

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. Михайцева, 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-

ли экспериментальную глаукому повторными внутривенными инъекциями раствора адреналина гидрохлорида [5]. Животные контрольной группы получали внутривенно эквивалентное количество изотонического раствора хлорида натрия. В качестве теста развития глаукомного процесса служили исследования внутриглазного давления (ВГД), глазной гидро- и гемодинамики. Измерения ВГД проводили аппланационным тонометром Маклакова, плунжер весом 7,5 г. Исследования гидродинамики осуществляли электротонографом ТНЦ-100, гемодинамики — реографом РГЧ-4.

Биохимические исследования проводили в плазме крови, взятой из краевой вены уха. О состоянии липидного обмена судили по уровню общего холестерина; суммарной фракции липопротеидов низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП); триглицеридов, определяемых по общепринятым в клиничко-лабораторной практике методикам. Состояние ПОЛ оценивали по уровню ТБК-активных метаболитов [6] и диеновых конъюгатов [7]. Содержание ЭТ-1 определяли иммуноферментным анализом, используя наборы ELISA-SYSTEM (Amersham, England). Об уровне оксида азота в периферической крови судили по содержанию его стабильного метаболита NO_2 , который определяли спектрофотометрически [8]. Функциональные и лабораторные исследования проводились на начальных этапах становления модели заболевания (3 мес.) и в отдаленные сроки (12 мес.).

Статистическая обработка данных проведена с использованием критерия Стьюдента (t) и коэффициента корреляции (r), при уровне значимости (P) не более 5 %.

Результаты исследований и их обсуждение

У экспериментальных животных в результате хронического системного введения адрена-

лина (в течение 3 мес.) постепенно сформировались признаки глаукомы — повышенное ВГД, сниженный отток внутриглазной жидкости, ишемия внутриглазных тканей за счет сниженного регионарного кровотока, определяемого по снижению реографического коэффициента (табл. 1). Параллельно с изменениями гидро- и гемодинамики глаза, повышенным офтальмотонусом у животных выявлены существенные нарушения метаболизма и регуляторных процессов.

Выявленный дисбаланс содержания факторов, регулирующих тонус сосудов, а именно эндотелиального фактора дилатации — оксида азота и фактора констрикции — ЭТ-1, подтвердил результат предварительных наших исследований [9]. Было показано, что в результате моделирования глаукомы на первоначальном этапе (3 мес.) отмечалось существенное увеличение уровня ЭТ-1 в 3,2 раза: с $(3,90 \pm 0,22)$ до $(12,50 \pm 0,91)$ нМоль/л ($P < 0,01$). В отдаленные сроки наблюде-

ния (12 мес.) уровень ЭТ-1 оставался достоверно повышенным на 81 % — $(7,10 \pm 0,53)$, $P < 0,01$). Параллельно с повышением уровня ЭТ-1 было выявлено снижение содержания вазодилататора оксида азота у экспериментальных животных. Уровень его стабильного метаболита в плазме крови при развитой модели глаукомы (12 мес.) снижался на 45 % — с $(7,4 \pm 0,9)$ до $(4,10 \pm 0,37)$ мкМоль/л, $P < 0,05$).

Изучение уровня продуктов свободнорадикального окисления липидов выявило существенное увеличение концентрации малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгатов (ДК) в крови животных с моделью глаукомы (табл. 2). Так, концентрация МДА была достоверно повышена на 81 %, а ДК — на 90 % ($P < 0,001$) у животных с развитой моделью глаукомы по сравнению с контрольной группой.

В табл. 3 приведены данные состояния липидного обмена у экспериментальных животных. Как видно, у животных с разви-

Показатели функциональных тестов на глаукому у экспериментальных животных, $M \pm m$

Таблица 1

Группа животных	ВГД, мм рт. ст.	Отток внутриглазной жидкости, мм ³ /(мин · мм рт. ст.)	Реографич. коэф., ‰
Здоровые, контроль, n=10	$13,0 \pm 0,1$	$0,24 \pm 0,01$	$3,30 \pm 0,18$
Начальн. глаукома — 3 мес. эксперим., n=25	$17,5 \pm 0,1$ $P < 0,001$	$0,18 \pm 0,01$ $P < 0,001$	$2,90 \pm 0,09$ $P < 0,001$
Развитая глаукома — 12 мес. эксперим., n=23	$21,3 \pm 0,3$ $P < 0,001$	$0,12 \pm 0,01$ $P < 0,001$	$1,45 \pm 0,04$ $P < 0,001$

Примечание. В табл. 1–3: P — в сравнении с группой контроля.

Содержание продуктов свободнорадикального окисления липидов в плазме крови экспериментальных животных, $M \pm m$

Таблица 2

Группа животных	Малоновый диальдегид, нМоль/мл	Диеновые конъюгаты, ΔД/мл
Контроль, n=10	$0,70 \pm 0,01$	$1,80 \pm 0,13$
Начальн. глаукома — 3 мес. эксперим., n=25	$0,98 \pm 0,02$ $P < 0,001$	$2,35 \pm 0,07$ $P < 0,001$
Развитая глаукома — 12 мес. эксперим., n=23	$1,26 \pm 0,08$ $P < 0,001$	$3,50 \pm 0,11$ $P < 0,001$

Содержание продуктов липидного обмена
в плазме крови экспериментальных животных, $M \pm m$

Группа животных	Общий холестерин, мМоль/л	ЛПНП и ЛПОНП, отн. ед.	Триглицериды, мМоль/л
Контроль, n=10	1,6±0,1	1,30±0,07	0,84±0,03
Начальн. глаукома — 3 мес. эксперим., n=25	2,50±0,17 P<0,001	2,80±0,05 P<0,001	1,30±0,08 P<0,001
Развитая глаукома — 12 мес. эксперим., n=23	2,80±0,15 P<0,001	2,70±0,18 P<0,001	1,5±0,1 P<0,001

той моделью глаукомы выявлена ярко выраженная дислипидопротеидемия II типа. Уровень общего холестерина у них по сравнению с контролем повышен на 75 %, суммарной фракции ЛПНП и ЛПОНП — на 105 %, триглицеридов — на 78 % (P<0,001).

Таким образом, в результате хронического симпатoadrenalного стресса, выступающего в качестве индуктора дисрегуляционных изменений, у экспериментальных животных развились явные признаки эндотелиальной дисфункции, выразившиеся в нарушении баланса медиаторов тонуса сосудов — системы ЭТ-NO. Преобладающее продуцирование вазоконстрикторного пептида эндотелина в динамике моделирования глаукомной патологии сопровождалось снижением уровня вазодилатора оксида азота. Низкий уровень NO, также как и повышенный ЭТ, создал ситуацию чрезмерной вазоконстрикции. При этом следует отметить, что глаукома является заболеванием пожилого возраста, что с успехом воспроизводится в данной модели глаукомы, которая может быть индуцирована только у взрослых животных. В пожилом возрасте при нарушении функции эндотелия усилена чувствительность к вазоконстрикторам и ослаблена реакция на вазодилаторные агенты [10]. Такая ситуация в организме, которая характеризуется, с одной стороны, усиленной констрикцией, вызванной дисбалансом уров-

ня медиаторов тонуса сосудов, с другой — изменением чувствительности воспринимающих структур эндотелия к вазоконстрикторам и дилаторам, моделирует ишемию. После ишемии и реперфузии ослабевает эндотелий-зависимая релаксация к большинству агонистов. Полученные в нашем исследовании реографические данные о снижении кровоснабжения тканей глаза (см. табл. 1) у животных с моделью глаукомы, имеющие обратную корреляцию с изменением эндотелиального вазоконстрикторного агента ЭТ-1 (коэффициент корреляции $r = -0,61$, $P = 0,05$), подтверждают это положение.

В возникновении ишемического-реперфузионного повреждения эндотелия задействованы свободные радикалы. Сниженная биодоступность NO вызывается инактивацией этой молекулы супероксид-анионом. Одним из основных механизмов развития ЭД служит повышенное образование супероксидных свободных радикалов [11], преобразование их при реакции с оксидом азота в токсические продукты типа пироксинитритов, которые, в свою очередь, способствуют ремоделированию стенки сосудов.

Помимо свободнорадикальных процессов, возникновению ЭД способствует нарушение липидного метаболизма, в частности, гиперхолестеринемия. Показано, что наибольшее изменение эндотелиальной функции происходит при дислипидопротеидемии (ДЛП) IIa и IIb ти-

пов [2], характеризующейся высоким уровнем общего холестерина, ЛПНП при ДЛП IIa типа, а при ДЛП IIb типа — еще и высоким уровнем ЛПОНП и триглицеридов. Нарушения липидного обмена и свободнорадикального окисления липидов, выявленные в нашем исследовании у животных с моделью глаукомы, способствуют прогрессированию ЭД, которая проявляется в усугублении дисбаланса между эндотелиальными медиаторами.

Выводы

1. Хронический патологический стресс вызвал у экспериментальных животных дисрегуляцию процессов синтеза и распада эндотелиальных медиаторов сосудистого тонуса (эндотелина-1 и оксида азота), что привело к их дисбалансу и способствовало формированию дисфункции эндотелия.

2. Развитие адреналин-индуцированного глаукомного процесса характеризовалось патологической активацией свободнорадикального окисления липидов с существенным повышением уровня МДА и ДК, а также гиперхолестеринемией и дислипидопротеидемией II типа. Эти метаболические сдвиги носили динамический характер и способствовали эндотелиальной дисфункции.

3. Эндотелиальная дисфункция и метаболическая дисрегуляция явились одними из ряда молекулярных механизмов, вызывающих глаукоматозные изменения при моделировании заболевания у животных, а именно формирование признаков нарушения динамики внутриглазной жидкости (сниженный отток ВГЖ, повышенный офтальмотонус) и сниженного кровоснабжения глаз, что позволяет говорить о патогенетической роли ЭД при глаукоме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кашицкая Л. Т. Открытоугольная глаукома как локальное проявление общих сосудистых изменений

/ Л. Т. Кашинцева // Труды 4-го Всес. съезда офтальмолог. — 1985. — С. 37-38.

2. *Малая Л. Т.* Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы / Л. Т. Малая, А. Н. Корж, Л. Б. Балковская. — Х., 2000. — 432 с.

3. *Stroes E. S.* Hyperlipidemia and endothelial function / E. S. Stroes, T. J. Rabelink // *Vascular endothelium: physiology, pathology and therapeutic opportunities*; eds. G. V. R. Born, C. J. Schwartz. — Stuttgart, 1997. — P. 311-338.

4. *Черепок О. О.* Патологіологічна роль оксидативного стресу у формуванні ендотеліальної дисфункції при гіпертонічній хворобі / О. О. Черепок // *Вісник Вінницького держ. мед. ун-ту.* — 2003. — № 1. — С. 94-96.

5. *Липовецкая Е. М.* Развитие экспериментальной глаукомы при длительном внутривенном введении адриналина / Е. М. Липовецкая // *Офтальмологический журнал.* — 1966. — № 3. — С. 221-224.

6. *Стальная И. Д.* Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили // *Современные методы в биохимии.* — М.: Медицина, 1977. — С. 66-68.

7. *Гаврилов В. Б.* Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В. Б. Гаврилов, М. И. Мишкорудная // *Лабораторное дело.* — 1983. — № 3. — С. 33-35.

8. *Ванхенен В. Д.* Техника санитарно-гигиенических исследований / В. Д.

Ванхенен, Г. А. Суханова. — К.: Вища школа, 1983. — С. 236-237.

9. *Содержание* эндотелина и оксида азота в плазме крови при экспериментальной глаукоме / Л. Т. Кашинцева, И. Н. Михайцева, И. Н. Безкоровайная, О. П. Копп // *Офтальмологический журнал.* — 2003. — № 4. — С. 87-90.

10. *Вікові* порушення функції ендотелію та їх фармакологічна корекція / В. В. Безруков, Н. В. Сикало, О. К. Кульчицький, О. В. Нижанковська // *Журнал АМН України.* — 2005. — Т. 11, № 1. — С. 128-135.

11. *Tien M.* Superoxide depend lipid peroxidation / M. Tien // *Fed. Proc.* — Vol. 40. — P. 179-182.

УДК 617.7-007.681-021.3-092:612.085.1

И. Н. Михайцева

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ГЛАУКОМЕ

В эксперименте на модели глаукомы установлено, что дисрегуляция эндотелиальных факторов сосудистого тонуса (ЭТ-1, NO) вызывала формирование дисфункции эндотелия, которая усиливалась гиперхолестеринемией и дислипотеидемией, а также патологическим уровнем перекисного окисления липидов. Эндотелиальная дисфункция способствовала дисрегуляции гемо- и гидродинамики глаз и развитию ишемично-реперфузионного повреждения нервных тканей глаза, что позволяет считать этот фактор патогенетическим в развитии глаукомы.

Ключевые слова: глаукома, эндотелиальная дисфункция, механизмы, патогенез.

UDC 617.7-007.681-021.3-092:612.085.1

I. N. Mikheytsva

PATHOGENETIC IMPORTANCE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PRIMARY GLAUCOMA

The experiment with glaucoma model showed that dysregulation of endothelial factors of vascular tone (ET-1 and NO) determined the development of endothelial dysfunction. This process was intensified by hypercholesteremia, dyslipoproteidemia and high level of lipid peroxidation. Endothelial dysfunction induced changes in the eye hemo- and hydrodynamics as a development of ischemia-reperfusion injury of the eye nerve tissues. It let us consider this process to be pathogenetic one in glaucoma pathology.

Key words: glaucoma, endothelial dysfunction, mechanisms, pathogenesis.

УДК 519.4+616.311:616-092.4+678.746.47

И. Н. Моисеев, д-р мед. наук, проф.,

Е. К. Ткаченко, канд. биол. наук,

О. И. Скиба, канд. биол. наук,

О. Н. Воскресенский, д-р мед. наук, проф.

НАРУШЕНИЯ КОМПЕНСАТОРНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА КРЫС В УСЛОВИЯХ ДЕЙСТВИЯ ГЕНОТОКСИКАНТА 5-ФТОРУРАЦИЛА И АЛИМЕНТАРНОЙ ПОЛИФЕНОЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

ГУ «Институт стоматологии АМН Украины», Одесса

Ранее нами была показана существенная роль недостаточности поступления полифенолов (ПФ) с пищей в усилении патогенных эффектов 5-фтор-

урацила (5-ФУ) на слизистую оболочку полости рта (СОПР) крыс [1]. Эти эффекты проявлялись в виде воспалительно-деструктивных изменений, сосу-

дистых нарушений, клеточной инфильтрации собственной пластинки. В многослойном эпителии наблюдались явления гидропической дистрофии и