

Білим щурам лінії Вістар внутрішньочеревно вводили окремо або в різних співвідношеннях вітаміни В<sub>1</sub> і В<sub>2</sub> та вимірювали вплив кожного з них на інтенсивність біосинтезу коферментної форми іншого. Встановлено, що для даної пари вітамінів (В<sub>1</sub> і В<sub>2</sub>) існує за цим показником оптимальне співвідношення: за вагою 6:1, за молярністю — 5:1. При цьому були використані дози вітамінів, близькі до фізіологічних (або терапевтичних).

**Ключові слова:** вітаміни В<sub>1</sub> і В<sub>2</sub>, коферментні форми.

The Wistar line white rats were introduced individually or in different ratios vitamins В<sub>1</sub> and В<sub>2</sub> and measured the influence each of them on intensity of biosynthesis of coenzyme form of the other. It is established that there is an optimum ratio according to this index for this pair of vitamins В<sub>1</sub> and В<sub>2</sub>; after the weight 6:1, after the molariness — 5:1. The doses of vitamins close to physiological (or therapeutic) were used.

**Key words:** vitamins В<sub>1</sub> and В<sub>2</sub>, coenzyme forms.

УДК 616.345-002:616-078.7

М. Р. Лозинська, канд. біол. наук, доц.,

Ю. С. Лозинський\*, канд. мед. наук, доц.

## ПОРІВНЯННЯ ПОЗАКИШКОВОГО ФЕНОТИПУ У ХВОРИХ ЗІ СПОРАДИЧНОЮ І СПАДКОВОЮ ФОРМАМИ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ТОВСТОЇ КИШКИ

Державна установа «Інститут спадкової патології АМН України», Львів,

\*Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

### Вступ

Цікавість до вивчення генетичної природи виникнення запальних захворювань товстої кишки (ЗЗТК) почала інтенсивно зростати з моменту описання сімейних випадків неспецифічного виразкового коліту (НВК) і хвороби Крона (ХК) J. Kirsner у 1963 р. Згодом було виявлено, що серед пацієнтів із ЗЗТК від 6 до 32 % мали родичів I та II ступенів спорідненості з такою ж патологією [1]. Генетичну природу ЗЗТК підтверджено також шляхом встановлення:

а) високої сімейної частоти хвороби та вірогідно частішої захворюваності серед монозиготних близнят [2];

б) локусів зчеплення з НВК на 12-й хромосомі, а з сімейним варіантом ХК — на 16-й хромосомі з допомогою молекулярно-генетичного методу [3; 4];

в) генетично зумовленої підвищеної проникності стінки товстої кишки, що призводить до зниження функції кишкового бар'єру для бактерій і токсинів [5].

Доведено генетичну гетерогенність НВК і ХК та виділено за цією ознакою спадкову та спорадичну форми захворювань [6; 7]. Особливістю спадкових захво-

рювань товстої кишки є більш рання маніфестація, агресивніший перебіг і вищий рівень ускладнень, у тому числі онкологічних, порівняно зі спорадичними [8]. Крім того, є висока вірогідність виникнення аналогічного захворювання у близькородичних родичів пробандів, тому важливо відпрацювати діагностичні критерії, завдяки яким було б можливо встановити спадковий характер захворювання. Сьогодні в Україні існує лише незначна кількість робіт із вивчення генетичних аспектів ЗЗТК.

Запальні захворювання товстої кишки зараховують до системних, так як вони мають широкий спектр позакишкових симптомів. Ці ознаки хвороби можуть виникати при загостренні НВК чи ХК, передувати їх виникненню чи розвиватися в період ремісії захворювання. Необхідно відмітити, що такі позакишкові ознаки, як ураження очей, шкіри, суглобів, зазвичай свідчать про тяжкість основного захворювання та переважно зникають після тотальної колопроктектомії чи при настанні ремісії процесу [9].

**Метою** роботи є порівняння спектра позакишкових проявів спорадичної та спадкової форм

ЗЗТК для оцінки значення генетичних механізмів у їх виникненні.

### Матеріали та методи дослідження

Проведено клінічне та генетичне обстеження, здійснено вивчення медичної документації й опитування про стан здоров'я 61 хворого на НВК (з них чоловіків було 32, жінок — 29) віком від 19 до 70 років і 35 хворих на ХК (з них чоловіків було 19, жінок — 14) віком від 20 до 72 років. За ступенем тяжкості у 30 хворих була легка форма НВК, у 23 — середньотяжка, у 8 — тяжка. На основі підрахунку індексу активності ХК легку форму захворювання виявлено у 14 хворих (< 220 балів), середньотяжку — у 16 пацієнтів (< 220 – < 450 балів) і тяжку форму — у 5 осіб (< 450 балів).

У всіх пацієнтів ЗЗТК було діагностовано з допомогою таких методів дослідження: загальноклінічного, лабораторного, радіологічного (іригоскопії), ендоскопічного (сигмоїдоскопії, колоноскопії). Для встановлення форми захворювання (спорадичної чи спадкової) було проведено генеалогічний аналіз сімей. Зібрано інформацію про родичів пробандів у 4 поколіннях.

## Результати дослідження та їх обговорення

Проведено аналіз родоводів 80 сімей пробандів із ЗЗТК. Встановлено, що з 53 хворих на НВК у 5 (9,4 %) у сім'ях виявлено спадкову форму захворювання, а із 27 на ХК — у 4 (14,8 %); 5 сімей із НВК налічували разом із пробандами 13 уражених

осіб, а 4 сім'ї з ХК — 12 (табл. 1). У 2 родичів пробандів із НВК та 1 з ХК діагноз було встановлено на базі інших медичних закладів, тому про позакишкові симптоми хвороби дізналися зі слів пробандів.

Таким чином, найчастіше траплялися сім'ї з НВК із двома ураженими родичами пробанда, а з ХК — із трьома. Це,

можливо, пов'язано з відсутністю об'єктивної інформації про наявність ЗЗТК у інших членів сім'ї у зв'язку з недостатньо чіткою діагностикою цих захворювань в Україні у минулому.

Проведено порівняння спектра позакишкових симптомів захворювання при спорадичній та спадковій формах НВК і ХК. Згідно з літературними джерелами, можливі відмінності у спектрі патології різних органів при порівнянні НВК і ХК, спорадичній та спадковій формах цих захворювань [10]. Результати порівняльного дослідження спектра позакишкових ознак у хворих на НВК і ХК (спорадичну та спадкову форми) наведено в табл. 2.

Результати, подані в табл. 2, вказують на те, що патологія

Таблиця 1

Кількість уражених осіб із сімей зі спадковою формою запальних захворювань товстої кишки

Уражені члени сімей	Неспецифічний виразковий коліт	Хвороба Крона	Разом
2	6 (3 сім'ї)	2 (1 сім'я)	8 (4 сім'ї)
3	3 (1 сім'я)	6 (2 сім'ї)	9 (3 сім'ї)
4	4 (1 сім'я)	4 (1 сім'я)	8 (2 сім'ї)
Разом	13 (5 сімей)	12 (4 сім'ї)	25 (9 сімей)

Таблиця 2

Порівняння спектра позакишкової патології у хворих на неспецифічний виразковий коліт і хворобу Крона, кількість хворих (%)

Спектр патології	Спорадична форма захворювання		P	Спадкова форма захворювання		P
	НВК, n <sub>1</sub> =48	Хвороба Крона, n <sub>2</sub> =23		НВК, n <sub>1</sub> =13	Хвороба Крона, n <sub>2</sub> =12	
Опорно-рухового апарату:						
— периферійний артрит	10 (20,8)	17 (73,9)	<0,01	4 (30,8)	8 (66,6)	=0,1
— анкілозуючий спондилоартрит	0	2 (8,7)	<0,05	0	1 (8,3)	>0,05
Разом	10 (20,8)	21 (82,6)	<0,01	4 (30,8)	9 (75,0)	<0,05
Органів дихання:						
— бронхіт	3 (6,25)	2 (8,7)	>0,05	1 (7,7)	1 (8,3)	>0,05
— астма	2 (4,2)	0	>0,05	0	0	0
— септичний ендокардит	0	1 (4,3)	>0,05	0	0	0
Разом	5 (10,2)	3 (13,0)	>0,05	1 (7,7)	1 (8,3)	>0,05
Сечостатевої системи:						
— пієлонефрит	2 (4,2)	1 (4,3)	>0,05	1 (7,7)	1 (8,3)	>0,05
— гломерулонефрит	1 (2,1)	0	>0,05	0	0	0
— сечокам'яна хвороба	4 (8,3)	0	>0,05	1 (7,7)	0	>0,05
— кіста нирок	2 (4,2)	0	>0,05	1 (7,7)	0	>0,05
— кіста яєчника	2 (4,2)	1 (4,3)	>0,05	1 (7,7)	0	>0,05
— фіброміома матки	0	1 (4,3)	>0,05	0	1 (8,3)	>0,05
Разом	15 (31,3)	3 (13,0)	>0,05	4 (30,8)	2 (16,6)	>0,05
Шкіри:						
— вузлова еритема	0	1 (4,3)	>0,05	0	3 (25,0)	>0,05
— гангренозна піодермія	0	1 (4,3)	>0,05	0	2 (16,6)	>0,05
— пустульозний дерматоз	3 (6,25)	1 (4,3)	>0,05	2 (15,4)	0	>0,05
— вітиліго	0	1 (4,3)	>0,05	0	4 (33,3)	<0,05
Разом	3 (6,25)	8 (34,8)	>0,05	2 (15,4)	9 (75,0)	<0,1
Патологія органа зору:						
— іридоцикліт	0	1 (4,3)	>0,05	1 (7,7)	0	>0,05
— увеїт	1 (4,2)	1 (4,3)	>0,05	3 (23,0)	1 (8,3)	<0,05
Разом	1 (4,2)	2 (8,7)	>0,05	4 (30,8)	1 (8,6)	<0,05
Природжені вади розвитку:						
— природжена вада серця	1 (2,1)	0	>0,05	0	1 (8,3)	>0,05
— подвоєння нирок	1 (2,1)	0	>0,05	0	0	0
— доліхосигма	1 (2,1)	2	>0,05	1 (7,7)	1 (8,3)	>0,05
— варикоцеле	1 (2,1)	0	>0,05	0	0	0
Разом	4 (8,3)	2 (8,7)	>0,05	1 (7,7)	2 (16,6)	>0,05

**Порівняння спектра позакишкової патології  
спорадичної та спадкової форм запальних захворювань  
товстої кишки, кількість хворих (%)**

ЗЗТК	Спектр патології	Спорадична форма	Спадкова форма	P
НВК	Патологія органів зору:	n <sub>1</sub> =48	n <sub>2</sub> =13	
	— іридоцикліт	0	1 (7,7)	>0,05
	— увеїт	1 (2,1)	3 (23,1)	<0,05
	Разом	1 (2,1)	4 (30,8)	<0,05
Хвороба Крона	Патологія шкіри:	n <sub>1</sub> =23	n <sub>2</sub> =12	
	— вузлова еритема	1 (4,3)	3 (25,0)	<0,05
	— гангренозна піодермія	1 (4,3)	2 (16,7)	>0,05
	— пустульозний дерматоз	1 (4,3)	0	>0,05
	— вітиліго	1 (4,3)	4 (33,3)	<0,05
	Разом	4 (17,4)	9 (75,0)	<0,05

опорно-рухового апарату у хворих на ХК вірогідно частіше траплялася, ніж у хворих на НВК (як при спорадичній, так і спадковій формі). При порівнянні спадкових форм ЗЗТК виявлено вірогідно вищу частоту патології шкіри при ХК порівняно із НВК і, навпаки, вірогідно вищу частоту патології органів зору при НВК порівняно з ХК. У загальному серед патології інших систем органів статистично значущих відхилень не виявлено. Інколи у пацієнтів із ЗЗТК діагностували природжені вади розвитку (ПВР), однак відмінностей за цією ознакою також не спостерігали.

Результати порівняння позакишкових ознак хвороби при спорадичній та спадковій формах НВК показали наявність вірогідної різниці лише за патологією органів зору (табл. 3). Згідно з літературними повідомленнями, захворювання очей трапляються у 4–10 % пацієнтів із НВК. Статистично значущих відмінностей за патологією сечостатевої системи, органів дихання, опорно-рухового апарату і ПВР не виявлено. При порівнянні спектра позакишкових симптомів при спадковій і спорадичній формах ХК не виявлено вірогідної різниці за частотою патології органів дихання, зору, сечостатевої системи та ПВР. На основі статистичних розрахунків можемо твердити лише про наявність вірогідної різниці за захворюваннями шкіри у спектрі позакишкових симптомів при спадковій формі хвороби Крона порівняно зі спорадичною (табл. 3).

При спадкових формах захворювань позакишкови ознаки хвороби, які можуть виникати до появи кишкової маніфестації хвороби, мають важливе діагностичне значення для виявлення групи ризику у сім'ях пробандів.

### Висновки

1. У результаті аналізу родоводів сімей пробандів із ЗЗТК встановлено, що спадкову форму НВК виявлено у 5 (9,4 %)

сім'ях, а спадкову форму хвороби Крона — у 4 (14,8 %). Найчастіше траплялися сім'ї з 2 і 3 ураженими родичами пробанда із ЗЗТК.

2. При порівнянні спектра позакишкової патології у хворих на НВК і ХК вірогідно частіше траплялася патологія опорно-рухового апарату при ХК порівняно з НВК (як при спорадичній, так і спадковій формі).

3. Встановлено вірогідно вищу частоту патології органів зору у спектрі позакишкових симптомів при спадковій формі НВК порівняно зі спорадичною та вірогідно вищу частоту захворювань шкіри при спадковій формі ХК порівняно зі спорадичною.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Review article: the genetics of inflammatory bowel disease / T. Ahmad, J. Satsangi, D. McGovern [et al.] // *Aliment Ther Pharmacol.* — 2001. — N 15. — P. 731-748.
2. Review article: exploration of the genetic aetiology of inflammatory bowel disease-implications for diagnosis and therapy / S. Schreiber, J. Hanpe, S. Nikolaus, U. R. Foelsch // *Aliment Pharmacol Ther.* — 2004. — Vol. 20, Suppl. 14. — P. 1-8.
3. Ogura Y. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease / Y. Ogura, D. K. Bonen, N. Inohara // *Nature.* — 2001. — Vol. 401. — P. 603-606.
4. Chromosome 12 linkage for IBD is greater in families identified by early

age at diagnosis / D. Van Heel, J. Satsangi, A. Carey, D. Jewell // *Gut.* — 2000. — N 46 (Suppl. 11). — P. A6.

5. Белоусова Е. А. Язвенный колит и болезнь Крона / Е. А. Белоусова. — М.: Триада, 2002. — 285 с.

6. Familial versus sporadic inflammatory bowel disease: the same disease? / J. Colombel, D. Laharie, B. Grandbastieb, A. Cortot // *IBD, salicylates and other relevant therapies: proceeding of the International IBD Symposium.* — London, 1999. — P. 13-20.

7. Loranskaya I. D. Genetic factors in the inflammatory bowel disease / I. D. Loranskaya // *Inflammatory Bowel Disease — Diagnostic and Therapeutic Strategies: Falk Symposium 154.* — M., 2006. — P. 95-103.

8. Аналіз частоти і спектра онкопатології у хворих на спадкові захворювання товстої кишки та у їх близькосторідних родичів / М. Р. Лозинська, М. П. Павловський, Ю. С. Лозинський, І. В. Сепливий // *Acta Med. Leopold.* — 2008. — Vol. 14, N 4. — P. 34-39.

9. Халиф И. Л. Воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона) / И. Л. Халиф, И. Д. Лоранская. — М.: Миклош, 2004. — 88 с.

10. Familial cases of inflammatory bowel diseases / L. Kallel, S. Karoui, S. Matri [et al.] // *Falk Symposium.* — N 164. — Budapest, 2008. — P. 56.

### ПОРІВНЯННЯ ПОЗАКИШКОВОГО ФЕНОТИПУ У ХВОРИХ ЗІ СПОРАДИЧНОЮ І СПАДКОВОЮ ФОРМАМИ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ТОВСТОЇ КИШКИ

Проведено клінічне і генетичне обстеження 80 хворих на запальні захворювання товстої кишки (неспецифічний виразковий коліт і хворобу Крона). У результаті аналізу родоводів сімей пробандів встановлено, що спадкову форму неспецифічного виразкового коліту виявлено у 5 (9,4%) у сім'ях, а хвороби Крона — у 4 (14,8%). При порівнянні спектра позакишкової патології у хворих на неспецифічний виразковий коліт і хворобу Крона вірогідно частіше траплялася патологія опорно-рухового апарату при хворобі Крона порівняно з неспецифічним виразковим колітом (як при спорадичній, так і спадковій формі). Встановлено вірогідно вищу частоту патології органів зору у спектрі позакишкових симптомів при спадковій формі неспецифічного виразкового коліту порівняно зі спорадичною та вірогідно вищу частоту захворювань шкіри при спадковій формі хвороби Крона порівняно зі спорадичною.

**Ключові слова:** родовід, неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона, позакишкові симптоми хвороби.

### THE COMPARISON OF EXTRAINTESTINAL PHENOTYPE IN PATIENTS SUFFERING FROM SPORADIC AND HEREDITARY FORMS OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

It was carried out clinical and genetical observations of 80 patients suffering from inflammatory bowel diseases (ulcerative colitis and Crohn's disease). The hereditary form of ulcerative colitis was determined in 5 (9.4%) families and Crohn's disease — in 4 (14.8%) families with using of pedigree analysis. It was shown that pathology of the musculoskeletal system among extraintestinal features of disease was significantly higher in patients suffering from Crohn's disease to compare with ulcerative colitis (in sporadic and hereditary forms). Among the spectrum of extraintestinal symptoms the eyes pathology rate was significantly higher in patients with the hereditary form of ulcerative colitis as compared to sporadic form, and the frequency of skin pathology was significantly higher in patients with the hereditary form of Crohn's disease as compared to the sporadic form.

**Key words:** pedigrees, ulcerative colitis, Crohn's disease, extraintestinal symptoms of disease.

УДК 617.7-007.681-021.3-092:612.085.1

И. Н. Михейцева, канд. биол. наук

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ГЛАУКОМЕ

*Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова АМНУ, Одесса*

Глаукома — тяжелое, скрыто развивающееся хроническое глазное заболевание, патогенез которого, несмотря на интенсивные исследования в этой области, остается до конца не выясненным. Основываясь на положении о глаукоме как о частном проявлении общей сосудистой патологии [1], мы предположили, что механизмы регуляции, участвующие в формировании сердечно-сосудистых заболеваний, должны быть задействованы и при развитии глаукомного процесса.

Одним из ведущих патогенетических механизмов сердечно-сосудистых заболеваний, в частности гипертонии и ИБС, является эндотелиальная дисфункция [2]. Сосудистый эндотелий — самая большая система в организме человека и функции его чрезвычайно разнообразны, одна из основных заклю-

чается в поддержании сосудистого тонуса за счет модуляции выработки ряда вазоактивных веществ. В физиологических условиях преобладает высвобождение вазорелаксирующих веществ. Нарушение баланса в системе вазоконстрикции и вазодилатации в сторону усиления вазоконстрикции и определяется как состояние эндотелиальной дисфункции (ЭД).

Механизмы развития ЭД активно изучаются. Показана связь нарушения липидного обмена с изменением функции эндотелия [3]. В определенных ситуациях, например при гипоксии, клетки эндотелия могут усиленно синтезировать вещества — эндотелиальные факторы констрикции, в том числе и свободные радикалы. В настоящее время сформировано представление о роли свободных радикалов в сердечно-сосудис-

той патологии, связанной с нарушением регуляции тонуса сосудов [4].

В настоящей работе нами была поставлена **цель** — изучить метаболические звенья эндотелиальной дисфункции, а именно: уровень свободнорадикального окисления липидов, состояние липидного метаболизма на фоне изучения системы медиаторов сосудистого тонуса — оксида азота и эндотелина-1 (ЭТ-1) — при становлении и развитии экспериментальной глаукомы, вызванной хроническим симпатoadrenalовым стрессом.

### Материалы и методы исследования

Исследования были проведены на 35 кроликах породы шиншилла возрастом около 2 лет: 10 животных служили в качестве контроля, у 25 моделирова-