

- хворих на діабетичну полінейропатію / Л.Б.Павлович, І.І.Білоус // Бук. мед. вісник. – 2008. – Т. 12, № 1. – С. 35-37.
6. Сидорова М.В. Діабетична ретинопатія. Патогенез, клініка, лікування / М.В.Сидорова. – К.: СМП "АВЕРС", 2006. – 156 с.
7. Цисельский Ю.В. Основные аспекты патофизиологии, диабетической ретинопатии и её следствие / Ю.В.Цисельский // Эндокринология. – 2005. – Т. 10, № 1. – С. 92-104.

## ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА $\alpha$ -ЛИПОЕВОЙ КИСЛОТЫ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕТЧАТКИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ НЕПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

*О.П.Кучук*

**Резюме.** Изучено влияние  $\alpha$ -липовой кислоты на функциональное состояние центральных и периферических отделов сетчатки больных с непролиферативной диабетической ретинопатией в комплексном лечении. Выявлено более эффективное восстановление и улучшение функционального состояния сетчатки при использовании препарата  $\alpha$ -липовой кислоты в комплексном консервативном лечении непролиферативной диабетической ретинопатии в сравнении с базисным.

**Ключевые слова:** непролиферативная диабетическая ретинопатия, сахарный диабет.

## THE EFFECT OF AN $\alpha$ -LIPOIC ACID PREPARATION ON THE RETINAL FUNCTIONAL CONDITION OF NONPROLIFERATIVE DIABETIC RETINOPATHY

*О.П.Кучук*

**Abstract.** The effect of  $\alpha$ -lipoic acid on the functional condition of the central and peripheral portions of the retina of patients with nonproliferative retinopathy has been studied in a course of multimodality treatment. The author has revealed a more effective recovery and improvement of the retinal functional condition, while using an  $\alpha$ -lipoic acid preparation in a course of multimodality conservative treatment of nonproliferative diabetic retinopathy compared with the basic one.

**Key words:** nonproliferative diabetic retinopathy, diabetes mellitus.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – доц. В.А.Маслянюк

Buk. Med. Herald. – 2008. – Vol. 12, № 3. – P.56-58

Надійшла до редакції 22.05.2008 року

УДК 616.12-008.331.1-06:616.13-014]-08-016

*В.А.Візір, О.В.Гончаров*

## ВПЛИВ ТЕРАПІЇ КАНДЕСАРТНОМ НА ПРОЗАПАЛЬНУ АКТИВАЦІЮ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

Кафедра внутрішніх хвороб № 2 Запорізького державного медичного університету

**Резюме.** Обстежено 107 хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) II стадії і 31 практично здорова особа, що склали контрольну групу. 35 хворим на ГХ призначали антагоніст рецепторів ангіотензину II кандесартан у добовій дозі 8-16 мг. Проведено визначення рівня  $\alpha$ -фактору некрозу пухлини ( $\alpha$ -ФНП) у сироватці крові в групі спостереження до і після 12 тижнів терапії кандесартаном і в здорових осіб. Показано, що у хворих на ГХ

II стадії рівень  $\alpha$ -ФНП у сироватці крові значно перевищує рівень у групі контролю (144,57 $\pm$ 2,71 і 107,92 $\pm$ 2,41 пг/мл відповідно,  $p < 0,05$ ). Під впливом терапії кандесартаном рівень  $\alpha$ -ФНП у сироватці крові хворих на ГХ вірогідно знизився до 118,40 $\pm$ 4,93 пг/мл ( $p < 0,05$ ).

**Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, прозапальна активація,  $\alpha$ -фактор некрозу пухлини, кандесартан.

**Вступ.** На сьогоднішній день ГХ є найбільш поширеним хронічним захворюванням. За даними офіційної статистики Міністерства охорони здоров'я України, на неї страждають більше 11 млн. пацієнтів, і в 2007 році поширеність ГХ серед дорослого населення становить близько 30 %.

За останні п'ять років у літературі з'явилася велика кількість повідомлень, що вказують на виявлення в крові підвищеного рівня  $\alpha$ -фактору

некрозу пухлини ( $\alpha$ -ФНП) у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) [10].

$\alpha$ -ФНП є білком, що відноситься до групи цитокінів, та ендогенним медіатором запальної реакції організму. За функціональною активністю  $\alpha$ -ФНП подібний до таких цитокінів, як інтерлейкін-1b і інтерлейкін-6. Основну роль  $\alpha$ -ФНП відводять у розвитку запальної реакції. Цитокіни запалення здійснюють активізуючий вплив на

нейтрофіли людини, змінюючи їхню адгезивність, хемотаксичну і ферментативну активність. Велике значення  $\alpha$ -ФНП відіграє в опосередкованому стимулюванні синтезу С-реактивного протеїну, реакції відторгнення трансплантата, при лізисі пухлинних кліток і інгібуванні їхнього росту. Вважають, що цей цитокін опосередковано збільшує надходження в кров білків гострої фази, а також активує згортальну систему крові [2].

У декількох епідеміологічних дослідженнях проводилося вивчення  $\alpha$ -ФНП як предиктора розвитку АГ. У 2003 р. опубліковані результати 10-річного проспективного спостереження за 20525 здоровими жінками віком старше 45 років із нормальним рівнем артеріального тиску (АТ). Результати дослідження показали, що в жінок із підвищеним рівнем  $\alpha$ -ФНП спостерігався більш частий розвиток АГ порівняно з тими, в яких  $\alpha$ -ФНП перебував у нормі [7]. Дослідження прогностичного значення підвищеного рівня  $\alpha$ -ФНП, що проводилося в чоловіків протягом 11 років, також показало, що в осіб із підвищеними рівнями  $\alpha$ -ФНП вірогідно частіше розвивалася АГ, ніж при його нормальних значеннях. В іншому великому дослідженні в чоловіків 25-64 років теж показано, що підвищені рівні  $\alpha$ -ФНП асоціюються з розвитком АГ [5].

Опубліковані епідеміологічні і клінічні роботи з вивчення  $\alpha$ -ФНП та інших цитокінів при ГХ, результати яких часом суперечливі. У великому епідеміологічному дослідженні, в яке включено близько 8300 пацієнтів як хворих на ГХ, так і з нормальним АТ, виявлені підвищення  $\alpha$ -ФНП при ГХ і вірогідний позитивний кореляційний зв'язок між С-реактивним протеїном,  $\alpha$ -ФНП і рівнем АТ [11].

Разом з тим не у всіх проведених дослідженнях виявлені підвищення  $\alpha$ -ФНП при ГХ. L.E. Vautista і співавтори [10] не виявили кореляційного зв'язку між рівнем  $\alpha$ -ФНП і рівнями систолічного і діастолічного АТ, але при цьому виявили наявність кореляційного зв'язку між рівнем С-РП та іншими маркерами запалення.

Є лише поодинокі роботи, що стосуються можливого впливу антигіпертензивних препаратів на процеси запалення. Із всіх груп антигіпертензивних препаратів найбільший протизапальний ефект мають блокатори рецепторів ангіотензину II. Так, у дослідженні у хворих на АГ при лікуванні блокатором рецепторів ангіотензину II ірбесартаном значно знижувався рівень С-РП, тоді як плацебо не давало такого ефекту, що імовірно пов'язане з блокадою рецепторів ангіотензину II [6]. Подібні результати отримані при застосуванні лозартану, олімесартану, валсартану [1, 8]. Недостатність вивчення ролі  $\alpha$ -ФНП у розвитку і прогресуванні ГХ і можливості впливу антигіпертензивних препаратів на прозапальну активацію при ГХ і зумовили проведення нашого дослідження.

**Мета дослідження.** Визначити наявність та ступінь прозапальної активації у хворих на ГХ і

дослідити вплив терапії антагоністом рецепторів ангіотензину-II кандесартаном на досліджувані процеси.

**Матеріал і методи.** У дослідження включено 107 хворих на ГХ II стадії без клінічно значущої супутньої патології. Серед обстежених було 66 жінок і 41 чоловік, віком від 31 до 75 років (середній вік  $54,3 \pm 0,98$  року). Діагноз ГХ встановлений відповідно до рекомендацій Українського товариства кардіологів (2004р.) [3].

Критерії включення пацієнтів у дослідження: наявність у пацієнта верифікованої на підставі скарг, даних анамнезу захворювання, клінічної картини, інструментальних і лабораторних методів дослідження ГХ II стадії та згода на участь у дослідженні. Вік досліджуваних коливався від 18 до 75 років.

Критерії виключення з дослідження такі: симптоматична АГ, наявність будь-якої форми ішемічної хвороби серця, хронічна серцева недостатність III-IV функціонального класу (NYHA), наявність в анамнезі перенесеного інфаркту міокарда та мозкового інсульту, клінічно значущі порушення ритму та провідності серця, хронічна ниркова недостатність, цукровий діабет, хронічні запальні захворювання, системні захворювання сполучної тканини та інша соматична патологія, яка супроводжується зміною досліджуваних параметрів і здатна, таким чином, вплинути на результати дослідження.

Залежно від ступеня АГ хворі в групі спостереження розподілені на три підгрупи: 1-у склали 55 осіб із м'якою АГ, 2-у – 42 особи з помірною АГ, 3-ю – 10 пацієнтів із тяжкою АГ. 35 хворим на ГХ призначали антагоніст рецепторів ангіотензину II кандесартан у добовій дозі 8-16 мг. Лікування 12-тижневий період закінчили 33 пацієнти.

Контрольну групу склали 31 практично здорова людина, які були порівнюваними з групою спостереження за статтю й віком. Кожен пацієнт дав добровільну письмову згоду на проведення дослідження.

Для визначення активності процесів прозапальної активації вимірювали рівень прозапального цитокіну  $\alpha$ -ФНП у сироватці крові за допомогою діагностичного набору компанії "Diaclo-ne", Франція. Вплив терапії кандесартаном на процеси прозапальної активації оцінювали за динамікою рівнів  $\alpha$ -ФНП у сироватці крові до і після 12 тижнів терапії.

Статистична обробка отриманих даних виконувалася з використанням програми Microsoft Office Excel 2007. Результати представлені у вигляді середнього значення (M), 95 % довірчого інтервалу й помилки середньої (m). Статистичну значимість розходжень числових значень визначали за допомогою t-критерію Стьюдента. Вірогідність розходжень числових значень установлювали шляхом перевірки «нульової» гіпотези з використанням критерію P.

**Результати дослідження та їх обговорення.** До початку лікування середній рівень систолічного

АТ у хворих на ГХ становив  $158,1 \pm 2,08$  мм рт. ст., а рівень діастолічного АТ –  $96,5 \pm 1,32$  мм рт. ст. Під впливом терапії кандесартаном рівень систолічного АТ на кінець 12-тижневого періоду спостереження вірогідно знизився на  $20,2 \pm 0,9$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ), а рівень діастолічного АТ – на  $13,4 \pm 0,6$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ).

У результаті проведення досліджень встановлено, що рівень  $\alpha$ -ФНП у сироватці крові у хворих на ГХ значно перевищує рівень у групі контролю ( $144,57 \pm 2,71$  і  $107,92 \pm 2,41$  пг/мл відповідно,  $p < 0,05$ ). При збільшенні ступеня АГ також спостерігається підвищення рівня  $\alpha$ -ФНП у сироватці крові. Так, цей показник у сироватці крові пацієнтів із помірною АГ на  $28,2$  % вірогідно вищий, ніж в осіб із м'якою АГ ( $p < 0,05$ ), а рівень  $\alpha$ -ФНП у сироватці крові в осіб із тяжкою АГ вищий, ніж в осіб із м'якою АГ на  $39,1$  % ( $p < 0,05$ ) і на  $8,5$  % – ніж у пацієнтів із помірною АГ.

Проведений нами аналіз взаємозв'язку значень артеріального тиску з рівнем  $\alpha$ -ФНП у сироватці крові хворих на ГХ засвідчив наявність вірогідного прямо-пропорційного зв'язку середньої сили між цими показниками ( $r = 0,59$ ;  $p < 0,05$ ).

Під впливом лікування кандесартаном рівень  $\alpha$ -ФНП у сироватці крові вірогідно знизився до  $118,40 \pm 4,93$  пг/мл ( $p < 0,05$ ). Позитивна динаміка змін рівнів  $\alpha$ -ФНП у сироватці крові у хворих на ГХ у процесі лікування свідчить, що терапія кандесартаном значно знижує активність процесів прозапальної активації у хворих на ГХ.

#### Висновки

1. У хворих на гіпертонічну хворобу активність прозапальних процесів вірогідно вища, ніж у практично здорових осіб.

2. Рівень артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу позитивно корелює з рівнем  $\alpha$ -фактору некрозу пухлини.

3. 12-тижнева терапія кандесартаном вірогідно знижує підвищені рівні  $\alpha$ -фактору некрозу пухлини у хворих на гіпертонічну хворобу.

**Перспективи подальших досліджень.** Подальші дослідження в даному напрямку допоможуть більш детально дослідити значення запальних процесів у розвитку та прогресуванні гіпертонічної хвороби та допоможуть оптимізувати режими антигіпертензивної терапії.

### ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ КАНДЕСАРТАНОМ НА ПРОВСПАЛИТЕЛЬНУЮ АКТИВАЦИЮ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

*В.А.Визирь, А.В.Гончаров*

**Резюме.** Обследовано 107 больных гипертонической болезнью II стадии и 31 практически здоровых лиц, которые составили контрольную группу. 35 больным гипертонической болезнью назначали антагонист рецепторов ангиотензина II кандесартан в суточной дозе 8-16 мг. Проведено определение уровня  $\alpha$ -фактора некроза опухоли ( $\alpha$ -ФНО) в сыворотке крови в группе наблюдения до и после 12 недель терапии кандесартаном и у здоровых лиц. Показано, что у больных гипертонической болезнью II стадии уровень  $\alpha$ -ФНО в сыворотке крови значительно превышает уровень в группе контроля ( $144,57 \pm 2,71$  пг/мл и  $107,92 \pm 2,41$  пг/мл соответственно,  $p < 0,05$ ). Под влиянием терапии кандесартаном уровень  $\alpha$ -ФНО в сыворотке крови больных гипертонической болезнью достоверно снизился до  $118,40 \pm 4,93$  пг/мл ( $p < 0,05$ ).

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, провоспалительная активация,  $\alpha$ -фактор некроза опухоли, кандесартан.

#### Література

1. Жарінов О.Й. Сучасне клінічне застосування блокаторів рецепторів ангіотензину-II / О.Й.Жарінов // Медицина світу. – 2003. – № 9. – С. 3-15.
2. Прокопенко В.Д. Введение в клиническую иммунологию / В.Д.Прокопенко, Е.Г.Волина. – М.: Издательство РУДН, 2002. – 64 с.
3. Рекомендації Українського товариства кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії / Є.П.Свіщенко, А.Е.Багрій, Л.М.Єна [та ін.]. – Київ, Віпол, 2004. – 84 с.
4. Титов В.Н. Воспаление и патогенез гипертензии / В.Н.Титов, Е.В.Ощепкова, В.А.Дмитриев // Кардіологія. – 2006. – № 1. – С. 16-26.
5. Angiotensin II and inflammation: the effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockade / P.Dandona, S.Dhindsa, H.Ghanim [et al.] // J. of Human Hypertension. – 2007. – V. 21. – P. 20-27.
6. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men / C.U.Chae, R.T.Lee, N.Rifai [et al.] // Hypertension. – 2001. – V. 38. – P. 399-403.
7. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women / P.M.Ridker, C.H.Hennekens, J.E.Buring [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2000. – V. 342. – P. 836-843.
8. Fliser D. Anti-inflammatory effects of angiotensin II subtype 1 receptor blockade in hypertensive patients with microinflammation / D.Fliser, K.Buchholz, H.Haller // Circulation. – 2004. – V. 110. – P. 1103-1107.
9. High sensitivity C-reactive protein a an independent risk factor for essential hypertension / Ki Chul Sung, Jung Yul Suh, Bum Soo Kim [et al.] // Am. J. Hypertens. – 2003. – № 16. – P. 429-433.
10. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF-alpha) and essential hypertension / L.E.Bautista, L.M.Vera, I.A.Arenas [et al.] // J. of Human Hypertension. – 2005. – V. 19. – P. 149-154.
11. Markers of inflammation, endothelial function and blood pressure in untreated essential hypertensive patients / L.Ghiadoni, V.Panichi, D.Versari [et al.] // J. Hypertens. – 2003. – № 21 (4). – P. 122.

## THE EFFECT OF CANDESARTAN THERAPY ON PROINFLAMMATORY ACTIVATION IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION

V.A.Vizir, O.V.Honcharov

**Abstract.** 107 patients with essential hypertension (EH) of stage II and 31 apparently healthy persons, forming a control group have been examined. Thirty five patients with EH were prescribed the antagonist receptor candesartan in a diurnal dose of 8-16 mg. An evaluation of the level of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) has been carried out in the blood plasma of the clinical series prior to and following 12 weeks of therapy with candesartan and in healthy persons as well. It has been demonstrated that the blood plasma level of TNF- $\alpha$  in patients with EH stage II considerably exceeds the level in the control group ( $144,57 \pm 2,71$  and  $107,92 \pm 2,41$  pg/ml respectively,  $p < 0,05$ ). The blood plasma level of TNF- $\alpha$  in EH patients has reliably decreased up to  $118,40 \pm 4,93$  pg/ml ( $p < 0,05$ ) under the influence of candesartan therapy.

**Key words:** essential hypertension, proinflammatory activation, tumor necrosis factor-alpha, candesartan.

State Medical University (Zaporizhzhia)

Рецензент – проф. О.С.Полянська

Buk. Med. Herald. – 2008. – Vol. 12, № 3. – P.58-61

Надійшла до редакції 30.05.2008 року

УДК 618.3-091:618.3-06

І.Д.Іванський

## МОРФОМЕТРИЧНІ ПАРАМЕТРИ МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ У ТЕРМІНАЛЬНИХ ВОРСИНАХ ПРИ ГІСТОЛОГІЧНИХ ОЗНАКАХ НЕЗРІЛОСТІ ПЛАЦЕНТИ ЗА УМОВ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТУ У ВАГІТНОЇ

Кафедра патологічної анатомії та судової медицини (зав. – проф. І.С.Давиденко)  
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

**Резюме.** Методами комп'ютерної морфометрії гістологічних зрізів вивчено параметри мікроциркуляції термінальних ворсин при гістологічних ознаках незрілості 37-40-тижневої плаценти за умов залізодефіциту у вагітної. Встановлено, що порушення дозрівання плаценти характеризується не тільки недостатньою кількістю термінальних ворсин, але і відмінностями у

формуванні мікроциркуляції в них. Порушення формування мікроциркуляції проявляється низьким питомим об'ємом капілярів, переважно за рахунок меншої кількості капілярів та недостатнім переміщенням капілярів у периферичні відділи ворсин.

**Ключові слова:** мікроциркуляція, термінальні ворсини, незрілість плаценти, залізодефіцит.

**Вступ.** При оцінці патологічних змін плаценти до термінальних ворсин є особливий інтерес, оскільки в кінці вагітності обмін речовин між кров'ю матері та плода здійснюється в основному саме на рівні цих структур [4]. Гістологічна незрілість плаценти полягає головним чином у зміні відсоткового співвідношення між різними типами хоріальних ворсин [3] і здебільшого, окрім інших ознак, у кінці вагітності характеризується низьким відсотком термінальних ворсин. Все вказане є відомим явищем, але морфологічні властивості термінальних ворсин, зокрема аспект мікроциркуляції, за умов загальної незрілості плаценти вивчені недостатньо.

**Мета дослідження.** Морфометричними методами оцінити параметри мікроциркуляції термінальних ворсин в гістологічно незрілих плацентах при залізодефіциті у вагітної.

**Матеріал і методи.** Вивчено 60 плацент терміном гестації 37-40 тижнів. Гістологічна будова 32 плацент відповідала терміну гестації, а у 28 плацентах діагностована незрілість. Для встановлення форми порушення дозрівання плаценти користувалися класифікацією, яку запропонував А.П.Милованов [3].

Взірці тканини для гістологічних досліджень вирізали з різних котиледонів, всього по 10-12 шматочків з кожної плаценти. Матеріал фіксували у 10 % розчині забуференому за Ліллі формаліні, зневоднювали у висхідній батареї спиртів, заливали у парафін. Депарафіновані зрізи фарбували гематоксиліном та еозином.

Для виконання комп'ютерної морфометрії отримували цифрові копії мікроскопічного зображення за методикою [2]. З кожної плаценти вивчали по 50 термінальних ворсин. По цифрових копіях гістологічних зрізів у середовищі спеціалізованої комп'ютерної програми (Western Vision Software, L.C.) вимірювали у пікселях площу зрізу ворсини та її капілярів, з наступним обрахуванням за принципами стереометрії [1] питомого об'єму (%) капілярів ворсини (ПОКВ). Підраховували середню кількість капілярів у ворсині. Шляхом ділення величини ПОКВ на кількість капілярів у ворсині отримували величину середнього питомого об'єму 1 капіляра. З метою визначення розподілу капілярів по ворсині вдалися до прийому поділу зрізу ворсини на центральну та периферичну зони. Для цього попередньо обводи-