. Обидві групи були співставимі за статтю, віком та факторами ризику (P > 0,05). Обстеження хворих на етапі скринінгу включало анамнез, фізичне обстеження, загальний аналіз крові, біохімічні тести оцінку функціонального стану і печінки, вимірювання офісного АД, велоергометричного дослідження з метою верифікації ІХС і визначення толерантності до фізичного навантаження. При аналізі отриманого матеріалу використовувалися методи варіаційної статистики з використанням критеріїв Уїлкоксона і Манна - Уїтні.

Результати. Результати проведеного навантажувального тестування на велоергометрі показали, що включення у раціон дієтичного харчування пацієнтів основної групи ТФ Кардіо™ сприяє суттєвому підвищенню толерантності до фізичного навантаження (на 17,3%, p < 0,05), чого не спостерігалось у групі порівняння.

Висновок. ТФ Кардіо™ є одним з найбільш ефективних біологічно активних комплексів для підтримки роботи імунної та серцево-судинної систем, потенцією зміцнення кровоносних судин і досягнення нормальних рівнів холестерину, він також містить фірмову суміш інгредієнтів, які надають підтримку життєво важливих функцій - захист серця і судин від запальних і окислювальних процесів, що забезпечує нормальне функціонування серцево-судинної системи.

Перспективи. Перспективним напрямком ведення пацієнтів з ураженням серця і судин є нутриціологічна підтримка.

РЕЗЮМЕ

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И НУТРИЦИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КАРДИОЛОГИИ: ФОКУС НА ТРАНСФЕР ФАКТОР КАРДИО

В.А. Моисеенко

Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца

Международная академия экологии и медицины
Smart Medical Center, Киев, Украина

Актуальность. Для решения проблемы ишемической болезни сердца (ИБС) в ближайшее время необходимо разработать новые целевые программные подходы, в частности в концепции лечения сердечно-сосудистых заболеваний, сместив акцент на нутрициологические аспекты и диетическое питание, расширение гиполипидемических лекарственных средств и углубленное исследование липидного про-

филя крови. По мнению авторов, в таких программах главное место должны занять и вопросы нутрициологии, поскольку здоровое питание снижает риск развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, как путем воздействия на такие факторы риска, как уровень холестерина, артериальное давление, масса тела и наличие сахарного диабета, так и независимо от этих факторов.

Цель работы. Цель работы - изучение эффективности ТФ Кардио™ в рационе диетического питания пациентов с ишемической болезнью сердца: стабильной стенокардией в качестве дополнительного источника пептидов и других нутрицевтиков.

Материал и методы. Изучение эффективности ТФ Кардио™ проводилось в рамках клинического рандомизированного открытого исследования. Критерием включения больных в исследование было наличие ишемической болезни сердца: стабильной стенокардии I-III функционального класса (ФК). Диагноз устанавливали на основании результатов теста с дозированной физической нагрузкой. Обследовано 60 больных со стабильной стенокардией напряжения I-III ФК. После получения информированного согласия на участие в исследовании больные по мере поступления в клинику были рандомизированы на 2 группы по 30 человек. Больным основной группы (n = 30) дополнительно был назначен ТФ Кардио™ по 2 капсулы 2 раза в день во время еды, запивая стаканом воды (240 мл). Продолжительность приема - 4 недели. Больные контрольной группы не получали ТФ Кардио™. Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту и факторами риска (P > 0,05). Обследование больных на этапе скрининга включало анамнез, физическое обследование, общий анализ крови, биохимические тесты оценку функционального состояния и печени, измерения офисного АД, велоэргометрического исследования с целью верификации ИБС и определения толерантности к физической нагрузке. При анализе полученного материала использовались методы вариационной статистики с использованием критериев Уилкоксона и Манна - Уитни.

Результаты. Результаты проведенного нагрузочного тестирования на велоэргометре показали, что включение в рацион диетического питания пациентов основной группы ТФ Кардио™ способствует существенному повышению толерантности к физической нагрузке (на 17,3%, p < 0,05), чого не наблюдалось в группе сравнения.

Заключение. ТФ Кардио™ является одним из наиболее эффективных биологически активных комплексов для поддержки работы иммунной и сердечно-сосудистой систем, потенцирует укрепления кровеносных сосудов и достижения нормальных уровней холестерина, он также содержит фирменную смесь ингредиентов, оказывающих поддержку жизненно важных функций - защиту сердца и сосудов от воспалительных и окислительных процессов, обеспечивает нормальное функционирование сердечно-сосудистой системы.

Перспективы. Перспективным направлением ведения пациентов с поражением сердца и сосудов является нутрициологическая поддержка.

SUMMARY

**IMMUNOLOGICAL AND NUTRIOLOGICAL ASPECTS
OF CARDIOLOGY: FOCUS ON TRANSFER FACTOR
CARDIO**

V.A. Moiseenko

Bogomolets National Medical University
International Academy of Ecology and Medicine
Smart Medical Center, Kyiv, Ukraine

Relevance. In order to address the problem of ischemic heart disease (CHD), in the near future, new targeted program approaches, in particular in the concept of cardiovascular disease treatment, need to be developed, shifting emphasis on nutritional aspects and dietary nutrition, expanding hypolipidemic drugs, and in-depth study of the lipid profile of the blood. According to the authors, in such programs, the main place must also take on nutritional issues, since healthy eating reduces the risk of development and progression of cardiovascular disease, such as by influencing such risk factors as cholesterol, blood pressure, body weight and the presence of diabetes mellitus, both independently of these factors.

The aim of work. The aim of the study was to study the efficacy of TF Cardio™ in dietary nutrition in patients with coronary heart disease: stable angina pectoris as an additional source of peptides and other nutraceuticals.

Material and methods. The study of TF Cardio™ efficacy was conducted in a clinical randomized, open-label study. The criteria for inclusion of patients in the study was the presence of ischemic heart disease: stable angina of the I-III functional class (FC). The diagnosis was established based on the results of the test with the dosed physical load. We examined 60 patients with stable angina pectoris I-III FC. Upon receipt of informed con-

sent to participate in the study, patients were randomized into 2 groups of 30 people as they arrived at the clinic. Patients in the main group (n = 30) were additionally assigned TF Cardio™ to 2 capsules 2 times a day while eating, drinking a glass of water (240 ml). The duration of the admission is 4 weeks. Patients in the control group did not receive TF Cardio™. Both groups were comparable in terms of sex, age, and risk factors (P > 0.05). The examination of patients in the screening stage included anamnesis, physical examination, a general blood test, biochemical tests for assessing the functional status and liver, measuring the office blood pressure, bicycle ergometric study to verify the CHD and determine the tolerance to physical activity. The analysis of the obtained material used methods of variation statistics using the Wilcoxon and Mann-Whitney criteria.

Results. The results of the conducted stress tests on a bicycle ergometer showed that the inclusion of dietary nutrition in the patients of the main group TF Cardio™ contributed to a significant increase in exercise tolerance (17.3%, p < 0.05), which was not observed in the comparison group.

Conclusion. TF Cardio™ is one of the most effective biologically active complexes to support the functioning of the immune and cardiovascular systems, potentiates the strengthening of blood vessels and the achievement of normal levels of cholesterol, it also contains a firm mix of ingredients that support vital functions - the protection of the heart and blood vessels from inflammation and oxidative processes, ensures the normal functioning of the cardiovascular system.

Perspectives. Nutritional support is a promising direction for the management of patients with heart and vessel damage.

АВТОРАМ ЖУРНАЛЬНИХ ПУБЛІКАЦІЙ

Редакція журналу «Імунологія та алергологія» закликає авторів до активної творчої співпраці.

Ми просимо уважно вивчити всі наведені нижче типові положення. Ретельне дотримання цих вимог значно скоротить правку авторського тексту у всіх його елементах, полегшить Вашу і нашу роботу, прискорить публікацію Ваших матеріалів. Наші вимоги поступово будуть наближатись до міжнародних відповідних рекомендацій.

ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ

Всі статті повинні бути оригінальними, а рукописи узгоджені з усіма авторами. Попередня публікація наданих матеріалів в будь-якому виданні, як в цілому, так і частково, за виключенням оформлення у вигляді тез, не допускається. Також ці матеріали не повинні подаватися до друку в інші видання і передруковуватися в цілому або частково без письмового дозволу видавництва.

Якщо в роботі використовуються ілюстрації, таблиці та інші матеріали, що були опубліковані іншими дослідниками, автору необхідно подати дозвіл на їх публікацію.

Матеріал, надісланий для публікації, повинен мати експертне заключення. Мова статей українська, російська або англійська.

Рукописи будуть прийматись на розгляд рецензентами та видавниками. Рукописи, які мають потребу в значних змінах в процесі рецензування, будуть повернені авторам для доробки.

Редакція не несе відповідальності за допущені авторами помилки.

Статті членів редакційної ради журналу, його розповсюджувачів вміщуються безкоштовно. Якщо редакція вважає, що в статті є прихована реклама, вона залишає за собою право скласти з автором угоду на додаткову оплату. Обсяг статей необмежений, але редакція залишає за собою право на скорочення матеріалу при обсязі більше 20 сторінок машинопису чи його вміщення в кількох номерах журналу.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРІВ

Стаття до редакції подається у 2-х примірниках з 2 наборами ілюстрацій, з текстом, надрукованим через 2 інтервали на одному боці стандартного листа А4 (210х 197 мм) з полями по 3 см з усіх боків. Нумерувати всі сторінки рукопису необхідно послідовно, починаючи з титульного аркуша.

1. Титульний аркуш.

Назва (великими літерами), повне ім'я (імена) авторів, назва установи, де виконана робота, та її точна поштова адреса, повна адреса автора, якому буде надсилатись кореспонденція. При бажанні — телефон/факс для спілкування.

Якщо Ви зготуєте матеріал на комп'ютері, просимо робити це на CD-диску, вказавши назву та версію текстового редактора (бажано Win Word 2000 та XP). Ілюстрації, розроблені на комп'ютері, приймаються в TIFF форматі з роздільною здатністю 300 dpi. Додатково до CD-диску повинен обов'язково надсилатись друкований матеріал статті.

2. УДК

3. Резюме. Кожна стаття повинна мати резюме, яке складається з наступних розділів - Мета роботи, Матеріали і методи, Результати, Висновки. Рукописи супроводжуються резюме українською, російською та англійською мовами. Всі резюме повинні мати переклад назви статті, прізвища автора (авторів), назви установи.

4. Текст статті, враховуючи міжнародні вимоги оформлення. (для коротких повідомлень (менше 5 стор.) - необов'язково) повинен мати наступну схему викладення:

Вступ, Матеріали та методи, Результати, Обговорення, Література.

Вступ — повинен відобразити суть дослідження і пояснювати його актуальність.

Матеріали та методи — містять суттєві деталі, в тому числі опис проведеного експериментального дослідження, методи статистичного обчислення результатів.

Результати — в них треба відобразити основні дані, що були отримані в результаті проведеного дослідження. Результати не повинні містити обговорення отриманих даних.

Обговорення та висновки — не повинно бути повторення розділу Результати, а представити отримані дані в більш широкому вигляді з використанням робіт інших авторів на цю тему.

Література — всі джерела літератури, на які робляться посилання в тексті статті (повинні бути надруковані в [] дужках), мають бути надані в списку літератури послідовно, як вони зустрічаються в тексті статті. Приклади оформлення списку літератури наводимо нижче згідно вимог ВАКу (див. Бюлетень ВАК України. 2008. №3).

Список літератури:

Приклади оформлення

Монографії (один, два або три автори)

Суберляк О. В. Технологія переробки композиційних матеріалів: підруч. [для студ. вищ. навч. закл.] / О. В. Суберляк, П. І. Баштан. - Львів : Растр-7, 2007. - 375 с.

П'ять та більше авторів

Формування здорового способу життя: навч.-метод. посіб. для працівників соц. служб/ [Т. В. Бондар, О. Г. Карпенко, та ін.]. - К.: Укр. ін-т соц. дослідж., 2005. - 115 с. - (Серія «Здоровий спосіб життя»: у 14 кн., кн. 13).

Колективний автор

Проблеми типологічної та квантитативної лексикології: [зб. наук. праць / наук. ред. Каліущенко В. та ін.]. - Чернівці: Рута, 2007. - 310 с.

Багатотомні видання

Кучерявенко Н.П. Курс налогового права: Особенная часть: в 6 т. / Н.П. Кучерявенко. - Х.: Право, 2002. - Т.4: Косвенные налоги. - 2007. - 534с.

Перекладні видання

Акофф Р. Л. Идеализированное проектирование/ Акофф Р. Л.; пер. с англ. Ф.П.Тарасенко. - Днепрпетровск: Баланс Бизнес Букс, 2007. — XLIII, 265 с.

Стандарти

Якість води. Словник термінів: ДСТУ ISO 6107-1:2004-ДСТУ ISO 6107-9:2004. - [Чинний від 2005-04-01]. - К.: Держспоживстанд арт України, 2006. - IV, 231 с. - (Національний стандарт України).

Збірник наукових праць

Социологическое исследование малых групп населения / В. И. Иванов [и др.] ; М-во образования Рос. Федерации, Финансовая академия. - М., 2002. - 110 с. - Деп. в ВИНТИ 13.06.02, № 145432.

Складові частини книги

Козіна Ж. Л. Теоретичні основи практичного застосування системного аналізу в наукових дослідженнях в області спортивних ігор / Ж. Л. Козіна // Теорія та методика фізичного виховання. - 2007. - № 6. - С. 15-18.

Тези доповідей

Оцінка ресурсу елементів конструкцій : праці конф., 6-9 черв. 2000 р., Київ. Т. 2 / відп. Ред. В. Т. Троценко. — К.: НАН України, Ін-т пробл. міцності, 2000. - С. 559-956, XIII, [2] с. - (Ресурс 2000).

Таблиці та ілюстрації

Нумеруються арабськими цифрами і виконуються на окремих листках. Таблиці повинні мати заголовок, а графіки, малюнки і мікрофотокартки — підписи, виконані на окремому аркуші (аркушах), які чітко відображують суть ілюстрації. Якщо в тексті приведено збільшення об'єкта, то його необхідно приводити в дужках, наприклад (x500), а в кінці надпису «...волокна x 46000». Для передрукування мікрофотокарток необхідні оригінальні, хорошої якості фотокартки; негативи та фотокопії не використовуються. На звороті кожної ілюстрації вказується її номер, імена авторів і верхній та нижній краї. Графіки та малюнки повинні бути надані у вигляді чітких глянцевих фотокарток або виконані на окремому аркуші. Розміщення в тексті відповідної ілюстрації вказується на лівому полі в квадраті з номером ілюстрації.

Хімічні формули

Всі хімічні формули та схеми з них вписують від руки пастою чорного кольору. Хімічні формули публікації (крім найпростіших, типу HCl, H2SO4) і схеми реакцій нумерують арабськими цифрами в дужках і подають після кінця абзацу з посиланням на них. Порядкові номери одиничних формул представляють під формулою, номери схем — на правому краї формату.

Статті, оформлення яких не відповідає вказаним правилам, повертаються авторам без розгляду редакції.

СТАТТІ НАДСИЛАТИ ЗА АДРЕСОЮ:
04053, м. Київ, вул. В. Винниченка, 9А,
Інститут урології АМН України проф. Дранніку Г. М.

