

5. Ignatova A. V. Nazal'naja obstrukcija: patofiziologija i metody lechenija / A.V. Ignatova // - 2008. – S. 73-80.
6. Lopatin A. S. Topicheskie preparaty dlja lechenija ostrogo i hronicheskogo rinita / A. S. Lopatin, A. Ju. Ovchinnikov, V. M. Svistushkin // – 2006. – 44 s.
7. Navruzov K. T. patomorfologicheskie izmenenija nosovoj peregorodki pri ejo deformacijah u detej. / K.T. Navruzov, S.A. Hasanov, G.K. Babahanov // – 2001. – S. 29-32.
8. Piskunov G. Z. Klinicheskaja rinologija / G.Z. Piskunov, S.Z. Piskunov // - Miklosh – 390 s.
9. Piskunov G. Z. Fiziologicheskaja i patofiziologicheskaja rol' peregorodki nosa / G.Z. Piskunov, S.Z. Piskunov // – 2003. – S. 6-8.
10. Puhlik S. M. Polipoznyj rinosinusit: podhody k lecheniju / S.M. Puhlik – 2008. – S.48-51.
11. Tulebaev R. K. Diagnostika i profilaktika vospalitel'no-distroficheskikh izmenenij respiratornogo trakta / R.K. Tulebaev, I.N. Bratel', I.S. Ushakov // - Astana, - 2000. – 87 s.
12. Timen G. Je. Vybory taktiki lechenija detej s hoanal'nymi polipami / G.Je. Timen, V.N. Pisanko, K.A. Hocjankovskij // – 2007. - S. 131-132.
13. Talalaenko I. A. Znachenie ocenki osobennostej stroenija krjuchkovidnogo otrostka pri planirovanii jendoskopicheskikh vmeshatel'stv naпередnej gruppe okolonosovyh pazuh / I.A. Talalaenko, E.A. Savchenko, S.K. Boenko [i dr.] // – 2011. - №5 – S. 120-121.
14. Anon J. B. Anatomy of the paranasal sinuses / J.B. Anon, M. Rontal, R. Barona [et al.] // - New-York: Thieme, - 1996 – 199 p.
15. Stammberger H. Fuctional endoscopic sinus surgery / H. Stammberger // The Messerklinger technique. – Philadelphia: B.C. Decker, - 1991.

Реферати

ПРИЧИНЫ НАРУШЕНИЯ НОСОВОГО ДЫХАНИЯ И МЕТОДЫ ЕГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ

Подовжний А. Г.

Искривления носовой перегородки в значительной степени отклоняют поток воздуха в носовой полости. В случаях затруднения носового дыхания, в течение длительного времени, необходимо проведение более тщательного исследования, включающего в себя эндомикрориноскопию, рентген-исследование и компьютерную томографию. В случаях подозрения на мицетому околоносового синуса, более информативным исследованием будет магнитно-резонансная томография. Хирургическое лечение следует проводить в наиболее ранние сроки с целью предотвращения возникновения системных изменений в организме.

Ключевые слова: носовое дыхание, искривление носовой перегородки, хирургическое лечение.

Стаття надійшла 9.02.2015 р.

THE REASON OF NASAL OBSTRUCTION AND THE WAYS OF IT'S ELIMINATION

Podovzhniy O. G.

Nasal septum deviations significantly change the direction of airflow. On the injured part there are bones or cartilaginous bulges in the form of a crest or a spike. The reason for chronic rhinitis can be nasal septum deviations, imperforation of the nasal cavity synechia, polypous formations of the nasal cavity. In case of nasal obstruction, especially, in long period of time the need meticulous examination. First of all, it must be endoscopic, X-ray, examination and Computer scan. If mycetoma is mistrusted it is necessary to perform magnetic resonance image. The rhinosugery must be performed in early period to prevent systemic changes in organism. It is recommended to the patients with labored nasal breathing or on condition of development of pathologies caused by the action of the thorn or spike.

Key words: nasal breathing, curvature of the nasal septum, surgical treatment.

Рецензент Безшапочний С.Б.

УДК 616.379.-008.64-06.[611-018.1:576.32/36]

Ю. Р. Согуйко, М. В. Логан, Р. Р. Согуйко, О. В. Вільхова
Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького
м. Львів, ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

ОСНОВНІ МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ДІАБЕТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ

Представлено огляд літератури у якому обговорюються основні молекулярні механізми розвитку діабетичних ускладнень. Проаналізовані патогенетичні ланки та патоморфологічні зміни, що виникають внаслідок діабетичних мікроангіопатій.

Ключові слова: цукровий діабет, мікроангіопатія, глюкоза.

Робота є фрагментом НДР «Структурна організація, ангіоархітектоніка та антропометричні особливості органів у внутрішньо- та позаутробному періодах розвитку за умов ендо- та екзопатогенних факторів», № державної реєстрації 0115U000041.

Мікросудинна патологія у хворих на цукровий діабет характеризується як функціональними, так і структурними порушеннями. Основною структурною ознакою діабетичної мікроангіопатії є потовщення базальної мембрани капілярів, а до головних функціональних відхилень відносяться: збільшена проникність капілярів, швидкість кровотоку, в'язкість і порушення процесів тромбоемболії [6]. Взаємозв'язок між структурними і функціональними

змiнами, а також встановлення, причин чи наслідкiв дiабетичної мiкроангiопатiї, ще залишаються предметом подальшого вивчення й обговорення.

Поряд з загальними ознаками мiкросудинна патологiя має ряд особливостей, якi визначаються структурою i функцiєю тканини, що ушкоджується. Клінічно дiабетична мiкроангiопатiя найчастiше виявляється як ретинопатiя, гломерулярна дисфункцiя та нейропатiя.

Непроліферативна дiабетична ретинопатiя пов'язана з втратою перицитiв, формуванням мiкроаневризм, підвищеною судинною проникнiстю i obtурацiєю капiлярiв. Цi мiкросудиннi порушення можуть призвести до виникнення неперфузiйних дiлянок та iшемiї. Гiпоксiя частково компенсується посиленням продукцiї васкулярного ендотеліального фактора росту, що iндукує неоваскуляризацiю [3].

При дiабетичній нефропатiї підвищення iнтрагломерулярного тиску i вмісту бiлків мiжклітинного матрикса викликають потовщення базальної мембрани, мезангiальну експансiю i гломерулярну гiпертрофiю. Цi змiни знижують площу клубочкової фiльтрацiї i сприяють розвитку гломерулосклерозу [4].

Слiд зазначити, що судиннi змiни в сiткiвцi i нирках хворих на цукровий дiабет iстотно вiдрiзняються вiд ангiопатiй, пов'язаних зi старінням, що припускає наявнiсть у них рiзних патогенетичних механiзмiв.

Етіологiя дiабетичних ускладнень залишається не до кiнця з'ясованою i спірною, в той же час не викликає сумнiвiв той факт, що розвиток судинних уражень залежить вiд тривалостi захворювання та якостi глікемічного контролю. Гiперглікемiя, ймовiрно, ушкоджує тканини, викликаючи як гострi (зворотнi), так i кумулятивнi (незворотнi) змiни в стабiльних макромолекулах.

До зворотних порушень вiдносяться: посилений метаболiзм глюкози за полiоловим шляхом, змiна редокс-стану пiридинових нуклеотидiв, зниження концентрацiї мiоiнозитулу в окремих субклітинних пулах, підвищення *de novo* синтезу дiацилглицеролу, активацiя протеїнкінази С i формування продуктiв раннього глікозилювання на бiлках матриксу, клітин та плазми. Кумулятивнi (незворотнi) змiни, iндукованi підвищеним рiвнем глюкози в кровi, виникають в молекулах iз тривалим перiодом iснування, таких як компоненти мiжклітинного матриксу та нуклеїновi кислоти. Цi незворотнi порушення є причиною дефектного зв'язування матриксом сульфат протеоглікану, який пригнiчує утворення гепарину, ушкодженої третинної структури базальної мембрани i колагену та підвищеного ризику генетичних мутацiй [5].

На раннiх стадiях цукрового дiабету патологiчнi змiни в судинах, ймовiрно, обумовленi наявнiстю гострих (зворотних) порушень, тодi як зi збiльшенням тривалостi захворювання зростає роль кумулятивних (незворотних) ушкоджень, викликаних гiперглікемiєю.

Неферментативне приєднання глюкози до бiлка спочатку призводить до зворотних, а згодом до незворотних метаболічних порушень. Надлишкове формування продуктiв раннього глікозилювання зовнi й усерединi клітини вiдбувається внаслідок нуклеофiльного зв'язування глюкози з аміногрупою бiлків з утворенням основи Шиффа, що iснує протягом декiлькох годин, а потiм повiльно перетворюється в бiльш стабiльний продукт Амадорi. Прикладом останнього можуть бути глікозильований гемоглобiн та фруктозамiн. Ця реакцiя досягає стану рiвноваги протягом декiлькох тижнiв.

Пiдвищене накопичення продуктiв раннього глікозилювання iндукує рiзнi порушення в судинах, включаючи захоплення i модифікацiю лiпопротеїнив низької щiльностi, що провокує iмунну вiдповiдь. Iснування антитiл до глікозильованих лiпопротеїнив низької щiльностi призводить до утворення iмунних комплексiв, якi впливають на секрецiю цитокiнiв, коагуляцiйну активнiсть, проникнiсть судин та експресiю судинних факторiв росту. Крім того, глікозильованi бiлки можуть аутоокислюватися, генеруючи вiльнi радикали, якi посилюють процеси неферментативного приєднання глюкози до макромолекул та iндукують подальшi судиннi порушення.

Інтенсивнiсть утворення продуктiв раннього глікозилювання прямо пропорцiйно залежить вiд двох факторiв: глюкозної концентрацiї i тривалостi дiї гiперглікемiї. Єдиним фактором, що протистоїть цьому процесу, є шлях оксидативного розщеплення Амадорi продукту з утворенням пептид-зв'язаного карбоксиметиллізину i еритронної кислоти. Генетична варіабельнiсть у регуляцiї цiєї й аналогiчних реакцiй, можливо, пояснює великi розходження в iндивідуальнiй чутливостi до деструктивного впливу гiперглікемiї на судини.

Продукти раннього глікозилювання, утворенi на колагенi, ДНК чи iнших довго iснуючих молекулах, можуть пiддаватися подальшим незворотнiм хiмiчним перетворенням з утворенням

кінцевих продуктів посиленого глікозилювання. Ці сполуки стабільні і тому акумулюються протягом всього життя в тканинах і судинній стінці, а їхній рівень не повертається до норми навіть після нормалізації глікемії [8].

Продукти посиленого глікозилювання являють собою білкові молекули, зв'язані ковалентними поперечними зшивками, що утворюються двома шляхами. Перший тип сполук структурно подібний до похідних імідазола (2-фуроіл-4(5)-(2-фураніл)1-н-імідазол) і виникає внаслідок конденсації двох продуктів Амадорі. Другий тип є результатом реакції Амадорі до продукту з високо реактивним карбонільним похідним 3-деоксиглюказоном [7].

На думку М. Brownlee [1], можна виділити три основних механізми в патогенетичній дії продуктів посиленого глікозилювання: 1) вони порушують сигнальну трансдукцію через клітинну мембрану, ініційовану лігандами на матричних білках; 2) вони змінюють рівень розчинних сигналів (цитокінів і вільних радикалів), які взаємодіють із клітинними рецепторами і виказують різні патологічні ефекти; 3) глікозилювання внутрішньоклітинних білків і ДНК може безпосередньо порушувати їхню функцію.

Перший механізм реалізується за рахунок дисфункціональних змін у міжклітинному матриксі. Акумуляція продуктів посиленого глікозилювання на колагені і білках базальної мембрани знижує здатність матричних протеїнів до зв'язування негативно заряджених протеогліканів, що призводить до порушення мембранних іонних бар'єрів, виходу альбуміну у позасудинне русло і розвитку протеїнурії [12].

Підвищена проникність капілярів, що є характерною рисою мікроангіопатій, може бути також результатом цитотоксичного впливу на певний тип клітин імідазольних продуктів посиленого глікозилювання. Цей процес, що у нормі пригнічується глутатіоном, залежить від метаболічної активності ферментів монооксигеназної системи.

Накопичення продуктів посиленого глікозилювання у базальних мембранах знижує еластичність судин і сприяє утриманню білків плазми судинною стінкою шляхом утворення поперечних зшивок. Крім того, підвищена стійкість продуктів посиленого глікозилювання до ферментативного розщеплення сприяє прогресуючому росту їх кількості, потовщенню базальної мембрани і закупорці капілярів [10].

Індуковані продуктів посиленого глікозилювання конформаційні зміни в матричних компонентах, таких як фібронектин, ламінін, вітронектин і колаген, викликають подальше порушення в судинах, впливаючи на взаємодію матрикса з тромбоцитами і клітинами судинної стінки. Ці ефекти обумовлені дією специфічних трансмембранних сигнальних рецепторів – інтегринів і призводять до активації мікротромбоутворення, факторів росту і підвищеної секреції судинозвужувальних молекул [13]. Крім цього, продукти посиленого глікозилювання блокують активність оксиду нітрогену (судинний фактор релаксації), внаслідок чого змінюється перфузія і тонус судин, що сприяє розвитку гіпертензії [2].

Зв'язування продуктів посиленого глікозилювання з власними специфічними рецепторами на ендотеліальних клітинах і макрофагах може: 1) індукувати протромбіновий фактор; 2) стимулювати секрецію цитокінів (фактор некрозу пухлин, інтерлейкін-1 і інших монокінів), що виступають ініціаторами каскаду гомеостатичних реакцій у судинній стінці; 3) посилювати синтез колагену шляхом активації тромбоцит-залежного фактора росту, який трансформує ростовий фактора бета, що призводить до гіперплазії і гіпертрофії в судинній стінці [9, 11].

Поширеність і ступінь накопичення глікозилюваних білків віддзеркалюють рівновагу між гіперглікемією, посиленим утворенням продуктів посиленого глікозилювання і захопленням їх макрофагами. Оскільки продукти посиленого глікозилювання повільно деградують, їх детоксикація стає мало ефективною. Тому найбільш перспективним методом зниження концентрації продуктів посиленого глікозилювання в організмі є попередження їхнього формування.

Висновок

Цукровий діабет надалі залишається актуальною проблемою сьогодення. Детальне вивчення молекулярних механізмів діабетичних ускладнень дає змогу проаналізувати основні патогенетичні та патоморфологічні зміни при даній патології.

Перспективи подальших досліджень. Подальше з'ясування молекулярних механізмів у розвитку діабетичних ускладнень відкриває перспективи розробки нових та ефективних методів лікування даної патології.

Список літератури

1. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications / Brownlee M. // Nature. – 2001. – Vol. 414, № 10. – P. 813–820.
2. Bucciarelli L. G. RAGE is a multiligand receptor of the immunoglobulin superfamily: implications for homeostasis and chronic disease / L. G. Bucciarelli, T. Wendt, L. Rong [et al.] // Cell Mol. Life Sci. – 2002. – Vol. 59, № 12 – P. 1117–1128.
3. Goke B. Type 2 diabetes: Are current oral treatment options sufficient? / B. Goke // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. – 2000. – Vol. 108, suppl. 2. – P. S243–S249.
4. Girach A. Diabetic microvascular complications – can the presence of one predict the development of another? / A. Girach, L. Vignati // J. Diabetes Complications. – 2006. – Vol. 20, № 3. – P. 228–237.
5. Yamamoto Y. Roles of the AGE – RAGE system in vascular injury in diabetes / Y. Yamamoto, S. Yamagishi, H. Yonekura [et al.] // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2000. – Vol. 902, №5. – P. 163–170.
6. Monnier L. Is postprandial glucose a neglected cardiovascular risk factor in type 2 diabetes? / L. Monnier // Europ. J. Clin. Invest. – 2000. – Vol. 30 suppl. 2. – P. 3–11.
7. Singh R. Advanced glycation end-products: a review / R. Singh, A. Barden, L. Mori [et al.] // Diabetologia. – 2001. – Vol. 44, № 2. – P. 129–146.
8. Slowik-Zilka D. Advanced glycation end products (AGE) – mechanism of formation, pathogenic significance, determination / D. Slowik-Zilka, K. Safranov, K. Ciechanowski // Diabetol. Polska. – 2001. – Vol. 8, № 2. – P. 218–221.
9. Stern D. M. Receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) and the complications of diabetes / D. M. Stern, S. D. Yan, S. F. Yan [et al.] // Ageing Res. Rev. – 2002. – Vol. 1, № 1. – P. 1–15.
10. Tan K. B. Advanced glycation end products and endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus / K. B. Tan, W. S. Chow // Diabetes Care. – 2002. – Vol. 5, № 3–P. 1055–1059.
11. Understanding RAGE, the receptor for advanced glycation end products / A. Bierhaus, P. M. Humpert, M. Morcos [et al.] // J. Mol. Med. – 2005. – Vol. 83. – P. 876–886.
12. Wendt T. M. RAGE drives the development of glomerulosclerosis and implicates podocyte activation in the pathogenesis of diabetic nephropathy / T. M. Wendt, N. F. Tanji, T. R. Kislinger [et al.] // Amer. J. Pathol. – 2003. – Vol. 162, № 12. – P. 1123–1137.
13. Vlassara H. Recent progress in advanced glycation and diabetes vascular disease: role of AGE receptors / H. Vlassara, R. Bucala // Diabetes. – 1996. – Vol. 45, Suppl. 3. – P. S65–S66.

Реферати**ОСНОВНЫЕ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ДИАБЕТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ**

Согуйко Ю. Р., Логаш М. В., Согуйко Р. Р., Вильховая Е.В.

Представлен обзор литературы в котором обговариваются молекулярные механизмы развития диабетических осложнений. Проанализировано патогенетические звенья и патоморфологические изменения, что произошли в связи с диабетическими микроангиопатиями.

Ключевые слова: сахарный диабет, микроангиопатия, глюкоза.

Стаття надійшла 7.03.2015 р.

THE BASIC MOLECULAR MECHANISMS OF DIABETIC COMPLICATIONS

Sogujko Yu. R., Logash M. V., Sogujko R. R., Vilhova E.V.

The review of literature which discusses basic molecular mechanisms of diabetic complications was presented in this paper. The pathogenetic links and postmortem changes as a result of diabetic microangiopathies were analyzed.

Key words: diabetes mellitus, microangiopathy, glucose.

УДК [616.98:578.828:577.214/.217:575.116.1]-08

Л. І. Чернікова, Н. І. Коваленко

Харківський національний медичний університет, м. Харків

ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ РНК-ІНТЕРФЕРЕНЦІЇ У ЛІКУВАННІ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ

У статті проведено аналіз результатів досліджень використання системи РНК-інтерференції для пригнічення репродукції ВІЛ у чутливих клітинах на різних етапах життєвого циклу вірусу та для блокування ко-рецепторів CCR5 клітин людини.

Ключові слова: генотерапія, РНК-інтерференція, ВІЛ-інфекція.

ВІЛ-інфекція є важливою проблемою охорони здоров'я в усьому світі. У Східній Європі і Центральній Азії масштаби епідемії ВІЛ-інфекції продовжують зростати. Сьогодні Україна посідає одне з перших місць серед країн Європи за кількістю ВІЛ-позитивних осіб. Станом на початок 2014 року кумулятивна кількість офіційно зареєстрованих випадків ВІЛ-інфекції в Україні, починаючи з 1987 року, становила 245 216 випадків, з них на диспансерному обліку з діагнозом ВІЛ-інфекція перебувало 139 573 особи та 29 005 хворих на СНІД [1].

З початку застосування перших антиретровірусних препаратів у лікуванні ВІЛ-інфекції досягнуто суттєвого прогресу. Сьогодні при адекватно вибраному режимі високоактивної антиретровірусної терапії пацієнти можуть жити десятки років [10]. Але, незважаючи на успіхи,