

жора // ПАГ. – 2009. – № 5 (435). – С. 88–89.

20. Савула М. М. Туберкульоз і вагітність / М. М. Савула // Мистецтво лікування. – 2004. – № 4. – С. 54–57.

21. Савула М. М. Туберкульоз і вагітність / М. М. Савула, М. І. Сахелашвілі, Ю. І. Сливка. – Тернопіль : ТДМУ, 2007. – 192 с.

22. Савула М. М. Частота хіміорезистентного туберкульозу і ефективність його лікування у вагітних жінок / М. М. Савула, М. І. Сахелашвілі // Практична медицина. – 2005. – Т. XI, № 1. – С. 41–43.

23. Сенчук А. Я. Вагітність і активний туберкульоз легень: сучасний погляд на стару проблему / А. Я. Сенчук, О. М. Базелюк // Зб. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К. : Інтермед, 2010. – С. 297–305.

24. Серов В. Н. Анемія при вагітності / В. Н. Серов // Репродуктивное здоровье женщины. – 2006. – № 1 (25). – С. 63–68.

25. Стаханов В. А. Влияние туберкулеза органов дыхания на течение беременности и перинатальные исходы / В. А. Стаханов, О. В. Макаров, С. И. Каюкова // Российский медицинский журнал. – 2006. – № 3. – С. 22–25.

26. Швецов М. В. Дискуссионные вопросы применения препаратов железа при анемии беременных / М. В. Швецов, Н. В. Старцева // Казанский медицинский журнал. – 2008. – Т. 89, № 6. – С. 821–826.

UDK 618.3-06:616.155.194+616.24-002.5

С. П. Польова, Е. І. Богачов, Р. Ф. Макулькін

ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЇ АНЕМІЇ У ВАГІТНИХ, ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ

У статті наведені літературні дані щодо перебігу анемії у вагітних, хворих на туберкульоз. Виявлена суттєва залежність ускладнень вагітності від ступеня анемії та активності туберкульозного процесу. Показано, що за умов туберкульозу еритроцити крові вагітної змінюють свою форму і структуру.

Ключові слова: анемія, туберкульоз, вагітність, діагностика.

UDC 618.3-06:616.155.194+616.24-002.5

S. P. Polyova, E. I. Bogachov, R. F. Makulkin

PROBLEMATIC QUESTIONS OF ASIDEROTIC ANEMIA IN PREGNANT WOMEN SUFFERING FROM TUBERCULOSIS

Literature data according to the anemia course in pregnant women suffering from tuberculosis are presented in the article. The essential dependence of complications of pregnancy on stage of anemia and activity of tubercular process were established. It is shown that erythrocytes of pregnant women under conditions of tuberculosis change their form and structure.

Key words: anemia, tuberculosis, pregnancy, diagnosis.

UDK 616.831-005.4:616.15:577.1

В. О. Куровська

ФІБРИНОЛІТИЧНА ЛАНКА ГЕМОСТАЗУ Й ОКСИД АЗОТУ ЗА ШЕМІЇ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Не виникає сумнівів, що однією з основних причин виникнення ішемічних інсультів є тромбоз церебральних артерій: більшість гострих порушень мозкового кровообігу за ішемічним типом є тромботичними чи емболічними ускладненнями атеросклеротичного процесу в артеріях великого і середнього калібру.

У нормі адгезії тромбоцитів до неушкодженого ендотелію не відбувається. Це пов'язано з утворенням ендотеліальними клітинами таких атромбогенних чинників, як простагліцин і оксид азоту.

У виникненні інфаркту мозку значна роль належить зміні мозкового і магістрального кровотоку артерій голови і шиї з формуванням стенозів,

оклюзій, патологічної звислості. При цьому причиною ішемії мозку є обмеження кровотоку в атеросклеротично звужених судинах на фоні тимчасової зміни системного артеріального тиску під впливом екстрацеребральних чинників, що призводить до виникнення зон так званого турбулентного типу кровотоку, який є однією з умов зсідання формених елементів крові, у першу чергу тромбоцитів. Це супроводжується ушкодженням судинної стінки, зміною реологічних властивостей крові, сприяє розвитку тромботичного ішемічного інсульту [1; 2].

Фібрин становить структурну основу тромбу. Саме з ним взаємодіють тромбоцити

в ділянці ушкодження ендотелію. Фібриноген, іммобілізований на поверхні ендотеліальних клітин, виконує роль містків, зв'язуючи активовані тромбоцити між собою і з колагеном субендотеліальних шарів, взаємодіючи з глікопротеїном П₂/П₁a — специфічним рецептором мембрани тромбоцитів (ГПР П₂/П₁a). Зауважимо, що оксид азоту (NO) запобігає агрегації, впливаючи саме на ГПР П₂/П₁a комплекси, змінюючи їх конфігурацію так, що вони не можуть зв'язати фібриноген [3; 4].

Механізм активації системи гемостазу та розвиток її подальших порушень за ішемічного ушкодження мозку такий.

Внаслідок запуску прокоагулянтної системи відбуваєть-

ся прогресуюче зростання коагуляційного потенціалу крові, стійка гіперкоагуляція, за якою неминуче настає зрив протизгортальних механізмів, зумовлених розбалансуванням системи гемостазу в цілому. Такий розлад адаптаційних можливостей може характеризуватися нормокоагуляцією внаслідок поєднання, з одного боку, підвищеного коагуляційного потенціалу (коротка активація факторів VIII, V, наявність активного фактора X і тромбіну), а з іншого — використання плазмових факторів згортання (протромбіну, фібриногену) і тромбоцитів.

Ці процеси дуже швидкоплинні і за звичайного перебігу переходять у стадію вираженої гіпокоагуляції та коагулопатії споживання. Механізм розвитку гіпокоагуляції складний. Швидке зростання концентрації тромбіну призводить до утворення з фібриногену великої кількості фібрин-мономерів, деякі з них не встигають полімеризуватися і можуть з'єднуватися з батьківськими молекулами фібриногену з утворенням макромолекулярних комплексів. Паралельний процес активації фібринолізу досягає на цій стадії свого максимуму; в усіх судинах спостерігається активний лізис тромбів, внаслідок чого в кровотоку нагромаджуються продукти деградації фібрину. Водночас частина плазміну йде по «шляху найменшого опору», розщеплює фібриноген та інші нестабілізовані продукти його перетворення — фібрин-мономерів, комплекси фібрин-мономерів із фібриногеном, що іноді помилково називають «патологічним фібринолізом», гострим фібринолітичним станом, тоді як це побічний ефект цілеспрямованої фібринолітичної реакції. Одночасно відбуваються фібриноліз і фібриногеноліз, що спричинює ще більше нагромадження в кровотоці продуктів деградації фібриногену і фібрину. Так

формується розчинні фібрин-мономерні комплекси, причому деякі з них повільно згортаються, а решта — не згортаються тромбіном взагалі. Внаслідок цього тромбін позбавляється субстрату, на який він повинен впливати; цей стан іноді помилково вважають повною афібриногенемією. Спостерігається також своєрідна дисфункція тромбоцитів, зумовлена тим, що в кровотоці залишаються найменш активні у функціональному відношенні клітини, а також тим, що утворені продукти деградації фібрину інгібують агрегацію тромбоцитів [5; 6].

У наших дослідженнях на щурах із використанням моделі неповної глобальної ішемії головного мозку було поставлено за мету встановити вплив оксиду азоту на тканинну фібринолітичну активність. Як донора NO використали амінокислоту L-аргінін.

Ми встановили підвищення сумарної фібринолітичної активності в полях гіпокампа за 20-хвилинної ішемії, причому активність неферментативної ланки фібринолізу переважала над ферментативною. Після 1-годинної реперфузії отримали зниження фібринолітичної активності, суттєве падіння показників усіх ланок в усіх полях гіпокампа. Ця тенденція характеризувала і 24-годинну реперфузію [7]. Таке пригнічення фібринолізу є неочікуваним, оскільки він є складовою протеолітичних механізмів, а ми отримали їх посилення за цих періодів [8], хоча, можливо, це має своє пояснення через недоступність субстратів для фібринолізу.

Уведення L-аргініну без ішемічно-реперфузійних втручань показало підвищення сумарної фібринолітичної активності в полях CA₂ і CA₃ за рахунок неферментативної ланки, що свідчить про власне антикоагулянтні ефекти L-аргініну.

Уведення L-аргініну, поєднане з 20-хвилинною ішемією,

показало зростання фібринолізу в полях гіпокампа, характеризуючись подібними значеннями до показників за 20-хвилинної ішемії. За введення L-аргініну та наступної 1-годинної реперфузії ми отримали зростання фібринолізу ферментативної та неферментативної ланок в усіх полях гіпокампа. Уведення L-аргініну та 24-годинна реперфузія також мають підвищені показники фібринолітичних значень, причому вони досягають максимуму серед усіх дослідних груп. Отже, L-аргінін сприяє активації процесів фібринолізу [7].

Вважають, що під впливом гострої гіпоксії відбувається стимуляція синтезу оксиду азоту, що має протективний характер, оскільки перешкоджає адгезії тромбоцитів до ендотелію. Однак крім гіпоксії на клітини органа за ішемії впливають і продукти метаболізму, такі як молочна і піровиноградна кислоти, які викликають розвиток ацидозу. Це може мати самостійне значення, оскільки розвиток ацидозу за ішемії порушує утворення оксиду азоту. Це пояснюється тим, що за цих умов відбувається зміна конформації та полегшується ушкодження протеазами внутрішньоклітинних білків, зокрема ендотеліальної форми синтази NO (eNOS), що супроводжується зниженням утворення оксиду азоту. При цьому стимуляція синтезу NO не дає бажаного результату через відсутність ферменту eNOS.

Однак доведено, що ендотеліальна вазодилатація на початку реперфузії є універсальною відповіддю судин на відновлення кровотоку. Разом з активацією синтезу оксиду азоту під впливом напруження зсуву відбуваються зменшення синтезу ендотеліну-1, активація синтезу тромбомодуліну, тканинного активатора плазміногену, що сприяє покращанню реологічних влас-

тивостей крові та посиленню кровотоку. Отже, гемодинамічні чинники за реперфузії посилюють утворення оксиду азоту в ендотелії.

Для оцінки ролі порушення синтезу NO проведені дослідження реактивності, тромбогенності та тромборезистентності судин за реперфузії головного мозку на фоні внутрішньовенного уведення L-аргініну безпосередньо перед реперфузією. Тромборезистентність і реактивність судин (переважно артеріол) наближалися до контролю порівняно з результатами досліджень судин за реперфузії мозку без уведення L-аргініну [9]. За постішемичної реперфузії дія L-аргініну позитивна.

Як відомо, оксид азоту впливає на процеси зсідання крові. Механізм антитромбогенної дії зумовлений інгібуванням експресії адгезивних молекул судинного ендотелію, внаслідок чого знижується адгезія формених елементів крові і пригнічується дія тромбоцитарних вазоконстрикторів (тромбоксану A_2 і серотоніну). У тромбоцитах людини виявлені дві ізоформи NOS: конститутивна ендотеліальна й індукційна (iNOS) синтази, які відрізняються молекулярною структурою, біохімічними характеристиками і рівнем ферментативної активності. Генерація NO тромбоцитами на порядок вища його генерації лейкоцитами. Цікаво, що для реалізації гіпотензивного ефекту необхідна NO-залежна активація гуанілатциклази, а для інгібування агрегації тромбоцитів механізм активації ферменту несуттєвий [10].

Встановлено, що тривале вживання щурами 0,3%-го водного розчину натрію нітриту призводить до збільшення часу кровотечі до 10 хв, а також до множинних крововиливів у внутрішні органи [11]. До того ж за тривалого надходження натрію нітриту продовжувало спостерігатися збільшення по-

тенційної активності плазміногену відносно інтактних тварин. На цьому фоні зменшувалася кількість фібриногену в плазмі крові, однак зростали продукти деградації фібрину. У дослідженнях підсумовується, що збільшення в крові пулу NO в результаті екзогенного уведення і наступного його включення в цикл оксиду азоту в організмі з одночасною стимуляцією продукування ендогенного NO зумовлює встановлені ефекти: гіпокоагуляційний зсув гемостатичного потенціалу.

Отримане в наших дослідженнях зростання неферментативної ланки фібринолізу вказує на його роль у досліджуваних процесах. Хоча гепарин як діюча речовина неферментативного фібринолізу традиційно належить до системи крові, можна припустити, що він або інші речовини, відповідальні за фібриноліз, синтезуються і містяться в мозковій тканині. Адже встановлено синтез тканинного активатора плазміногену (tPA) та самого плазміногену в мозку. Також цілком можливо, що відомі нам речовини з встановленими функціями можуть проявляти себе і як складові неферментативної ланки фібринолізу.

Понад 80 років після відкриття гепарину все ще існують сумніви щодо того, чи є уведення його за гострого ішемічного інсульту шкідливим або ж забезпечує позитивні ефекти у пацієнтів. Це стосується як нефракційних, так і фракційних гепаринів. Експериментальні дослідження, проведені на моделях ішемічного інсульту, розкривають інші, ніж антитромботичні, ефекти гепарину [12]. Як антитромботичне покращання, так і ризик геморагій пов'язані з гепарином. Виникає необхідність аналізувати дози гепарину, які зменшують інфаркт або можуть сприяти геморагіям [13].

Антикоагулянтні властивості нефракційного гепарину,

особливо еноксапарину, можуть пояснити його антиішемічний ефект на експериментальних моделях. Однак еноксапарин, крім антикоагулянтних ефектів, зменшує внутрішньоклітинне вивільнення кальцію, має антиоксидантні, протизапальні, нейротрофічні властивості, що також можуть пояснювати його нейропротекцію.

Еноксапарин зменшував набряк після інсульту в експериментах на щурах за оклюзії мозкових артерій, коли лікування розпочато впродовж 5 год після інсульту. Автори дійшли висновку, що еноксапарин нейропротективний у негеморагічних дозах [14]. Зменшуючи набряк і ушкодження, покращуючи моторні та когнітивні функції, цей препарат має велике терапевтичне вікно.

Детальні дослідження, присвячені ферментативному фібринолізу на клітинах гіпокампа за впливу ексайтотоксичних та ішемічних чинників, велику увагу приділяють ролі тканинного активатора плазміногену.

Тканинний активатор плазміногену (tPA) є сериною протеазою, необхідною для процесів фібринолізу. Він також функціонує в ЦНС як медіатор ексайтотоксичності в гіпокампі, корелює з гіпокампальною функцією, оскільки рівень мРНК tPA швидко зростає в щурів і мишей, у яких стимулюють нейрональну активність гіпокампа.

Надмірна нейрональна активність може призводити до загибелі нейронів, що вказує на можливий зв'язок між tPA і дегенеративними процесами. Логічно продовжує цю ідею те, що миші, дефіцитні за tPA (tPA^{-/-}), є стійкими до нейрональної деструкції, зумовленої ексайтотоксичною дією через три субтипи глутаматних рецепторів (каїнатних, AMPA і NMDA). Функціонуючи як протеаза в гіпокампі, tPA реалізує свою дію через активацію плазміногену, його відо-

мого субстрату, отже, плазміноген-дефіцитні миші (plg-/-) також мають бути стійкими до ексайтотоксичності подібно tPA-/- . Так, доведено, що гетерозиготні plg-/- миші чутливі до ушкодження, а гомозиготні — стійкі до ексайтотоксичності.

Вважають також, що участь tPA у нейрональній загибелі зумовлена не його протеолітичною активністю, а неферментативною взаємодією з іншими гіпокампульними білками, оскільки, на додаток до протеолітичної активності, tPA може зв'язуватися через N-термінальну некаталітичну ділянку з низкою молекул, включаючи анексин, низької щільності ліпопротеїн рецептор-зв'язувальний білок і гепарин [15].

У гіпокампульних нейронах виробляється мРНК плазміногену, тимчасом як мРНК tPA синтезується і в нейронах, і в глії.

Антитіла проти tPA виявили присутність tPA білка в CA₂-CA₃ пірамідному шарі та зубчастій звивині як у нейронах, так і в мікрогліальних клітинах. Ін'єкція каїнату призвела до посилення продукування tPA мікроглією на іпсилатеральній стороні — це свідчить, що tPA активність регулюється через активацію мікроглії. Щодо присутності плазміногену в нейронах пірамідного шару, то хоча мРНК плазміногену присутня в більшості пірамідних нейронів, тільки незначна їх кількість містить білок плазміноген. Після ін'єкції каїнату рівень білка плазміногену зростає, що є результатом посттранскрипційної регуляції контролю цієї експресії.

Плазміноген синтезується в печінці й потрапляє до мозку з течією крові. Ця молекула є досить великою, присутність її у мозку має спостерігатися тільки в патологічних ситуаціях, коли руйнується гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ). Відтак, синтезовані гіпокампуль-

но plg і tPA, ймовірно, свідчать, що функціонування tPA/plg протеолітичної системи має фізіологічне значення в пластичності та ремоделюванні нейронів, оскільки всі компоненти каскаду присутні локально. Це може бути одним із прикладів загального феномена, що мозкова паренхіма потребує локального синтезу об'язкових білків, оскільки доступ до речовин кров'яного походження є обмеженим [15].

Щодо досліджень у цьому напрямку в людини, є дані, що концентрація плазматичного tPA і плазматичного інгібітора tPA (PAI-1) у пацієнтів з інсультом упродовж перших 3 діб є вищою, ніж у контрольній групі, що вказує на гіперкоагуляцію і наступну активацію ендогенного фібринолізу. За нормальних умов макромолекули не можуть проникнути через ГЕБ, але є кілька ділянок на дні третього і четвертого шлуночків, які втратили цей бар'єр, речовини можуть транспортуватися між кров'ю і спинномозковою рідиною вільно. Отже, tPA, PAI-1, plg не можуть проникнути через ГЕБ, а проникають селективно через ці ділянки невідомим механізмом. Той результат, що концентрація цих речовин у крові і цереброспінальній рідині відповідна, підтверджує цю точку зору. Внаслідок гіпоксії й ішемії ГЕБ руйнується, і ці молекули також з'являються в цереброспінальній рідині. Впродовж ішемічного інсульту коагуляційні фактори не можуть вивільнятися в цереброспінальну рідину безпосередньо, і тому складно пояснити гіперфібриноліз у цій рідині [16].

Пероксинітрид (ONOO⁻), tPA і NO залучені до руйнування ГЕБ упродовж ексайтотоксичного ушкодження і корелюють з його ступенем. Миші, дефіцитні за tPA, мають знижену NOS активність і генерують менше NO і пероксинітриду. Ін'єкція донора NO перед ін'єкцією каїнату відновлює

токсичний ефект каїнату у tPA-дефіцитних мишей.

Помічено, що tPA може протеолізувати під впливом зростання надходження кальцію, NR1 субодиниці NMDA рецепторів, зумовлюючи потенціювання сигналів через NMDA до активності NOS. Пригнічення цих рецепторів блокує активацію NOS. Блокада NMDA рецепторів запобігала не тільки нейродегенерації, але й також руйнуванню ГЕБ у гіпокампі.

Пригнічення NOS активності захищає гіпокампульні нейрони від tPA-зумовленої ексайтотоксичності. Власне NO не спричинює нейродегенерації, тільки на тлі уведення каїнату в tPA-дефіцитних мишей. Автори підсумовують, що пероксинітрид опосередковує токсичні ефекти NO в гіпокампульній нейродегенерації, NO і ONOO⁻ є необхідними ефекторами для tPA в каїнотно-зумовленої ексайтотоксичності [17].

Дослідження токсичної ролі tPA на тваринах підтверджуються повідомленнями про наслідки застосування його в клініці. Тромболітик із tPA використовувався для лікування пацієнтів із гострим ішемічним інсультом. При цьому, крім покращання від тромболітичної активності tPA, виявлено несприятливі ефекти на ішемізований мозок, зокрема цитотоксичність і збільшення проникності нейросудинної одиниці з розвитком церебрального набряку. Складається tPA з 5 доменів (finger, EGF-like, K1, K2 і каталітичний домен), що може означати плейотропність функцій молекули. Шкідливості tPA можна запобігти втратою домену K2 [18].

Існує високий діагностичний зв'язок між імунозапальною і тромботично/фібринолітичною системою в пацієнтів із гострим ішемічним інсультом. Високу прогностичну цінність показав tPA, оскільки його рівень корелював із діагнозом інсульту [19]. На протива-

гу, в експериментах на тваринах протекторні ефекти зумовлені уведенням статинів — інгібіторів нормолімітуючого ферменту біосинтезу холестеролу, пов'язані з підвищенням tPA і NOS активності. Автори вважають, що NOS і tPA належить ключова роль у модуляції ішемічного ушкодження, вони можуть регулювати поодинокі чи у комбінації запобігання інсульту внаслідок уведення статинів [20].

Підсумовуючи, звернемо увагу на можливість перспективи застосування модуляції системи гемостазу щодо ішемічного інсульту.

Зважаючи на впровадження терапевтичних заходів щодо зменшення частоти смертності й інвалідації від ішемічного інсульту, найдоцільнішими є ефективні профілактичні заходи. Проведено експериментальні дослідження з використанням вакцинації стосовно, головним чином, судинних порушень не неврологічного характеру. Наприклад, імунізація проти окиснених ліпопротеїнів низької щільності суттєво сповільнює прогресування атеросклерозу і зменшує ризик виникнення захворювань коронарної артерії. Однак активна імунізація, спрямована на запобігання серцево-судинним захворюванням, залишається експериментальною *tabula rasa*.

Термін «вакцина проти інсульту» використовували колись у змодельованому на тваринах дослідженні з вивчення автоантитіл проти NMDA-субодиниці, спрямованому, скоріше, на зменшення об'єму ураження, ніж на частоту виникнення інсультів.

Деякий час тому велика кількість досліджень із вивчення антитромбоцитарних антитіл (проти тромбоцитарного рецептора глікопротеїну П_в, П_{Іа}) у гострій фазі ішемічного інсульту була призупинена через високий відсоток симптоматичних внутрішньочерепних крововиливів, що підтвердило

таке: пряме втручання в систему гемостазу шляхом застосування зовнішніх антитіл чи навіть імунізації проти її компонентів (наприклад, автоантитіла проти протромботичних протеїнів) небезпечно. Однак останні досягнення протеоміки в сукупності зі знаннями феномена імунологічної мімікрії повинні враховувати поєднання автоантитіл, дія яких спрямована тільки на певні антигени чи епітопи, щоб уникнути побічних ефектів (наприклад, кровотечі при запобіганні розвитку ішемічного інсульту чи постінсультне погіршення, спричинене інгібуванням протромботичних протеїнів, спрямованим на автоантитіла) [21].

ЛІТЕРАТУРА

1. *Полиморфизм генов фибриногена у больных с ишемическим инсультом* / Е. И. Гусев, О. О. Фаворова, М. А. Судомоина [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. – 2008. – № 4. – С. 91–98.
2. *Иванов К. П. Восстановление микроциркуляции в мозгу во время ишемии* / К. П. Иванов, Н. Н. Мельникова // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2006. – Т. 92, № 4. – С. 420–429.
3. *Reinhard M. Actin-bases motility: stop and go with Ena / Vasp proteins* / M. Reinhard, T. Jarchau, U. Walter // Trends Biochem. – 2001. – Vol. 26. – P. 243–249.
4. *Schawarz U. R. Taming platelets with cyclic nucleotides* / U. R. Schawarz, U. Walter, M. Eigenthaler // Biochem. Pharmacol. – 2001. – Vol. 2. – P. 15–28.
5. *Фибринолитическая и антикоагулянтная терапия в остром периоде ишемического инсульта* / Н. А. Пряникова, Н. М. Ефремова, Л. В. Стаховская [и др.] // Лечение инсульта. – 2005. – № 5. – С. 14–19.
6. *Ионова В. Г. Реологические свойства крови при ишемических нарушениях мозгового кровообращения* / В. Г. Ионова, З. А. Суслина // Неврологический журнал. – 2002. – № 3. – С. 4–10.
7. *Куровська В. О. Вплив NO-залежних механізмів на показники фібринолітичної активності в гіпокампі щурів за умов ішемії-реперфузії головного мозку* / В. О. Куровська // Буковинський медичний вісник. – 2009. – Т. 13, № 3. – С. 111–114.
8. *Куровська В. О. NO-залежні механізми змін протеолітичної актив-*

ності в гіпокампі щурів за умов ішемії-реперфузії головного мозку / В. О. Куровська, І. Р. Тимофійчук // Львівський медичний часопис. – 2009. – Т. 15, № 4. – С. 117–121.

9. *Власов Т. Д. Тромбогенность и тромборезистентность сосудов при постишемической реперфузии* / Т. Д. Власов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1999. – Т. 128, № 8. – С. 168–172.

10. *Абакумов М. М. Оксид азота и свертывающая система крови в клинике* / М. М. Абакумов, П. П. Голиков // Вестник Российской АМН. – 2005. – № 10. – С. 53–57.

11. *Гоженко А. И. Коагуляционный гемостаз и окислы азота* / А. И. Гоженко, С. Г. Котюжинская, В. П. Бабий // Клінічна та експериментальна патологія. – 2006. – Т. 5, № 2. – С. 108–113.

12. *Chamorro A. Heparin in acute ischemic stroke: the case for a new clinical trial* / A. Chamorro // Cerebrovascular diseases. – 1999. – Vol. 9. – P. 16–23.

13. *Cerebral hemorrhage due to heparin limits its neuroprotective effects: studies in a rabbit model of photothrombotic middle cerebral artery occlusion* / В.-Q. Zhao, Y. Suzuki, K. Kondo [et al.] // Brain research. – 2001. – Vol. 902, Is. 1. – P. 30–39.

14. *Neuroprotective profile of enoxaparin, a low molecular weight heparin in vivo models of cerebral ischemia or traumatic brain injury in rats: a review* / J.-M. Stutzmann, V. Mary, F. Wahl [et al.] // CNS drug reviews. The authors journal compilation. – 2006/2007. – Vol. 8, Is. 1. – P. 1–30.

15. *An extracellular proteolytic cascade promotes neuronal degeneration in the mouse hippocampus* / S. E. Tsirka, A. D. Rogove, T. H. Bugge [et al.] // The journal of neuroscience. – 1997. – Vol. 17, N 2. – P. 543–552.

16. *Li F. A. Coagulation and fibrinolytic activity in patients with acute cerebral infarction* / F. A. Li, G. Zhang, W. Zhao // Chinese medical journal. – 2003. – Vol. 116, N 3. – P. 475–477.

17. *Parathath S. R. Nitric oxide mediates neurodegeneration and breakdown of the blood-brain barrier in tPA-dependent excitotoxic injury in mice* / S. R. Parathath, S. Parathath, S. E. Tsirka // Journal of cell science. – 2005. – Vol. 119, N 2. – P. 339–349.

18. *Tissue-type plasminogen activator in the ischemic brain: more than a thrombolytic* / M. Yepes, B. D. Rousel, C. Ali [et al.] // Trends in neurosciences. – 2009. – Vol. 39, N 1. – P. 48–55.

19. *Immuno-inflammatory and thrombotic/fibrinolytic variables associated with acute ischemic stroke diagnosis*

/ A. Tuttolomondo, A. Pinto, S. Corrao [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2009. – Vol. 203, N 2. – P. 503–508.

20. *Protective effects of statins after embolic focal cerebral ischemia in endo-*

thelial nitric oxide synthase knockout mice / M. Asahi, S. Thomas, S. Yoshimura [et al.] // *J. cereb blood flow metab.* – 2005. – Vol. 25, N 6. – P. 722–729.

21. *Karaszewski B.* Предотвращение ишемического инсульта вакцинацией: пропущенный вызов? / В. Karaszewski // *Международный неврологический журнал*. – 2010. – № 1 (31). – С. 126–127.

УДК 616.831-005.4:616.15:577.1

В. О. Куровська

ФІБРИНОЛІТИЧНА ЛАНКА ГЕМОСТАЗУ Й ОКСИД AZOTU ZA ІШЕМІЇ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Модуляції параметрів гемостазу приділяється важлива роль при лікуванні ішемічного інсульту. Ризик виникнення геморагій обмежує застосування засобів, які безпосередньо впливають на фібринолітичну ланку гемостазу. Пошук нових підходів в експериментах на тваринах розкриває нові властивості нефракційних гепаринів, тканинного активатора плазміногена, тромбоцитів та інших складових гемостатичної та фібринолітичної систем. Активна участь оксиду азоту в цих процесах дозволяє глибше зрозуміти механізми нейропротекції і використовувати їх з метою корекції порушень кровотоку.

Ключові слова: оксид азоту, фібриноліз, ішемія, головний мозок.

UDC 616.831-005.4:616.15:577.1

V. O. Kurovska

FIBRINOLYTIC PART OF HAEMOSTASIS AND NITRIC OXIDE UNDER ISCHEMIA OF BRAIN

Haemostasis parameters modulation is important for treatment of stroke. The risk of development of haemorrhage limits using of means which directly have influence on the fibrinolytic part of haemostasis. The search for new strategies in the experiments with animals reveal new properties of unfractionated heparins, tissue activator of plasminogen, thrombocytes and other constituents of haemostatic and fibrinolytic systems. The active participation of nitric oxide in these processes make possible deeper understanding mechanisms of neuroprotection and use it with aims of blood circulation disturbance correction.

Key words: nitric oxide, fibrinolysis, ischemia, brain.

УДК 612.466:612.015.33:613.24:616.379-008.64

И. А. Кузьменко, канд. мед. наук,

В. А. Кузьменко, канд. мед. наук

ПАТОГЕНЕЗ РЕНАЛЬНЫХ ДИСФУНКЦИЙ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Одесский национальный медицинский университет

Введение

Термин «метаболический синдром» достаточно прочно вошел в современную медицинскую литературу. В качестве характерных симптомов заболевания выделяют прежде всего резистентность тканей-мишеней к инсулину, гиперинсулинемию, дислипидемию, устойчивое повышение артериального давления и избыточную массу тела [1–3]. Полагают, что метаболический синдром (МС) не является заболеванием, а представляет собой комплекс специфических изменений в обменных процессах, повышающих риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа [4]. Актуальность исследований данной проблемы продиктована стремительным рас-

пространением МС, преимущественно в индустриально развитых странах. Кроме того, по данным медицинской статистики, более половины населения США в возрасте свыше 20 лет страдают избыточной массой тела, этот показатель более чем на порядок превышает количество граждан страны с избыточным весом в начале XX ст. [2; 5]. Очевидно, что существенный рост данной проблемы среди населения приведет к тому, что МС займет свое не последнее место в списке «болезней цивилизации».

Между тем, установлено, что течению МС сопутствует резистентность к инсулину, выявленная более чем у 70 млн граждан США, тесно коррелирующая с патологическими изменениями сердечно-сосудис-

той системы, ренальными дисфункциями, патологическими изменениями обменных процессов в печени и мышцах [6]. В связи с этим, наряду с разработкой системы комплексного диагностического обследования населения, позволяющей эффективно выявлять МС на ранних этапах, проводилось более углубленное изучение патофизиологических механизмов МС, на основе которых экспериментально подтверждена актуальность раннего выявления эндотелиальных дисфункций и нарушений гомеостатических функций почек для ранней диагностики МС [5; 7]. Показана важная роль адипоцитокинов в патогенезе структурно-функциональных нарушений органов и тканей на фоне течения МС, что обуславливает формиро-