

буфері, зрізи інкубували 60 хв ($t = 37^\circ\text{C}$) зі вторинними антитілами (антитіла кролика до повної молекули IgG миші, кон'юговані з FITC (Sigma Chemical, США)), промивали 0,1 М фосфатним буфером, поміщали в суміш гліцерину й фосфатного буфера (9 : 1) для люмінесцентної мікроскопії. Для опрацювання зображення вводили в комп'ютерну систему цифрового аналізу VIDAS-386 (Kontron Elektronik, Німеччина).

Результати дослідження та їх обговорення. Судячи зі зростання концентрації білка PCNA в контрольних шурів ішемія-реперфузія головного мозку посилила експресію PCNA у великих, середніх та малих тимоцитах кіркової зони. Це можна розцінити як посилення мітотичних процесів у даних клітинах тимуса, що підтверджується й зростанням у залозі тварин даної експериментальної групи сумарної щільності розташування PCNA⁺-тимоцитів, що відбулося переважно за рахунок середніх лімфоцитів.

Чотиримісячний ЦД посилив експресію PCNA в лімфобластах, великих та середніх тимоцитах кіркової зони, однак у малих тимоцитах, найбільш зрілих та функціонально активних, концентрація PCNA знизилася. Аналіз щільності різних класів тимоцитів свідчить, що у тварин даної серії, незважаючи на зростання сумарної щільності PCNA⁺-тимоцитів, щільність PCNA⁺-лімфобластів, великих та середніх тимоцитів вірогідно знизилася, а отже, сумарна кількість зросла суто за рахунок малих тимоцитів, однак якщо брати до уваги, що експресія PCNA у клітинах цього класу знизилася, у цілому активність проліферативних процесів також зменшується. Зростання ж сумарної щільності PCNA⁺-тимоцитів можна розглядати як компенсаторну реакцію залози на пригнічення мітотичних процесів. У шурів із поєднанням ЦД та ішемії-реперфузії головного мозку концентрація PCNA знизилася в лімфобластах і великих та малих тимоцитах, що в цілому свідчить про суттєве пригнічення проліферативних процесів. Сумарна щільність PCNA⁺-тимоцитів та малих тимоцитів у тварин даної експериментальної групи знижується, однак щільність PCNA⁺-лімфобластів, великих та середніх тимоцитів вірогідно зростає. Можна думати, що пригнічення експресії PCNA у всіх класах тимоцитів компенсується зростанням їх кількості, однак на етапі досягнення зрілості кількість проліферуючих малих лімфоцитів різко зменшується.

У мозковій зоні тимуса контрольних тварин після ішемії-реперфузії головного мозку у всіх класах тимоцитів концентрація PCNA зросла, що узгоджується зі зростанням як сумарної щільності PCNA⁺-тимоцитів, так і всіх класів клітин за винятком малих і свідчить про посилення їх проліферативної активності. Практично такі ж зміни вмісту PCNA виявлено в даній зоні шурів із ЦД. Аналіз структури класів тимоцитів у тварин даної групи показав зниження кількості малих PCNA⁺-тимоцитів при одночасному зростанні числа малих та середніх клітин, що, однак, не запобігало зниженню сумарної кількості PCNA⁺-лімфоцитів. Отже, ситуація в цій зоні залози за умов ЦД дещо протилежна тій, що у тварин даної експериментальної групи мала місце в кірковій зоні:

тут зниження загальної кількості проліферуючих тимоцитів дещо нівелюється посиленням експресії PCNA в усіх класах клітин. Ішемія-реперфузія мозку на тлі ЦД не змінює сумарну кількість PCNA⁺-тимоцитів, однак суттєво знижує кількість малих PCNA⁺-клітин. Хоча при цьому зростає кількість усіх інших PCNA⁺-класів клітин, проте експресія PCNA в усіх класах тимоцитів знижується. Отже, сумарна оцінка даних при поєднанні ЦД та ішемії-реперфузії мозку дозволяє говорити про зниження проліферативної активності тимоцитів, особливо зрілих, функціонально активних.

Висновки

1. У контрольних шурів ішемія-реперфузія головного мозку посилює проліферативну активність усіх досліджених класів тимоцитів кіркової та мозкової зон залози.

2. Ішемія-реперфузія головного мозку у тварин із цукровим діабетом пригнічує експресію PCNA в усіх класах клітин лімфоїдної популяції мозкової зони тимуса та в лімфобластах і великих лімфоцитах — кіркової, що на тлі зниження сумарної кількості клітин у кірковій зоні та малих тимоцитів в обох зонах свідчить про пригнічення проліферації найбільш зрілих функціонально активних класів клітин.

УДК 616.379-008.65-06:616.12-008.331.1)-07:616.153.3-07

Урбанович А.М., Вендзилович Ю.М.,

Макаровська Р.Є.

Кафедра ендокринології

Львівський національний медичний університет

ім. Данила Галицького

РІВЕНЬ sP-СЕЛЕКТИНУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-го ТИПУ ІЗ РІЗНОЮ ТРИВАЛІСТЮ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Артеріальну гіпертензію (АГ) виявляють приблизно у 80 % пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД). Численні проспективні дослідження продемонстрували, що при ЦД 2-го типу без супутньої АГ ризик розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) та церебрального інсульту вищий у 2–3 рази, ниркової недостатності — у 15–20 разів, ніж у популяції без діабету. Поєднання ЦД та АГ збільшує ризик цих ускладнень ще у 2 рази навіть при задовільному контролі глікемії та дисліпидемії.

Одним із значних факторів кардіоваскулярного ризику є Р-селектин, що визначає функцію ендотеліальних клітин та системи гомеостазу. Р-селектин експресується на поверхні клітини під впливом деяких чинників (гіперглікемія, запалення, спазм артерії, тромбін, гістамін, реактивно окислені речовини). У крові визначається розчинний sP-селектин. Порушення експресії Р-селектину може бути одним із факторів розвитку кардіоваскулярних подій.

Метою роботи було дослідження вмісту sP-селектину в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та артеріальною гіпертензією 1–2-го ступеня й без артеріальної

Таблиця 1. Порівняльна характеристика рівнів sP-селектину, HbA1c у групах пацієнтів із ЦД 2-го типу з різною тривалістю захворювання із наявністю АГ та без АГ

Групи пацієнтів	Середньодобовий АТ (за результатами ДМАТ), мм рт.ст.	Рівень sP-селектину, нг/мл	Рівень HbA1c, %
Вперше виявлений ЦД 2-го типу та АГ	147,20 ± 2,99/93,40 ± 2,99	266,30 ± 49,48	9,76 ± 0,64
Вперше виявлений ЦД 2-го типу без АГ	119,80 ± 1,16/73,85 ± 1,02	302,20 ± 25,07	10,90 ± 0,55
ЦД 2-го типу із тривалістю від 1 до 5 років та АГ	149,2 ± 3,2/91,49 ± 2,20	145,40 ± 12,33	9,20 ± 0,94
ЦД 2-го типу із тривалістю від 1 до 5 років без АГ	124,50 ± 1,19/74,71 ± 0,93	206,90 ± 17,02	8,96 ± 0,42
ЦД 2-го типу із тривалістю від 5 до 10 років та АГ	147,60 ± 2,14/86,06 ± 1,87	252,10 ± 22,49	9,86 ± 0,56
ЦД 2-го типу із тривалістю від 5 до 10 років без АГ	122,00 ± 1,46/73,50 ± 0,89	207,30 ± 17,38	10,10 ± 0,53
ЦД 2-го типу із тривалістю > 10 років з АГ	143,70 ± 1,45/84,94 ± 2,76	326,10 ± 73,89*	10,53 ± 0,96
ЦД 2-го типу із тривалістю > 10 років без АГ	118,40 ± 1,58/69,85 ± 1,35	211,10 ± 14,37*	10,19 ± 0,59

Примітка: вірогідні відмінності між 3-ю та 7-ю групами ($p < 0,05$), 7-ю та 8-ю групами ($p < 0,05$).

гіпертензії залежно від тривалості цукрового діабету 2-го типу.

Матеріал і методи дослідження. До дослідження включено 137 пацієнтів із ЦД 2-го типу з наявною АГ 1–2-го ст. та без АГ. Обстеження проводились у ЛОЕД.

Діагноз АГ встановлювали на підставі даних анамнезу, клінічного та інструментального обстеження після виключення симптоматичних гіпертензій відповідно до рекомендацій ВООЗ.

Після стандартної процедури встановлення діагнозу пацієнтам проводили добовий моніторинг АТ (ДМАТ) за допомогою електронного автоматичного вимірювача артеріального тиску ВАТ41-2, аналіз результатів проводили за допомогою програми «АРИАДА» (з автоматичним розрахунком стандартних показників).

Відповідно до тривалості ЦД пацієнти були розподілені на групи: 1-ша — із вперше виявленим ЦД та АГ (середній вік $(52,88 \pm 2,14)$ року, $n = 13$, жінок — 6, чоловіків — 7); 2-га — із вперше виявленим ЦД та нормальними показниками АТ (середній вік $(53,50 \pm 1,45)$ року, $n = 22$, жінок — 12, чоловіків — 10); 3-тя — із тривалістю ЦД до 5 років та АГ (середній вік $(55,14 \pm 1,58)$ року, $n = 12$, жінок — 6, чоловіків — 6); 4-та — із тривалістю ЦД до 5 років та нормальними показниками АТ (середній вік $(51,83 \pm 1,45)$ року, $n = 26$, жінок — 16, чоловіків — 10); 5-та — із тривалістю ЦД від 5 до 10 років та АГ (середній вік $(54,33 \pm 1,16)$ року, $n = 14$, жінок — 5, чоловіків — 9); 6-та — із тривалістю ЦД від 5 до 10 років та нормальними показниками АТ (середній вік $(54,33 \pm 1,16)$ року, $n = 23$, жінок — 11, чоловіків — 12); 7-ма — із тривалістю ЦД понад 10 років та АГ (середній вік $(51,38 \pm 2,56)$ року, $n = 12$, жінок — 7, чоловіків — 5); 8-ма — із тривалістю ЦД понад 10 років та нормальними показниками АТ (середній вік $(51,38 \pm 2,56)$ року, $n = 15$, жінок — 9, чоловіків — 6).

Порівнювали рівень sP-селектину у групах із різною тривалістю діабету та наявністю або відсутністю АГ. Групи були порівнянні за віком та компенсацією діабету.

Взяття крові для аналізу здійснювали натщесерце. Рівень sP-селектину визначали імуноферментним методом за допомогою набору фірми Bender MedSystems GmbH (Австрія) у клінічній лабораторії ЛОЕД.

Результати дослідження та їх обговорення. Рівень sP-селектину виявився найвищим у пацієнтів, які хворіють на ЦД 2-го типу понад 10 років та мають супутню АГ. У той же час у групі пацієнтів із вперше виявленим ЦД 2-го типу 44 % пацієнтів мали рівень sP-селектину вище від норми (табл. 1). D. Bednarska-Chabowska із співавторами досліджували рівні селективів при ЦД 1-го та 2-го типів і виявили, що при ЦД 2-го типу з АГ наявність АГ спричиняє підвищення рівня Р-селектину, що збігається із нашими результатами. Крім того, ці автори зробили висновок, що ступінь пошкодження ендотелію при ЦД залежить від супутньої гіпертензії. Зростання концентрації Р-селектину є пропорційним до ступеня наявного пошкодження стінки судини.

Після завершення дослідження двоє пацієнтів із групи ЦД 2-го типу із тривалістю > 10 років з АГ раптово померли від гострого інфаркту міокарда (ІМ). P.A. Gurbel із співавторами довели, що підвищення рівня Р-селектину в пацієнтів із ЦД 2-го типу та ІМ вірогідно асоціюється із тяжкими судинними ускладненнями у наступні три місяці. Е.А. Шмидт із співавторами у своєму дослідженні вказує на значимість високого рівня sP-селектину у розвитку несприятливих наслідків у пацієнтів з ІМ та ЦД 2-го типу.

100 % пацієнтів із ЦД 2-го типу із тривалістю > 10 років незалежно від наявності/відсутності АГ мали мікроангіопатії та 81,5 % мали макроангіопатії. Саме при порівнянні рівня селектину у цих групах пацієнтів залежно від наявності АГ виявлено вірогідне підвищення концентрації селектину у групі із наявною АГ. АГ асоціюється з ендотеліальною дисфункцією та оксидативним стресом. Ендотеліальна дисфункція розглядається як важливий компонент інсулінорезистентності при ЦД 2-го типу та АГ. Вона призводить до активованого стану, що характеризується підвищенням адгезії та агрегації тромбоцитів, підвищенням секреції Р-селектину мембранами тромбоцитів, що ми спостерігали у наших пацієнтів при зростанні тривалості ЦД 2-го типу. Доведено, що рівень Р-селектину є підвищеним при ЦД 2-го типу з явними ангіопатіями.

Необхідно відмітити, що рівень компенсації ЦД 2-го типу не впливає на активацію тромбоцитів. Наші пацієнти були порівнянними за рівнем компенсації ЦД, але рівень селектину був підвищеним в усіх групах, а найвищим — у групі пацієнтів із тривалістю ЦД 2-го типу понад 10 років із супутньою АГ. Сам факт розвитку цукрового діабету 2-го типу та відповідно супутніх гострих та хронічних метаболічних порушень разом із збільшенням тривалості захворювання спричиняє посилення активації тромбоцитів, впливає на їх морфологічні параметри, що веде до збільшення рівня sP-селектину та збільшення ризику тромбозів та коронарних подій, що ми бачимо в наших пацієнтів на початку захворювання на ЦД 2-го типу та при зростанні тривалості ЦД 2-го типу понад 10 років.

- Висновки**
1. Наявність артеріальної гіпертензії в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу при тривалому перебігу цукрового діабету впливає на зростання рівня sP-селектину.
 2. Тривалість цукрового діабету 2-го типу, супутніх метаболічних та судинних порушень впливає на рівень sP-селектину, збільшує ризик серцево-судинної смертності у цих пацієнтів.
 3. Високий рівень sP-селектину є раннім маркером розвитку судинних ускладнень при цукровому діабеті 2-го типу.

УДК 616.441-008.64-06;616.37-002):577.125.8

Федів О.І., Раца В.В.
Кафедра внутрішньої медицини
Буковинський державний медичний університет,
м. Чернівці

СТАН ЛІПІДНОГО ОБМІНУ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ПАНКРЕАТИТІ У ХВОРИХ НА ГІПОТИРЕОЗ

Згідно з існуючими загальноприйнятими поглядами, усі форми панкреатиту розвиваються в результаті місцевих і загальних реакцій організму у відповідь на патологічний вплив активованих протеолітичних і ліполітичних ферментів підшлункової залози. Серед причин, що сприяють розвитку панкреатиту, виділяють механічні, нейрогуморальні та токсико-алергічні фактори. Серед нейрогуморальних факторів найбільше значення мають порушення жирового обміну й

системних захворювань судин. Унаслідок цього розвивається внутрішньопотокова гіпертензія дрібних проток, що відводять панкреатичний сік з ацинусів. У результаті секрет підшлункової залози потрапляє в інтерстиціальну тканину. Під впливом ліполітичних ферментів (фосфоліпази А й ліпази) може настати некроз екзокринних панкреоцитів і жирової клітковини, часточки підшлункової залози. Мембрани клітин пошкоджуються під дією фосфоліпази А при розриві дрібних проток. За цих умов ліпаза проникає в середину клітини та гідролізує внутрішньоклітинні тригліцериди з утворенням жирних кислот.

Проте найбільш частими ускладненнями гіпофункції щитоподібної залози (ЩЗ) на цей час є теж дисліпідемії, що спостерігаються в 70 % хворих і зумовлюють підвищений ризик раннього розвитку атеросклерозу або загострення ішемічної хвороби серця. Механізмами розвитку дисліпідемії при хронічному панкреатиті (ХП) та гіпотиреозі прийнято вважати низку біохімічних змін: порушення структури загального холестерину (ЗХС), зниження активності ХС ефірного транспортного білка та печінкової ліпази, що забезпечують приблизно 30 % зворотного транспорту ХС; порушення структури ХС ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) й апо-А1 (збільшення рівня фосфоліпідів і апо-Е), що призводить до порушення зворотного транспорту ХС; зниження кількості та чутливості рецепторів ХС ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) у печінці, що спричиняють зниження печінкової екскреції ХС і в подальшому — підвищення рівнів ХС ЛПНЩ та ХС ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), а також порушення функції ниркових клубочків (зниження швидкості клубочкової фільтрації) та уповільнення швидкості кліренсу ХС ЛПНЩ.

Метою дослідження було виявлення патогенетичних особливостей ліпідного обміну у хворих на хронічний панкреатит та гіпотиреоз.

Матеріал і методи дослідження. Для досягнення поставленої мети за допомогою сучасних біохімічних та інструментальних методів дослідження були обстежені 18 хворих: 5 — практично здорові особи, які ввійшли до групи 1; 7 хворих на хронічний панкреатит — група 2 та 6 хворих на хронічний панкреатит та гіпотиреоз — група 3.

Ліпідний обмін визначали за допомогою біохімічного селективного автоматизованого аналізатора Konelab 20i. Біохімічне дослідження ліпідів включало визначення концентрацій ЗХС, ТГ, ЛПНЩ, ЛПВЩ.

Таблиця 1. Ліпідні порушення у хворих на ХП та гіпотиреоз

Показники	Практично здорові особи (група 1)	Хворі на хронічний панкреатит (група 2)	Хворі на хронічний панкреатит та гіпотиреоз (група 3)
ЗХС (ммоль/л)	3,12 ± 0,12	5,10 ± 0,09*	6,16 ± 0,06*, **
ТГ (ммоль/л)	128,62 ± 1,59	164,0 ± 0,2*	263,0 ± 0,19*, **
ЛПНЩ (ммоль/л)	1,98 ± 0,22	2,50 ± 0,16*	3,53 ± 0,11*, **
ЛПВЩ (ммоль/л)	1,33 ± 0,09	1,23 ± 0,04*	1,18 ± 0,03

Примітки: * — вірогідність відмінностей ($p < 0,05$) між показниками в 1-й та 2-й, 1-й та 3-й групах; ** — вірогідність відмінностей ($p < 0,01$) між показниками у 2-й та 3-й групах.