



УДК 616.233-002.2-08

О. К. Асмолов, О. Є. Шпота

РОЛЬ ГОРМОНІВ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ І ФАКТОРІВ ТИМУСА В РЕГУЛЯЦІЇ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ ІНТЕГРАЦІЇ СИСТЕМ ІМУНІТЕТУ ТА ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ДЕСТРУКТИВНІ ФОРМИ ХРОНІЧНИХ НЕСПЕЦИФІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЛЕГЕНЬ

Одеський державний медичний університет

Сьогодні відомо, що не тільки окремі клітинні фракції, але й у цілому лейкоцити здатні до регуляції гемостазу і фібринолізу на рівні мікроциркуляторного русла [1–4]. Останнє, у свою чергу, багато в чому визначає перебіг і результат запального процесу будь-якої локалізації [5–7]. У регуляції практично всіх гомеостатичних реакцій безпосередню участь бере і нейроендокринна система [8; 9]. Так, дисбаланс гормонів тироїдної лінії, насамперед «синдром низького трийодтироніну», наявний і при багатьох нетиреоїдних захворюваннях, включаючи гострі запальні патологічні стани [10; 11].

Мета дослідження — вивчення впливу тироксину на тималін-опосередковану експресію лімфоцитами рецепторів до тромбіну й активаторів плазміногену у хворих на хронічні неспецифічні захворювання легень із синдромом низького трийодтироніну.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження були 80 хворих віком від 17 до 69

років, які страждають на хронічні неспецифічні захворювання легень (ХНЗЛ). Їх було розділено на 2 групи. До 1-ї групи увійшло 42 хворих на ХНЗЛ (7 хворих — з хронічним абсцесом легені, 10 — з бронхоектатичною хворобою, 2 — з кістозною хворобою легень, 18 — з хронічним гнійним бронхітом і 5 хворих — з кістою легені) з фізіологічним рівнем секреції тироїдних гормонів, перебіг яких характеризувався наявністю вторинного хронічного бронхіту (ХБ). До 2-ї групи увійшло 38 хворих на ХНЗЛ (9 хворих — з хронічним абсцесом легені, 9 — з бронхоектатичною хворобою, 2 — з кістозною хворобою легень, 13 — з хронічним гнійним бронхітом і 5 хворих — з кістою легені) із вторинним ХБ і зниженим рівнем секреції T_3 . Контролем була група з 18 здорових донорів віком від 17 до 69 років.

Для визначення рецепторів до тромбіну на лімфоцитах використано методику А. І. Кусельман [12], що є модифікацією широко відомої реакції розеткоутворення [13], в якій замість еритроцитів барана

беруть участь навантажені тромбіном еритроцити бика (E_{TR} -РОЛ). Відмінність цієї методики полягає в тому, що в ході постановки реакції суспензію еритроцитів бика інкубували з 10 од. бичачого тромбіну при $37^\circ C$ протягом 1 год. Потім еритроцити 5 разів відмивали в середовищі 199 з наступною постановкою реакції розеткоутворення. Специфічність реакції розеткоутворення перевіряли фактом її припинення шляхом попередньої інкубації суспензії лімфоцитів людини з розчином тромбіну, що супроводжувалося блокадою рецепторів тромбіном з наступним різким зменшенням кількості розеток (поодинокі розетки в частині дослідів).

Такий же методичний підхід використано і при визначенні рецепторів до урокінази [14] (еритроцити бика замість розчину тромбіну інкубуються з 0,3 мл свіжоприготованого розчину урокінази (фібринолітичної активності 30 ФЕ) протягом 1 год при $37^\circ C$ — E_U -РОЛ) і до тканинного активатора плазміногену [1] (з попереднім виділенням тканинного активато-



ра плазміногену [11] — E_{TA} -РОЛ) на лімфоцитах.

Додатково нами проводилося визначення E_{TP} -РОЛ, E_Y -РОЛ і E_{TA} -РОЛ у варіантах навантажувальних тестів у такій серії експериментів.

Експеримент 1: суспензія мононуклеарів (отриманих при постановці експерименту 1; використувувалася доза 80×10^6) → визначення E_{TP} -РОЛ (E_Y -РОЛ, E_{TA} -РОЛ).

Експеримент 2: суспензія мононуклеарів → інкубація клітин з 0,02 мл 0,01%-го розчину тималіну в середовищі 199 → відмивання клітин → визначення E_{TP} -РОЛ (E_Y -РОЛ, E_{TA} -РОЛ).

Експеримент 3: суспензія мононуклеарів → інкубація клітин з 25 мкг/100 мл L-тироксину у середовищі 199 → відмивання клітин → інкубація клітин з 0,02 мл 0,01%-го розчину тималіну в середовищі 199 → відмивання клітин → визначення E_{TP} -РОЛ (E_Y -РОЛ, E_{TA} -РОЛ).

Результати дослідження та їх обговорення

Результати дослідження гормонозалежної експресії рецепторів до тромбіну й активаторів плазміногену сечового і тканинного типів на лімфоцитах у хворих обох груп представлено в таблиці.

Наявність рецепторів до тромбіну на Т-лімфоцитах (переважно), а також на субпопуляціях В- та 0-клітин доводить істотну роль імунної системи в регуляції агрегатного стану крові, насамперед, на рівні мікроциркуляторного русла [12]. Дійсно, виробляючи і транспортуючи тромбопластиноподібні речовини, лімфоцити сприяють формуванню фібринового згустка, а також беруть участь у внутрішньосудинній коагуляції в судинах, що відходять з осередку запалення, для відмежування збудника і самого осередку [5]. З другого боку, наявність рецепторів до тромбіну як у загальній популяції лімфоцитів, так і в субпо-

Таблиця

Вплив тималіну і тироксину на вміст E_{TP} -РОЛ, E_Y -РОЛ і E_{TA} -РОЛ у хворих при надходженні до стаціонару, $M \pm m$, %

Етапи експериментів	1-ша група, n=42	2-га група, n=38	Здорові особи, n=18
E_{TP} -РОЛ (експеримент 1)	7,5±0,3 P<0,001	7,7±0,3 P<0,001	1,9±0,1 —
тималін→ E_{TP} -РОЛ (експеримент 2)	— 5,7±0,2 P<0,001	— P ₁ >0,5 5,2±0,3 <0,001	— — —
тироксин→ тималін→ E_{TP} -РОЛ (експеримент 3)	— P ₂ <0,001 5,9±0,3 P<0,001	— P ₂ <0,001 5,1±0,2 P<0,001	— — —
E_Y -РОЛ (експеримент 1)	— P ₂ <0,001 P ₃ >0,5 6,2±0,2 P<0,001	— P ₂ <0,001 P ₃ >0,5 5,3±0,2 P<0,001	— — — 15,7±0,4 —
тималін→ E_Y -РОЛ (експеримент 2)	— P ₂ <0,001 P ₃ <0,5 9,8±0,3 P<0,001	— P ₂ <0,001 P ₃ <0,01 8,9±0,3 P<0,001	— — — —
тироксин→ тималін→ E_Y -РОЛ (експеримент 3)	— P ₂ <0,001 P ₃ <0,5 10,2±0,3 P<0,001	— P ₂ <0,001 P ₃ <0,01 9,9±0,2 P<0,001	— — — —
E_{TA} -РОЛ (експеримент 1)	— P ₂ <0,001 P ₃ <0,1 10,5±0,3 P<0,001	— P ₂ <0,001 P ₃ <0,01 10,3±0,4 P<0,001	— — — 20,8±0,5 —
тималін→ E_{TA} -РОЛ (експеримент 2)	— P ₂ <0,001 P ₃ <0,1 15,1±0,4 P<0,001	— P ₂ <0,001 P ₃ <0,01 13,8±0,5 P<0,001	— — — —
тироксин→ тималін→ E_{TA} -РОЛ (експеримент 3)	— P ₂ <0,001 P ₃ <0,1 16,2±0,4 P<0,001	— P ₂ <0,001 P ₃ <0,01 15,9±0,5 P<0,001	— — — —

Примітка. P — вірогідність розбіжностей порівняно з відповідним показником у групі здорових; P₁ — вірогідність розбіжностей порівняно з відповідним показником у хворих 1-ї групи; P₂ — вірогідність розбіжностей порівняно з експериментом 1 у хворих тієї ж групи; P₃ — вірогідність розбіжностей порівняно з експериментом 2 у хворих тієї ж групи

пуляції Т- і неТ-клітин свідчить, що тромбін виступає в ролі посередника, який підсилює функціональну активність лімфоцитів [15; 16]. Лімфоци-

ти під впливом тромбіну виділяють сполуки з прокоагулянтною, антигепариноюю і фібринолітичною активністю [16; 17].



Доведено, що в крові здорових людей вміст лімфоцитів, які утворюють розетки з еритроцитами бика, навантаженими тромбіном, дорівнює $(1,9 \pm 0,1) \%$. Такий низький вміст E_{TP} -РОЛ можна пояснити з позиції біологічної доцільності: у циркулюючій крові здорових людей тромбін відсутній. У хворих обох груп при надходженні до стаціонару (експеримент 1) вміст E_{TP} -РОЛ підвищений відповідно до $(7,5 \pm 0,3)$ і $(7,7 \pm 0,3) \%$ ($P < 0,001$), істотно знижується (порівняно з експериментом 1) у навантажувальних інкубаційних тестах із тималіном в експерименті 2 (відповідно на 24,0 і 32,5 %; $P_3 < 0,001$). Тироксин (експеримент 3) не чинить істотного впливу на досліджуваний показник у хворих на ХНЗЛ як з фізіологічним рівнем T_3 (1-ша група), так і зі зниженою його кількістю (2-га група).

Специфічний прямий активатор плазміногену урокіназа є трипсиноподібною сериною протеїназою, що входить до складу β -глобулінової фракції і міститься в сечі й крові. Близько 6 % урокінази потрапляє в сечу, здійснюючи функцію елімінації фібрину з сечовивідних шляхів; 94 % виробленої нирками урокінази резорбується в кров і бере участь у формуванні її фібринолітичного (активаторного) потенціалу [1]. Нами встановлено, що в хворих обох груп при надходженні до стаціонару (експеримент 1) відбувається зниження вмісту лімфоцитів, експресуючих рецептори до сечового активатора плазміногену (відповідно на 60,5 і 66,2 %; $P < 0,001$). При цьому досліджуваний показник у хворих із синдромом низького трийодтироніну (2-га група) вірогідно нижчий, ніж у хворих із фізіологічним рівнем T_3 у системному кровотоці (1-ша група).

В експериментальній моделі з преінкубацією клітин з тималіном (експеримент 2)

вміст E_Y -РОЛ зростає на 58,1 % ($P_3 < 0,001$) у хворих 1-ї групи і на 67,9 % ($P_3 < 0,001$) у хворих 2-ї групи. В експерименті 3 вірогідної динаміки (порівняно з експериментом 2) вмісту E_Y -РОЛ у хворих 1-ї групи не виявлено, а у хворих 2-ї групи відзначено вплив тироксину, що потенціює, на експресію лімфоцитами поверхневих E_Y -рецепторів: показник вірогідно зростає на 11,2 % ($P_4 < 0,01$).

Тканинний активатор (ТА) плазміногену — специфічний прямий активатор плазміногену. У різних кількостях він міститься у переважній більшості тканин організму. Питання про ідентичність ТА кров'яному і судинному активатору дискутується протягом десятиліть [1], тому дослідження його властивостей як «суверенної» протеїнази сьогодні є цілком коректною біологічною моделлю.

Доведено, що у здорових осіб $(20,8 \pm 0,5) \%$ лімфоцитів експресують рецептори до тканинного активатора плазміногена, а у хворих на ХНЗЛ (експеримент 1) цей показник знижений до $(50,5-47,1) \%$ ($P < 0,001$). Нами виявлено тималін-опосередковану активацію експресії E_{TA} -рецепторів лімфоцитами: в експерименті 2 показник підвищується в хворих обох груп відповідно на 43,8 ($P_3 < 0,001$) і 34,0 % ($P_3 < 0,001$). Вірогідного впливу тироксину на тималін-залежну стимуляцію E_{TA} -розеткоутворення (експеримент 3) у хворих 1-ї групи нами не виявлено. Встановлено, що у хворих на ХНЗЛ із синдромом низького трийодтироніну тиродний гормон потенціює біологічну активність фактора тимуса: вміст E_{TA} -РОЛ у зазначеному експерименті зростає у хворих 2-ї групи на 15,2 % ($P_4 < 0,01$).

Висновки

1. У хворих з гнійно-деструктивними формами ХНЗЛ при загостренні вторинного ХБ

виявлено дисбаланс функціональної інтеграції імунної системи і системи гемостазу, що характеризується порушенням експресії поверхневих рецепторів до тромбіну й активаторів плазміногена сечового і тканинного типів.

2. Гормон тироксин у хворих на ХНЗЛ є прямим чи тимус-опосередкованим модулятором функціональної активності лімфоцитів, що характеризується експресією рецепторів до активаторів плазміногена і тромбіну.

3. Використання гормонів щитоподібної залози як екстраімунного імунокоректора в таких хворих є патофізіологічно обґрунтованим.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Болезни органов дыхания. Клиника и лечение. Избр. лекции* / Под ред. А. Н. Кокосова. — СПб.: Лань, 1999. — 373 с.
2. *Братчик А. М.* Клинические проблемы фибринолиза. — К.: Здоров'я, 1993. — 334 с.
3. *Bratchik A. M., Beloglasov V. A.* Liver antiactivator and blood lymphocytes are the powerful factors of fibrinolysis // Abstracts of the XIIth Congress of the international Society on thrombosis and haemostasis (Tokyo, August, 1989). — Schathaver New York, 1989. — P. 369.
4. *Hinsberg V., Van W. M.* Regulation of the synthesis and secretion of plasminogen activators by endothelial cells // Haemostasis. — 1988. — Vol. 18, N 4. — P. 307-327.
5. *Воспаление: Рук. для врачей* / Под ред. В. В. Серова, В. С. Паукова. — М.: Медицина, 1995. — 640 с.
6. *Злушко Е. С., Белозеров Ю. А.* Клиническая иммунология. — СПб.: Питер, 2001. — 386 с.
7. *Назаренко Г. И., Кликун А. А.* Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. — М.: Медицина, 2000. — 70 с.
8. *Першин С. Б., Френкель И. Д., Сидоров В. Д.* Нейроэндокринная (гипоталамо-гипофизарная) регуляция иммуногенеза // Иммунология. — 1985. — № 4. — С. 7-10.
9. *Теппермен Дж., Теппермен Х.* Физиология обмена веществ и эндокринной системы: Пер. с англ. — М.: Мир, 1989. — 653 с.
10. *Белецкая О. М.* Патогенез и перспективы лечения синдрома низкого трийодтиронина при нетиреоидных заболеваниях (научный



обзор) // Труды Харьков. ин-та усовершенств. врачей. — Харьков, 1992. — 84 с.

11. Воронина Л. А., Гриниченко П. А. Функциональное состояние щитовидной железы при гепатитах и циррозе печени // Вісн. мор. медицини. — 1998. — № 3. — С. 7-8.

12. Куссельман А. И. Рецепторы на лимфоцитах и их субпопуляциях для тромбина // Гематол. и трансфузиология. — 1987. — № 3. — С. 92-95.

13. Unification and technical aspects of total T, active T and B lym-

phocyte rosette assays / R. Kerman, R. Smith, E. Ezdinli, S. Stefani // Immunol. commun. — 1976. — Vol. 5., N 6. — P. 685-694.

14. Sandberg H. Organ distribution of fibrinolytic activity in man // J. of Lab. Clin. Med. — 1963. — Vol. 61, N 4. — P. 592-693.

15. Влияние тромбина на функциональную активность макрофагов и лимфоцитов / Б. И. Кузник, Л. П. Малежик, В. В. Альфонсов, Я. З. Мамедов // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1985. — № 5. — С. 597-598.

16. Малежик Л. П., Альфонсов В. В., Будажапова Д. Ц. Влияние тромбина на функциональную активность макрофагов и лимфоцитов // Гематология и трансфузиология. — 1983. — № 9. — С. 22-27.

17. Кузник Б. И., Цыбиков Н. Н., Морозов В. Г. Влияние основных полипептидов на иммуногенез и гемостаз // Стрептокиназа в регуляции свертывающей и противосвертывающей систем крови. — Минск, 1985. — С. 146-150.

УДК 616.8-001.8-053.31:577.1

А. Г. Бабінцева

БІОХІМІЧНІ АСПЕКТИ ГІПОКСИЧНОГО УРАЖЕННЯ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ У РАНЬОМУ НЕОНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ

Буковинська державна медична академія

Вступ

Перинатологи приділяють значну увагу питанням невиношування вагітності та виходжування передчасно народжених дітей, однією з провідних причин захворюваності й смертності яких є внутрішньоматкова гіпоксія та асфіксія в пологах [1; 2].

Центральна нервова система (ЦНС) недоношеної новонародженої дитини високочутлива до умов гіпоксії, що пов'язано з морфологічною незрілістю головного мозку, особливостями васкуляризації при різних термінах гестації, підвищенням проникності капілярів, залежністю церебрального кровоплину від стану загальної гемодинаміки, недосконалістю авторегуляторних механізмів тощо. Це відповідно призводить до зниження можливостей координування складного комплексу адаптаційно-приспосувальних реакцій та загальної дизрегуляції житте-

діяльності організму дитини [3; 4].

Основою адекватної терапії гіпоксичних уражень у недоношених дітей є забезпечення ефективності процесів кардіореспіраторної та метаболічної адаптації новонародженого з першої доби життя, яка полягає в наданні ефективної первинної реанімації, забезпеченні адекватної респіраторної підтримки, живлення та метаболічної корекції. Ефективність останньої залежить від розуміння тих фізико-хімічних зрушень, які відбуваються в організмі недоношеної дитини із урахуванням морфофункціональної незрілості організму [5; 6].

Мета дослідження — вивчити особливості процесів метаболічної адаптації недоношених новонароджених дітей у ранньому неонатальному періоді та їх роль у формуванні гіпоксичного ураження центральної нервової системи.

Матеріали та методи дослідження

Було обстежено 62 дитини, які народилися у міському клінічному пологовому будинку № 2 м. Чернівці за період 2001–2003 рр. До I (дослідної) групи увійшло 34 недоношених дитини з терміном гестації 28–36 тиж, II (контрольна) група — 28 доношених дітей з терміном гестації 37–41 тиж. Середня маса тіла дітей I групи — (1963,4±44,6) г, II групи — (3084,4±132,0) г; P<0,05. За глибиною морфофункціональної незрілості у 13 дітей I групи було діагностовано I ступінь недоношеності, у 11 дітей — II ступінь, у 8 дітей — III ступінь, у 2 дітей — IV ступінь недоношеності.

Параклінічне обстеження складалося з вивчення показників біохімічного спектра сироватки крові (рівнів загального білка, альбуміну, глюкози, сечовини, сечової кислоти, холестерину, тригліцеридів; ак-

