

При профілактичному, місцевому лікуванні експериментального тромбофлебіту у щурів мазь із гепарином проявила антикоагулянтну дію, але затримувала процеси регенерації, а мазь із метилурацилом швидко зменшувала запалення та формувала тромби, але затримувала відновлення ушкоджених оболонок. Виражений профілактично-лікувальний ефект проявила мазь «Трофепарин»: зменшувала запальні явища в стінці вени та запобігала тромбоутворенню, за цими показниками переважала над препаратами порівняння (мазю з гепарином і мазю з метилурацилом).

ЛІТЕРАТУРА

1. Григорян Р. А. Варикозная болезнь / Р. А. Григорян, В. Ю. Богачев, И. А. Золотухин // Флебология ; под ред. акад. В. С. Савельева. — М. : Медицина, 2001. — С. 438-447.
2. Рибак В. А. Сучасні уявлення про запальні процеси вен та принципи їх фармакологічної корекції / В. А. Рибак, В. М. Кузнєцова // Одеський медичний журнал. — 2008. — Т. 106, № 2. — С. 59-63.
3. Богачев В. Ю. Патогенез и клинические проявления хронической венозной недостаточности нижних конечностей / В. Ю. Богачев, И. А. Золотухин // Флебология ; под ред. акад. В. С. Савельева. — М. : Медицина, 2001. — С. 409-415.
4. Кириенко А. И. Лечебные средства / А. И. Кириенко, В. Ю. Богачев, С. Г. Леонтьев // Флебология ; под ред. акад. В. С. Савельева. — М. : Медицина, 2001. — С. 129-163.

5. Перцев И. М. Ассортимент мазей на фармацевтическом рынке Украины / И. М. Перцев, С. А. Гуторов, Е. Л. Халева // Провизор. — 2002. — № 2. — С. 14-16.

6. Гриценко В. І. Розробка технології і термогравіметричний аналіз діючих компонентів мазі «Трофепарин» / В. І. Гриценко, В. І. Чуєшов, О. А. Рубан // Вісник фармації. — 2003. — Т. 34, № 2. — С. 53-56.

7. Малоштан Л. Н. Специфическое действие антикоагулянтного препарата «Апивен» на модели периферического тромбообразования / Л. Н. Малоштан, Е. В. Должикова // Лекарства — человеку. — 2001. — Т. XVI, № 1-2. — С. 348-351.

8. Яковлева Л. В. Гістологічні дослідження впливу венотропіну на перебіг експериментального тромбофлебіту / Л. В. Яковлева, Н. А. Цубанова, Ю. Б. Лар'яновська // Вісник фармації. — 2005. — Т. 42, № 2. — С. 57-61.

УДК 616-089.843:611.36+611.013+611.4+57.083

Р. В. Салютін

ІМУНОГІСТОХІМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДИФЕРЕНЦІАЦІЇ ГЕМОПОЕТИЧНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН ФЕТАЛЬНОЇ ПЕЧІНКИ ЗА РІЗНИХ УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ

Національний інститут хірургії та трансплантології
ім. О. О. Шалімова АМН України,
Координаційний центр трансплантації
органів, тканин і клітин МОЗ України, Київ

Вступ

Клітинна терапія, що проводиться з використанням як аутологічного, так і алогенного матеріалу, є одним із найпріоритетніших напрямків розвитку сучасної медицини [1–2].

Клінічна трансплантація стовбурових клітин (особливо кісткового мозку) все ширше застосовується для відновлення тканин після видалення ракових утворень, заміщення кісткових і хрящових дефектів, відновлення шкірного покриву після опіків, функціонального відновлення ушкоджених тканин серця і мозку, спричинених інфарктами, інсультами і дегене-

ративними захворюваннями, а також для лікування критичної ішемії нижніх кінцівок, відновлення функцій печінки і стимуляції кровотворення [3–5].

Однак застосування клітин аутологічного походження має і свої недоліки — зменшення популяції стовбурових клітин відносно віку, нагромадження дефектних генів, болючість при отриманні матеріалу, необхідного для виділення клітинної популяції, — тому звертає на себе увагу дослідників унікальне і неповною мірою досліджене джерело плюрипотентних стовбурових клітин — фетальна печінка.

Враховуючи значний клінічний потенціал гемопоетичних

стовбурових клітин і визначення перспективності їх використання в комплексному лікуванні хворих із хронічною ішемією кінцівок, нами було проведено експеримент, мета якого полягала у дослідженні, за допомогою імуногістохімічних методів, процесів, що відбуваються в м'язовій тканині після трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин фетальної печінки (ГСКФП) залежно від різних умов їх трансплантації.

Матеріали та методи дослідження

Експериментальна частина роботи була виконана на базі відділу експериментальної хі-



рургії Національного інституту хірургії та трансплантології з використанням 80 щурів, які перебували в умовах кімнатної температури, на звичайному лабораторному раціоні. Середня маса щурів становила $(368,42 \pm 7,21)$ г, а вік — $(6,0 \pm 1,2)$ міс. Оперативні втручання проводилися під кетаміновим наркозом, зі збереженням усіх умов асептики й антисептики.

Тварини були розподілені на три групи: I (контрольна) група — тварини, в яких була модельована ішемія м'язової тканини задньої кінцівки за методом Т. А. Князевої [6]; II група — тварини, яким у інтактні м'язи кінцівки трансплантовані ГСКФП; III група — тварини, яким на фоні ішемії кінцівки (3-тя доба змодельованої ішемії) були введені ГСКФП.

Вводили ГСКФП людини 6–8 тиж. гестації з фенотипом CD 34⁺, CD 38⁻, CD 45Ra^{low}, CD 71^{low} (кількість КУО-ГМ $140,0 \cdot 10^3$) через шприц підфасціальну смужкою по медіальній поверхні стегна.

У тварин I та III груп дослідний матеріал (м'язи стегна з медіальної та латеральної поверхні дослідної кінцівки) отримували на 3-тю, 5-ту, 7-му, 14-ту, 21-шу та 25-ту добу після моделювання ішемії на кінцівці. Біопсію м'язової тканини у щурів II групи виконували на 7-му–12-ту–22-гу добу після клітинної трансплантації. Надалі отримані біоптати м'язової тканини були досліджені за допомогою імуногістохімічних методів, визначалась експресія віментину, колагену IV типу та фактора Віллебранда.

Результати дослідження та їх обговорення

Імуногістохімічні характеристики віментину, колагену IV типу та фактора Віллебранда у щурів I групи були нерівномірно виражені та змінювались відносно динаміки ішемічного ураження. Так, на 7-му–14-ту добу експерименту експресія віментину була найбільш вираженою (від початку моделювання ішемії) в міжм'язових волокнах, які оточують судинні пучки, а також у мембранних стінках вен і артерій (рис. 1).

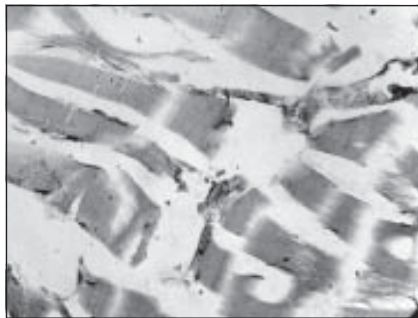


Рис. 1. Група I. Сьома доба ішемії. Експресія віментину в перимізії довкола судин. Непрямий стрептовідин-пероксидазний метод виявлення експресії віментину з дозобарвленням метиленовим зеленим. Мікрофотографія. Ок. $\times 10$, об. $\times 20$

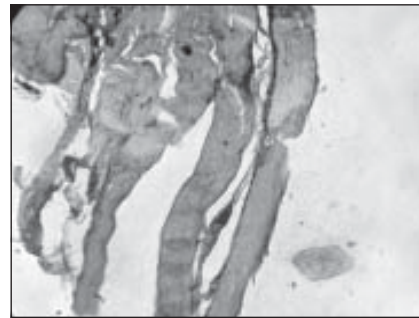


Рис. 2. Група I. Двадцять п'ята доба ішемії. Експресія віментину в перимізії довкола судин. Непрямий стрептовідин-пероксидазний метод виявлення експресії віментину з дозобарвленням метиленовим зеленим. Мікрофотографія. Ок. $\times 10$, об. $\times 20$

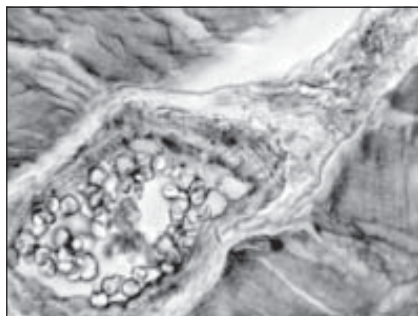
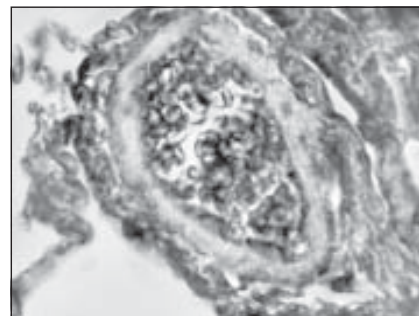


Рис. 3. Колаж. Група I. Десята доба ішемії. Експресія колагену IV типу в стінці повнокровної артеріальної та венозної судин, в яких спостерігається стаз еритроцитів. Непрямий стрептовідин-пероксидазний метод виявлення експресії колагену IV типу з дозобарвленням метиленовим зеленим. Мікрофотографія. Ок. $\times 10$, об. $\times 40$



Крім того, на фоні дистрофії та деструкції міопласту були виявлені осередки фрагментації мезенхімальних структур, які зменшувались та зникали до 22–25-ї доби після моделювання ішемії (рис. 2).

При цьому експресія колагену IV типу є найвираженішою на 7-му–14-ту добу ішемії в стінці повнокровних артеріальних судин і осередково в розволоненій стінці венул (рис. 3).

Імуногістохімічна реакція на фактор Віллебранда, який експресувався в ендотеліальних структурах судин, особливо була виражена на 3-тю і 7-му добу експериментальної ішемії в повнокровних судинах ендомізю та перимізю (рис. 4).

Отже, змодельована ішемія кінцівки призводить до розладу кровообігу та деструктивно-дистрофічних змін м'язової тка-

нини, які поступово зменшуються до 22–25-ї доби експерименту.

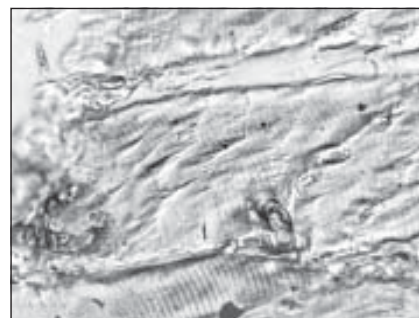


Рис. 4. Група I. Експресія фактора Віллебранда на 3-тю добу ішемії на фоні повнокров'я капілярів і судин венозного типу, стази еритроцитів. Непрямий стрептовідин-пероксидазний метод виявлення експресії фактора Віллебранда з дозобарвленням метиленовим зеленим. Мікрофотографія. Ок. $\times 10$, об. $\times 40$



Імуногістохімічне дослідження біоптатів м'язової тканини тварин II групи (трансплантація клітин фетальної печінки в інтактну м'язову тканину) свідчило про незмінність експресії досліджуваних факторів на всіх термінах експерименту.

Експресія моноклональних антитіл до віментину, колагену IV типу, а також до фактора Віллебранда не відрізнялася від експресії в інтактній м'язовій тканині.

Імуногістохімічна реакція на віментин спостерігалась у вигляді тонких волокнистих структур у мезенхімі (рис. 5).

Колаген IV типу експресувався в базальних шарах мембранних структур міосимплас-та (рис. 6).

У щурів III групи, починаючи з 7-ї доби експериментальної ішемії (4-та доба після трансплантації ГСКФП), спостерігали за формуванням судинних структур, які фіксуються на імуногістохімічному рівні за допомогою реакції на віментин (рис. 7).

Процес неоангіогенезу підтверджується результатами дослідження експресії колагену IV типу, який переважно локалізується в мембранних структурах нових судин і судинних пучків, а також у осередках регенерації (рис. 8).

Починаючи з 11-ї доби після трансплантації ГСКФП, спостерігали ознаки появи «молодих ендотеліоцитів», а на 22-гу добу після клітинної трансплантації виражена експресія фактора Віллебранда була виявлена в новоутворених судинах, які розташовувалися в ендомізії та осередках міопласту, а також у міжм'язових волокнах, у вигляді первинних судин (рис. 9).

Отже, трансплантація ГСКФП на фоні експериментальної ішемії призводить до активної стимуляції регенераторних процесів і ангіогенезу, про що свідчить збільшена експресія віментину (вже з 4-ї доби після трансплантації стовбурових клітин) і фактора Віллебранда, який локалізується в стінці новоутворених артеріальних судин. Окрім того, у щурів III групи протягом усього терміну досліджен-

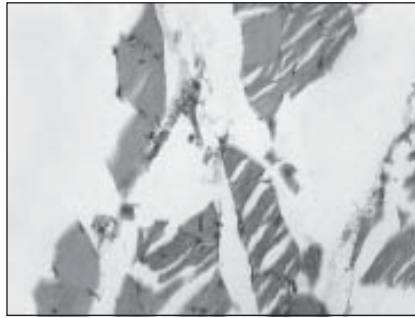


Рис. 5. Група II. Експресія мезенхімального фактора віментину. Непрямий стрептовідин-пероксидазний метод виявлення експресії віментину з дозобарвленням метиленовим зеленим. Мікрофотографія. Ок. $\times 10$, об. $\times 40$

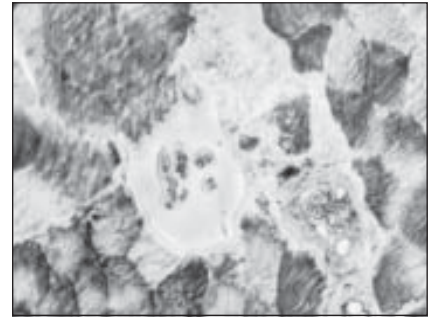


Рис. 6. Група II. Експресія колагену IV типу в базальних мембранах навколо міосимплас-тів. Непрямий стрептовідин-пероксидазний метод виявлення експресії колагену IV типу з дозобарвленням метиленовим зеленим. Мікрофотографія. Ок. $\times 10$, об. $\times 20$

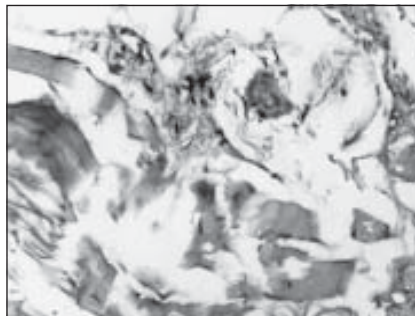


Рис. 7. Група III. Експресія мезенхімального фактора віментину у судинних структурах, що формуються. Непрямий стрептовідин-пероксидазний метод виявлення експресії віментину з дозобарвленням метиленовим зеленим. Мікрофотографія. Ок. $\times 10$, об. $\times 40$

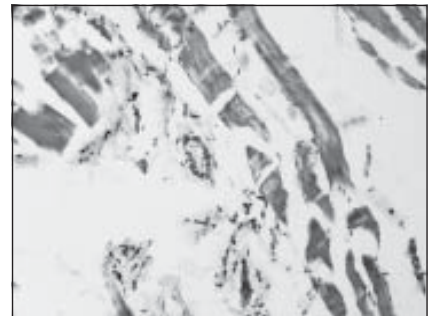


Рис. 8. Група III. Експресія колагену IV типу в осередку регенерації. Непрямий стрептовідин-пероксидазний метод виявлення експресії колагену IV типу з дозобарвленням метиленовим зеленим. Мікрофотографія. Ок. $\times 10$, об. $\times 40$

ня відмічено значне зменшення фіброзування м'язової тканини, що підтверджується динамікою змін експресії колагену IV типу та мезенхімального фактора віментину.

Висновки

Таким чином, трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин фетальної печінки людини в ішемізовану м'язову тканину призводить до активації процесів ангіогенезу, що зумовлює компенсування ішемічного ураження. Вже на 4-ту добу після трансплантації стовбурових клітин імуногістохімічним методом фіксується формування первинних судинних структур, з 11-ї доби експерименту активно з'являються молоді ен-



Рис. 9. Група III. Двадцять друга доба після клітинної трансплантації. Експресія фактора Віллебранда в новоутворених судинах, які розташовуються в ендомізії. Непрямий стрептовідин-пероксидазний метод виявлення експресії фактора Віллебранда з дозобарвленням метиленовим зеленим. Мікрофотографія. Ок. $\times 10$, об. $\times 40$



дотеліоцити, які вже на 22-гу добу утворюють активно функціонуючу сітку з новоутворених капілярів.

Водночас, уведення гемопоетичних стовбурових клітин в інтактну м'язову тканину експериментальних щурів не призводило до жодних змін в імуністохімічних реакціях.

Ключовим моментом, що спрямовує процес диференціації стовбурових клітин, є характер середовища, в якому відбувається трансплантація клітин,

що зумовлює зміни клітин у необхідному напрямку в межах їх потенціалу диференціації.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Pena Duque M. A.* Angiogenesis / M. A. Pena Duque // Arch. Cardiol. Mex. — 2003. — Vol. 73. — P. 109-111.

2. *Current perspectives in therapeutic myocardial angiogenesis* / T. Kinnaid, E. Stabile, S. E. Epstein, S. Fuchs // J. Interv. Cardiol. — 2003. — Vol. 16, N 4. — P. 289-297.

3. *Rosell-Novel A.* Angiogenesis in human cerebral ischemia / A. Rosell-

Novel, J. Montaner, J. Alvarez-Sabin // Rev. Neurol. — 2004. — Vol. 38, N 11. — P. 1076-1082.

4. *Rajnoch J.* Angiogenesis and organ transplantation / J. Rajnoch, O. Vilkicky // Folia. Microbiol. — 2004. — Vol. 49, N 5. — P. 499-505.

5. *Uzan G.* Therapeutic use of stem cells. II. Adult stem cells / G. Uzan // Rev. Prat. — 2004. — Vol. 54, N 14. — P. 1515-1527.

6. *Князева Т. А.* Первичный механизм повреждения клеток в ишемизированной ткани / Т. А. Князева // Вестник Академии медицинских наук СССР. — 1974. — № 12. — С. 3-8.

УДК 616.12-008.33+616.72-002]-071

І. В. Солдатенко, М. І. Яблучанський

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ КОМОРБІДНОЇ З ОСТЕОАРТРОЗОМ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ НА ЕТАПАХ ТЕРАПІЇ

Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна

Пандемічні масштаби розповсюдження артеріальної гіпертензії (АГ), її першорядне значення як фактора ризику серцево-судинної патології та пов'язаної з ним смертності визначають постійний інтерес до проблеми [8]. У той же час, коморбідності в менеджменті пацієнтів приділяється все більше уваги [10; 11]. Вона є особливо актуальною у пацієнтів з артеріальною гіпертензією й остеоартрозом (ОА), тому що значно ускладнює їх стан здоров'я і погіршує якість життя [1; 6]. Висока поширеність АГ у популяції, зростання захворюваності з віком, з одного боку, і висока частота ОА у того ж вікового контингенту хворих, з другого боку, роблять вельми актуальною проблему взаємодії цих станів. Р. Kornaat, R. Sharma, R. van der Geest, H. Lamb [9] і деякі інші вчені вважають, що ОА є частиною метаболічного синдрому, невід'ємною частиною якого є АГ [7; 12]. Що стосується порівняльної харак-

теристики клінічних ознак АГ у групах пацієнтів з коморбідною та ізольованою патологією на етапах терапії, а також їх прогностичної значущості, то дані у світовій і вітчизняній літературі відсутні.

Робота виконана в рамках НДР «Розробка та дослідження системи автоматичного керування варіабельністю серцевого ритму» № держреєстрації 0109U000622 МОН України.

Мета роботи — встановити особливості клінічного перебігу АГ, коморбідної з ОА, на етапах терапії для розробки пропозицій щодо підвищення якості її діагностики та лікування.

Матеріали та методи дослідження

На базі міської поліклініки № 6 Харкова обстежено 110 пацієнтів віком (58±11) років, 32 чоловіки і 78 жінок. Згідно з критеріями включення та виключення, 98 пацієнтів було включено у дослідження, з них 43 — з АГ, коморбідною з ОА,

(група спостереження — АГ + ОА), 55 — з ізольованою АГ (група порівняння — ІАГ). У групі АГ+ОА — 11 чоловіків, 32 жінки, середній вік яких (61±11) років, у групі ІАГ — 20 чоловіків, 35 жінок, середній вік яких (57±10) років.

Діагноз АГ встановлювався згідно з Рекомендаціями Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії [5], ОА на підставі класифікації ревматичних захворювань Української асоціації ревматологів [2].

У дослідження не включалися особи, які перенесли інфаркт міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу, які страждають на хронічну серцеву недостатність IV функціонального класу (ФК), АГ III стадії, ожиріння III–IV ступеня, з фібриляцією передсердь, із вторинними ОА й АГ, ураженням суглобів 4-ї стадії за класифікацією Kellgren-Lawrence.

Вивчали частоту зустрічальності головного болю, запя-

