

зов : учеб. пособие / Н. Н. Климко. — СПб., 2008. — 196 с.

7. Сергеев А. Ю. Иммуитет при кандидозе и подходы к иммунокоррекции // Антибиотики и химиотерапия / А. Ю. Сергеев, С. А. Бурова. — 2000. — № 12. — С. 30-31.

8. Биргер М. О. Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам исследования / М. О. Биргер. — М. : Медицина, 1967. — 267 с.

9. *Manchini C.* Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion / C. Manchini, A. Carbonare, I. F. Naremans // *Immunochemistry*. — 1965. — Vol. 2. — P. 234-235.

10. *Беляков И. М.* Иммуная система слизистых / И. М. Беляков // *Иммунология*. — 1997. — № 4. — С. 7-13.

11. *Мельников О. Ф.* Диагностика иммунодефицитов при патологии

слизистой оболочки на основе определения иммуноглобулинов в секретах / О. Ф. Мельников, Д. И. Заболотный. — К. : Ин-т отоларингологии АМН Украины, 2003. — 28 с.

12. *Фролова Е. В.* Особенности формирования гиперчувствительности замедленного типа к *Candida albicans* : автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук : спец. 14.00.21 «Стоматология» / Е. В. Фролова. — Л., 1989. — 18 с.

УДК 616.62-003.7:577.121:547.61.2

Ю. А. Кабак

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСУ ЗІ СТАНОМ МЕТАБОЛІЗМУ ЩАВЛЕВОЇ КИСЛОТИ У ХВОРИХ НА РЕЦИДИВНИЙ УРОЛІТАЗ

Одеський державний медичний університет

В Україні спостерігається зростання поширеності сечокам'яної хвороби. Хірургічне лікування, дистанційна літотрипсія, ендоскопічні прийоми видалення сечових каменів є паліативними заходами і не розв'язують проблеми рецидивного уролітогенезу, а в деяких випадках навіть посилюють прояви сечокам'яної хвороби [7; 11].

Знання біохімічного шляху формування сечового каменя дозволяє в більшості випадків запобігати розвитку рецидивного процесу, уповільнювати його і збільшувати періоди ремісій в уролітогенезі [6].

На думку більшості авторів, що вивчають цю проблему, найвірогіднішим фоном для генезу каменя служить наявність певного виду солей у сечі, які є джерелом будівельного матеріалу, середовищем для виникнення та подальшого росту конкременту [13]. Момент критичної точки нуклеації, при якій відбувається насичення солями сечі, призводить до патологічного процесу зародження конкременту (нуклеація, агрегація, седиментація). Тому крис-

талізацією певного виду солей у сечі, що є середовищем формування і подальшого зростання уроліту, визначається тип каменеутворення [3]. За даними літературних джерел, найчастішим є щавлево-оксалатний нефролітаз, частота якого коливається від 60,7 до 85,2 % серед усіх типів каменеутворення [7].

Останнє обумовлює гостру необхідність вивчення біохімічного шляху формування оксалатного конкременту. Одна з головних патогенетичних ланок оксалатного нефролітазу — періодична або постійна присутність у сечі солей щавлевої кислоти у вигляді оксалурії або гіпероксалурії навіть при нормальній добовій втраті оксалатів із сечею [10].

У світовій літературі достатньо широко і повно висвітлена проблема гіпероксалурії первинної, тобто спадкової, що виникає в результаті ушкодження генетичного апарату, відповідального за структуру ключових ферментів клітин печінки, які контролюють щавлевий метаболізм [8].

Вторинні причини гіпероксалурії та оксалурії, що виникають унаслідок порушення ендогенного утворення щавлевої кислоти, представлені нечисленими публікаціями у вітчизняній і зарубіжній літературі. Відомо, що біохімічний синтез щавлевої кислоти відбувається у печінці. При активації ліпідної пероксидації, пригнічення пероксисомних ферментів, що є ключовими в обміні гліюксилової та щавлевої кислот, ендогенний синтез останньої підвищується [12].

Другим ендогенним джерелом щавлевої кислоти служать клітинні мембрани організму, до складу яких входять попередники щавлевої кислоти — етаноламін, фосфоетаноламін і аміноетилфосфонат. При розвитку синдрому нестабільності мембран відбувається вивільнення цих сполук, що у результаті призводить до підвищеного синтезу щавлевої кислоти [2; 5; 9].

Проблема рецидивного щавлево-оксалатного уролітогенезу спонукає дослідників до пошуку нових, патогенетично обґрунтованих рішень питання ок-



салурії, найпоширенішої серед хворих на рецидивний уролітіаз.

3-поміж існуючих сучасних способів зниження оксалурії хворим на оксалатний нефролітіаз із метою посилення процесу переамінування глікоколу в серин і зниження ендогенного синтезу щавлевої кислоти та зменшення виведення з сечею її солей призначають піридоксин (вітамін В₆). Для інгібування синтезу кристалів оксалатів кальцію у сечі та зниження всмоктування оксалатів із кишечника застосовують препарати магнію.

Незважаючи на це, відсоток рецидиву залишається високим. З метою пошуку нових рішень у метафілактиці рецидивного оксалатного літіазу з урахуванням даних, що з'явилися у світовій літературі про взаємозв'язок стану метаболізму щавлевої кислоти з ферментами пероксисом гепатоцитів і антиоксидантною системою організму [12], нами проведена дана робота.

Мета дослідження — вивчення окремих ланок патогенезу рецидивного щавлевого уролітіазу і впливу процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) на обмін щавлевої кислоти у здорових осіб і хворих на рецидивний щавлево-оксалатний уролітіаз та оцінка стану антиоксидантної системи у хворих на рецидивний щавлевокислий уролітіаз.

Матеріали та методи дослідження

Основа для досягнення наміченої в роботі мети та розв'язання поставлених завдань становлять результати обстеження і лікування 94 хворих на рецидивний щавлево-оксалатний літіаз, яких лікували в урологічних відділеннях Міської клінічної лікарні № 10 (Одеса) впродовж 1999–2004 рр., і 24 соматично здорових людей, близьких за віком до основних груп.

За статтю хворі розподілялися таким чином: чоловіків було 55 (58,5 %), жінок — 39 (41,5 %). Вік хворих — від 20 до 83 років (рис. 1).

Як видно з наведених на рис. 1 діаграм, діапазон коливань віку хворих — від 18 до 83 років.

Відповідно до локалізації конкрементів розподіл хворих представлено на рис. 2. Залежно від особливостей медикаментозного лікування, включеного в комплекс заходів метафілактики рецидивного уролітіазу, хворі на сечокам'яну хворобу були розподілені на 3 основні групи. До першої групи увійшли 36 хворих із рецидивним нефролітіазом, які знаходилися на лікуванні в урологічних відділеннях МКЛ № 10 (Одеса) і яким була призначена сучасна терапія у профілактиці рецидивного нефролітіазу стандартними засобами; до другої групи — 28 хворих на рецидивний нефролітіаз, які одержували в комплексі зі стандартною терапією в метафілактиці літіазу антиоксидантний препарат α -токоферолу ацетат дозою 200 мг на добу. Третю групу утворили 30 хворих на

рецидивний нефролітіаз, які одержували в комплексі зі стандартною терапією метафілактики літіазу антиоксидантний препарат α -токоферолу ацетат дозою 600 мг на добу. До четвертої групи увійшли 24 соматично здорових людини, не хворих на сечокам'яну хворобу.

Стан щавлево-оксалатного обміну оцінювали за показниками концентрації оксалатів крові та сечі, рівнем гліколату, рівнем гліцерату, ступенем активності одного з ключових печінкових ферментів Д-гліцератдегідрогенази. Виразність прооксидантного процесу і стан антиоксидантної системи оцінювали за рівнем глутатіону відновленого, концентрації водорозчинних і жиророзчинних антиоксидантів, рівнем малонового діальдегіду (МДА), інтенсивністю перекисної резистентності еритроцитів (ПРЕ).

Визначення концентрації токоферолу ґрунтується на розрахунку суми токоферолів за калориметричною реакцією Еммері

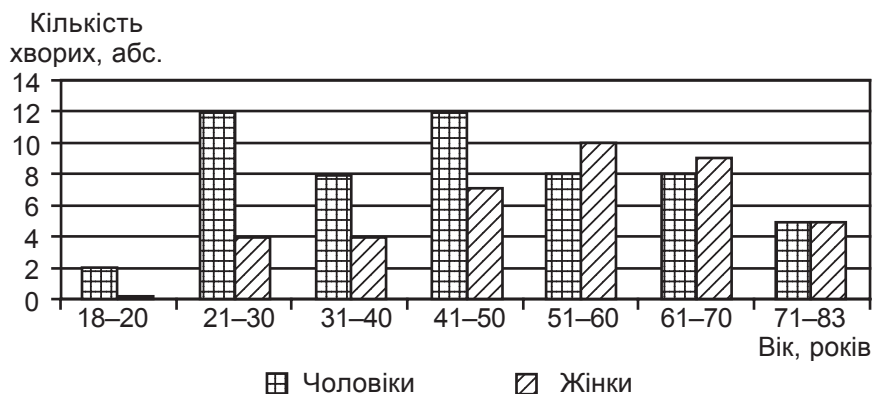


Рис. 1. Розподіл хворих за статтю і віком

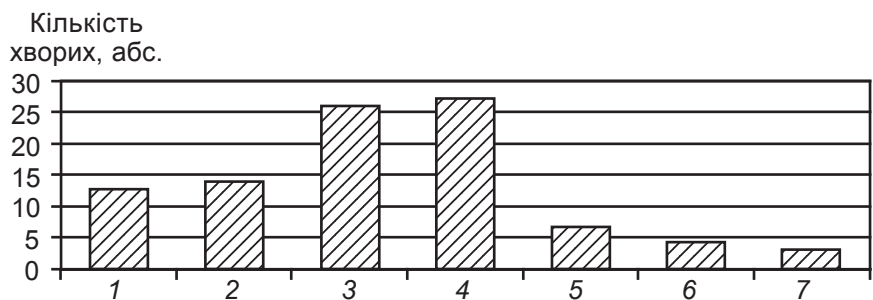


Рис. 2. Локалізація конкрементів у сечових шляхах обстежуваних хворих: 1 — ліва нирка; 2 — права нирка; 3 — лівий сечовід; 4 — правий сечовід; 5 — обидві нирки; 6 — єдина права нирка; 7 — єдина ліва нирка



— Енгеля з хлоридом заліза і Д,α, α-дипіридиллом за допомогою спектрофотометра СФ-26 при довжині хвилі 240 нм.

Методика визначення рівня водо- і жиророзчинних антиоксидантів така. Основа методу полягає у відновленні α, α-дифеніл-β-пікрілгідразу (ДФПГ) за рахунок еквівалентних кількостей антиоксидантів. Метод спектрофотометрії використовували при довжині хвилі 517 нм.

Концентрацію Д-гліцерату визначали на підставі його взаємодії з АТФ за участі гліцераткінази енолази з використанням методу спектрофотометрії.

Метод визначення вмісту Д-гліцератдегідрогенази базується на відновленні гліоксилату й окисненні НАДН із реєстрацією зменшення останнього спектрофотометрично.

Методика визначення вмісту оксалату заснована на утворенні форміату і відновленні НАД, кількість якого реєструється спектрофотометрично на спектрофотометрі "Specol-210" при довжині хвилі 340 нм.

Результати обробляли статистичними методами. Розбіжності вважали вірогідними при $P < 0,05$. Розрахунки проводили

з використанням програми Microsoft Office Excel'2003.

Результати дослідження та їх обговорення

Вивчені нами групи хворих на рецидивний щавлевокислий уролітіаз оцінювалися за низкою різних клінічних показників: вік, фактори ризику рецидивного уролітогенезу, аномалії розвитку сечовивідних шляхів, анамнез, перенесені операції на органах таза і сечовивідних шляхах, інфекційно-запальні захворювання сечовивідних шляхів і органів таза, мешкання в ендемічних районах.

Результати вивчення показників щавлево-оксалатного метаболізму у хворих на рецидивний уролітіаз у трьох групах наводяться у табл. 1. У цій же таблиці для порівняння подаються показники такого обміну й у здорових осіб.

У всіх обстежуваних хворих порівняно зі здоровими особами виявлене збільшення рівня оксалатів у крові та сечі. Зареєстровані вірогідно знижені середні показники активності ключового ферменту Д-гліцератдегідрогенази ($P < 0,05$) у групах хворих на нефролітіаз порівняно з такими показника-

ми у групі здорових. Ці дані узгоджуються з результатами інших авторів і свідчать про те, що при зниженій активності ключових ферментів, зокрема Д-гліцератдегідрогенази, відбувається порушення метаболізму щавлевої кислоти у бік її підвищеного синтезу [1; 6; 7].

Середні концентрації показників інгібіторів уролітогенезу, таких як магній і цитрат, вірогідно не відрізнялися в крові та сечі в групах хворих і здорових осіб.

Враховуючи сучасні повідомлення інших авторів про взаємозв'язок розвитку підвищеного ендogenous синтезу щавлевої кислоти з процесами ПОЛ [8], у нашій роботі були вивчені показники антиоксидантної системи хворих на рецидивний щавлевокислий уролітіаз (табл. 2).

У плазмі крові пацієнтів трьох груп виявлене вірогідне зниження середніх показників рівня глутатіону відновленого ($P < 0,001$) порівняно з такими показниками в групі здорових осіб. Одержаний результат свідчить про високий рівень процесів активації ПОЛ і, як наслідок, про виснаження депо компонентів антиоксидантної системи, центральне місце в

Таблиця 1

Спектр показників щавлевокислого метаболізму у хворих на рецидивний уролітіаз, $M \pm m$

Показники	Здорові особи	Хворі на рецидивний уролітіаз		
		Група 1	Група 2	Група 3
Оксалат, мкмоль/л:	21,42±1,72 305,28±26,42	27,05±1,52**	27,53±1,67**	26,94±1,46**
		475,20±35,63*	493,52±37,94*	457,83±38,70**
Д-гліцератдегідрогеназа, мкат/л:	3,280±0,340 1,260±0,114	2,25±0,21**	2,36±0,25**	2,31±0,21**
		0,650±0,072*	0,681±0,070*	0,672±0,069*
Кальцій, мкмоль/л:	2,240±0,150 4,460±0,232	2,680±0,126**	2,740±0,142**	2,650±0,132**
		6,830±0,452*	7,060±0,582*	6,720±0,426*
Магній, мкмоль/л:	0,972±0,064 3,250±0,237	0,812±0,052	0,817±0,048	0,821±0,046
		2,780±0,212	2,700±0,228	2,820±0,208
Цитрат, мкмоль/л:	82,46±7,45 527,34±30,34	70,42±5,87	69,94±6,94	72,58±6,84
		414,50±28,62	408,73±30,27	419,78±27,54

Примітка. У табл. 1 і 2: * — вірогідність відмінностей зі здоровими особами ($P < 0,001$); ** — $P < 0,05$; *** — $P < 0,01$.



Показники перекисного окиснення ліпідів й антиоксидантної системи крові та сечі хворих на рецидивний щавлево-оксалатний уролітіаз, M±m

Показник	Здорові особи	Хворі на рецидивний уролітіаз		
		1-ша група	2-га група	3-тя група
Відновлений глутатіон крові, мкмоль/л	780,2±50,4	530,16±40,30*	514,8±40,3*	542,24±46,20*
ВАО, мекв/л	19,60±1,70	12,76±1,22***	12,25±1,24***	13,23±1,17***
ЖАО, мекв/л	12,39±0,98	9,70±0,55***	9,54±0,78***	9,68±0,69***
ПРЕ, % гемолізу	6,17±0,52	7,86±0,60	7,92±0,58	8,12±0,72
МДА крові, мкмоль/л	5,680±0,528	8,940±0,984***	9,860±0,972*	9,520±0,968***
МДА сечі, мкмоль/л	7,580±0,694	10,610±0,865***	11,240±0,834***	10,860±0,754***
Вітамін Е крові, мкмоль/л	28,46±2,53	21,62±2,18**	20,94±2,13**	21,40±2,07**

якій посідає глутатіон відновлений [4]. Високу активність процесів ПОЛ у хворих на рецидивний уролітіаз підтверджують вірогідно високі середні показники МДА ($P<0,01$) крові та сечі порівняно з даними у групі здорових осіб. Про виснаження депо субстратів АОС у хворих на рецидивний уролітіаз свідчать вірогідно знижені середні показники концентрації α -токоферолу ацетату в крові ($P<0,05$) порівняно з такими у групі здорових людей.

Показники ПРЕ у хворих на рецидивний уролітіаз, які оцінювали за ступенем інтенсивності гемолізу, вірогідно не відрізнялися від таких у групі здорових осіб, але мали тенденцію до підвищення, як і рівень концентрації водорозчинних антиоксидантів (ВАО) у здорових людей ($P<0,01$). Аналогічна картина спостерігається з концентраціями жиророзчинних антиоксидантів (ЖАО). Знижений рівень компонентів антиоксидантного захисту у хворих на уролітіаз, що перебігає з рецидивним каменеутворенням, підтверджує існуючі дані літератури про прогресування процесів ПОЛ при патології, яка має хронічний перебіг, і порушеннях обмінних процесів [1].

Важливим критерієм поповнення або виснаження системи антиоксидантного захисту і, отже, ступеня напруженості процесів ПОЛ є оцінка рівня токоферолів у крові. Як видно з табл. 2, середні показники

вмісту вітаміну Е в групах хворих на сечокам'яну хворобу виявилися вірогідно зниженими ($P<0,05$) порівняно з середнім значенням цього показника в групі здорових.

Висновки

1. У хворих, що страждають на рецидивний уролітіаз, порівняно зі здоровими особами, у крові та сечі виявлений підвищений вміст оксалатів. Внаслідок проведеної роботи у хворих на сечокам'яну хворобу відмічена вірогідна зміна активності одного з ключових ферментів обміну гліоксилової кислоти — Д-гліцератдегідрогенази — у бік зниження його активності, що приводить до підвищеного ендogenous синтезу щавлевої кислоти. Все це підтверджує думку про патологічну перебудову метаболізму щавлевої кислоти у хворих на рецидивний нефролітіаз.

2. У всіх групах хворих на рецидивний уролітіаз порівняно зі здоровими особами відмічено підвищений вміст вторинних субстратів процесів ПОЛ у крові та сечі.

3. Встановлено, що у хворих на рецидивний уролітіаз відбуваються виснаження депо субстратів антиоксидантної системи, зменшення у плазмі крові рівня глутатіону відновленого, зниження концентрації ВАО і ЖАО в крові. Також виявлене вірогідне зниження вмісту α -токоферолу ацетату. Ці зміни свідчать про виснаження депо

субстратів — компонентів антиоксидантної системи у хворих на сечокам'яну хворобу.

4. Виявлені у хворих на рецидивний щавлевокислий уролітіаз зміни показників метаболізму щавлевої кислоти й активація процесів ПОЛ з виснаженням депо компонентів антиоксидантної системи свідчать про взаємозв'язок порушень у цих системах і можуть бути патогенетичним обґрунтуванням до застосування в комплексній метафілакції рецидивного щавлевокислого уролітіазу засобів, що мають антиоксидантну дію.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бурлакова Е. Б. Биоантиоксиданты / Е. Б. Бурлакова // Российский химический журнал. — 2007. — Т. L1, № 1. — С. 3-12.
2. Вельтищев Ю. Е. Нефропатия при повышенном биосинтезе оксалатов / Ю. Е. Вельтищев, Э. А. Юрьева // Детская нефрология. — Л.: Медицина, 1982. — С. 310-320.
3. Використання цитратної суміші Блеморен у лікуванні та профілактиці кальцій-оксалатного нефролітіазу / В. С. Дзюрак, В. Й. Савчук, Н. І. Желтовська [та ін.] // Урологія. — 2001. — № 3. — С. 65-71.
4. Головенко Н. Я. Физико-химическая фармакология / Н. Я. Головенко. — Одесса: Астропринт, 2004. — 720 с.
5. Дисметаболические нефропатии у детей / Н. А. Коровина, И. Н. Захарова, Л. П. Гаврюшова [и др.] // Consilium medicum. — 2009. — Т. 11, № 7. — С. 29-41.
6. Кадыров З. А. Некоторые вопросы этиологии и патогенеза мочекаменной болезни / З. А. Кадыров,



В. Г. Истратов, С. И. Сулейманов // Урология и нефрология. — 2006. — № 5. — С. 98-101.

7. *Комплексне лікування і реабілітація хворих сечокам'яною хворобою методом екстракорпоральної ударнохвильової літотрипсії*: метод. рекомендації. — Львів, 1994.

8. Куріліна Т. В. Стан глутатионової антиоксидантної системи у доношених немовлят, народжених від матерів зі звичним невиношуванням вагітності ендокринного генезу / Т. В. Куріліна // Перинатология и педиатрия. — 2006. — № 1. — С. 27-30.

9. Мельник В. А. Особенности обмена щавелевой кислоты при рас-

стройствах тонкокишечного переваривания и всасывания у детей с синдромом мальабсорбции и кожными проявлениями аллергии / В. А. Мельник, А. И. Мельник // Аллергические заболевания у детей: современные проблемы диагностики, терапии и реабилитации: науч.-практ. конф.: материалы. Новосибирск, декабрь, 1998. — Новосибирск, 1998. — С. 160-169.

10. *Метаболизм щавелевой кислоты в норме и при мочекаменной болезни* / Ю. Е. Вельтищев, А. Э. Юрьева, И. В. Казанская, Е. К. Каблукова // Урология и нефрология. — 1985. — № 3. — С. 64-70.

11. Сайдакова Н. А. Основні показники урологічної допомоги в Україні за 2006–2007 роки / Н. А. Сайдакова, Л. М. Старцева, Н. Г. Кравчук. — К.: МОЗ України, 2008. — С. 113-115.

12. *Effect of cyclosporine on liver antioxidants and the protective role of vitamin E in hyperoxaluria in rats* // J. of Pharmacy and Pharmacology. — 1998, May. — Vol. 50, N 5. — P. 501-505.

13. Siener R. The Effect of Different Diets on Urine Composition and the Risk of Calcium Oxalate Crystallisation in Healthy Subjects / R. Siener, A. Hesse // European Urology. — 2002. — Vol. 42. — P. 289-296.

УДК 612.017:547.367:577.115.4

В. О. Ратушенко

ВПЛИВ L-ТИРОКСИНУ НА СУЛЬФІДРИЛЬНІ І ДИСУЛЬФІДНІ ГРУПИ СИРОВАТКИ КРОВІ *IN VITRO* У ХВОРИХ НА АДЕНОМИ І РАК ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Одеський державний медичний університет

Наукові роботи, присвячені пошуку різноманітних факторів ризику новоутворень щитоподібної залози (ЩЗ), залишаються актуальними в експериментальній та клінічній медицині [1]. Підставою для вивчення впливу L-тироксину на сульфідрильні (-SH) і дисульфідні (-S-S-) групи сироватки крові *in vitro* у хворих на аденоми і рак ЩЗ були дані літератури про їх важливу роль у механізмах гормональної регуляції, у тому числі і метаболічних процесів [2–4].

Тіолові сполуки низької молекулярної маси, які містять -SH групи, обґрунтовано зараховують до універсальних антимутагенів, але є повідомлення, які свідчать і про мутагенну дію цих сполук [5], що пояснюється особливостями їх біологічних властивостей [6; 7]. Дотепер залишається відкритим питання щодо імунобіологічних властивостей білків сироваток крові хво-

рих на аденоми і рак ЩЗ. В експериментальних дослідженнях *in vitro* встановлено, що функціонування білкових і небілкових -SH і -S-S- груп в імунних реакціях антиген-антитіло суттєво відрізняється від аналогічного при неспецифічних реакціях [8; 9]. Незважаючи на те, що при порушенні тиреоїдного статусу L-тироксин є одним із найважливіших лікувальних препаратів [10], поки ще не знайдена відповідь відносно його впливу на функціонування білкових і небілкових -SH і -S-S- груп. Природно, виникає питання чи можна визначити імунобіологічні властивості білків сироваток крові за показниками зміни вмісту білкових і небілкових -SH і -S-S- груп сироваток крові до і після їх навантаження L-тироксинам *in vitro*.

Мета роботи — вивчити особливості функціонування білкових і небілкових -SH і -S-S- груп сироваток крові до і

після їх навантаження L-тироксинам *in vitro* і з'ясувати клінічне значення цих показників у хворих на аденоми і рак ЩЗ.

Матеріали та методи дослідження

До відкритого контрольованого обстеження включено 100 хворих із новоутвореннями ЩЗ, що перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні пухлин голови та шиї Одеського обласного онкологічного диспансеру. За клінічними проявами, даними рентгенографії, комп'ютерної томографії, УЗ-діагностики, а також гістологічними та цитологічними ознаками новоутворень ЩЗ усі пацієнти були розподілені на дві клінічні групи. У першу включено 81 хворого на рак ЩЗ (РАК ЩЗ), із них у 68 пацієнтів було верифіковано високодиференційований рак ЩЗ (ВДР ЩЗ) і у 13 пацієнтів — низькодиференційований рак ЩЗ (НДР ЩЗ). У другу гру-

