

Перспективи подальших досліджень полягають в тому, що отримані дані дозволять розширити і доповнити уявлення про закономірності будови опорно-рухового апарату і факторів, що сприяють розвитку патологічних станів в поперековому відділі хребта.

Список літератури

1. Bunak V. V. Razmery i forma pozvonkov i ih izmeneniya v period rosta / V. V. Bunak // Antropologiya: Uchen.zap. Moskov. un-ta. – M., - 1940. – Vyip. 34. – S. 126-154.
2. Gayvoronskiy I. V. Morfometricheskie karakteristiki poyasnichnyih pozvonkov vzroslogo cheloveka i vozmozhnost prognozirovaniya obyema ih tela pri chreskozhoynoy vertebroplastike / I. V. Gayvoronskiy, V. A. Manukovskiy, A. V. Kats // Morfologiya. – 2009. – No 5. – S. 67-72.
3. Kucherenko V. Z. Primenenie metodov statisticheskogo analiza dlya izucheniya obschestvennogo zdorovya i zdavoohraneniya / V. Z. Kucherenko // – M., "Geotar-Media", - 2007. – 192 s.
4. Hofer M. Kompyuternaya tomografiya: bazovoe rukovodstvo: per. s angl. / M. Hofer // – M.: Med. lit., -2006.–210 s.
5. Hosten N. Kompyuternaya tomografiya golovy i pozvonochnika / N. Hosten, T. Libig; per.s nem.; pod obsch. red. Sh. Sh. Shotemora. – 2–e izd. – M.: MEDpress–inform, - 2013. – 576 s.
6. Carter J. Somatotyping – development and applications / J. Carter, B. Heath // – Cambridge University Press, -1990, 504 p.
7. Matiegka J. The testing of physical efficiency / J. Matiegka // Amer. J. Phys. Antropol. – 1921. – Vol. 2, № 3. – P. 25-38.
8. Newton T. H. Computed Tomography of Spine and Spinal Cord / T. H. Newton, D. Potts // Clavadee Press. – 2011. – P. 165-179.

Реферати

РЕГРЕССИОННЫЕ МОДЕЛИ КОМПЬЮТЕРНО-ТОМОГРАФИЧЕСКИХ РАЗМЕРОВ ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА НА МЕДИАННО-САГИТАЛЬНЫХ СРЕЗАХ У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ДЕВУШЕК В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОСОБЕННОСТЕЙ СТРОЕНИЯ И РАЗМЕРОВ ТЕЛА

Гунас И. В., Пинчук С. В., Иваныца А. А.

С помощью метода регрессионного анализа у практически здоровых девушек Подолья эндомезоморфного соматотипа, в большинстве случаев, построены достоверные модели (с коэффициентом детерминации от 0,604 до 0,839) компьютерно-томографических размеров поясничного отдела позвоночника на медианно-сагитальных срезах в зависимости особенностей антропометрических и соматотипологических показателей. Среди предикторов данных размеров позвоночника наиболее часто отмечаются кефалометрические показатели и обхватные размеры тела (по 17,8 %), толщина кожно-жировых складок (17,1 %), поперечные размеры тела (13,2 %), ширина дистальных эпифизов длинных трубчатых костей конечностей (по 10,9 %) и продольные размеры тела (10,8 %). У девушек без разделения на разные соматотипы все компьютерно-томографические размеры поясничного отдела позвоночника на медианно-сагитальных срезах зависят от суммарного комплекса антропо-соматотипологических показателей меньше, чем на 60 %.

Ключевые слова: компьютерная томография, поясничный отдел позвоночника, моделирование, антропометрия, здоровые девушки.

Стаття надійшла 30.05.2015 р.

REGRESSION MODELS OF COMPUTED TOMOGRAPHY SIZES OF LUMBAR SPINE ON THE MEDIAN-SAGITTAL SLICES IN ALMOST HEALTHY GIRLS DEPENDING ON THE CHARACTERISTICS OF THE STRUCTURE AND SIZE OF THE BODY

Gunas I. V., Pinchuk S. V., Ivanytsya A. O.

Using the method of regression analysis in practically healthy girls of Podillia with endomesomorph somatotype, in most cases, built credible model (with a coefficient of determination from 0.604 to 0.839) computed tomographic sizes of the lumbar spine in the median sagittal sections, depending on the characteristics of anthropometric and somatotypological indicators. Among predictors data of spine sizes most frequently observed cephalometric indicators and covering body size (by 17.8%), thickness of skin and fat folds (17.1%), transversal body sizes (13.2%), the width of distal epiphysis of long bones extremities (10.9%) and longitudinal dimensions of the body (10.8%). In girls without division into different somatotype all computed tomography sizes of lumbar spine on the median-sagittal sections depend on the total complex of anthropo-somatotypological signs less than 60%.

Key words: computed tomography, lumbar spine, modeling, anthropometry, healthy girls.

Рецензент Єрошенко Г.А.

УДК 616.32/.33-002.44-005.1:616.155.291

В. Ю. Делій

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

РОЛЬ ПРОТЕЇНАЗИ А У ПОРУШЕННІ АГРЕГАЦІЇ ТРОМБОЦИТІВ СЕРЕД ХВОРИХ З КРОВОТЕЧАМИ З ВИРАЗКОМ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ЗОНИ

З метою дослідження сигнальних механізмів порушення функціональної активності тромбоцитів та визначення їх впливу на характеристики гемостазу за умов гострих кровотеч з виразок гастродуоденальної зони було проведено аналіз відповіді модулюючих ефектів інгібітору протеїнази А (толбутаміду) на АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів. У дослідження були включені 40 хворих чоловічої статі віком $52 \pm 1,7$ років з гострими кровотечами з виразок гастродуоденальної зони, у 9 з яких розвивалися повторні кровотечі. Контрольну групу склали 8 волонтерів відповідного віку та статі. Вплив інгібітору ПКА на АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів досліджували на момент госпіталізації та за 3 доби від початку лікування. Використання інгібітору ПК А у контрольній групі знижувало агрегацію тромбоцитів, індуковану АДФ, в той час як у хворих з кровотечами результати аналізу не дозволили встановити статистично значимої різниці ($p=0,71$ для АДФ). Це було пов'язане з різноманітністю вектора та амплітуди

змін. Встановлено, що негативна роль ПКА у функціональній активності тромбоцитів асоційована із повторною кровотечею. На третю добу ПКА набуває роль позитивного регулятора у системі внутрішньоклітинної сигналізації тромбоцитів.

Ключові слова: тромбоцити, виразкова кровотеча, протеїнкіназа А.

Типовими варіантами порушення функціональної відповіді тромбоцитів на індуктори адгезії та агрегації є пролонгована активація тромбоцитів та зворотний характер агрегації, що в значній мірі впливає на результат тромбоутворення та ефективність гемостазу [1]. За наявності даних варіантів порушень агрегації тромбоцитів у хворих спостерігається зростання частоти реєстрації рецидивів кровотеч, незалежно від амплітуди індукованої агрегації тромбоцитів [5]. Серед можливих причин порушення гемостазу за умов виразкової хвороби оговорюється роль зрушення балансу нейрогуморальних та паракринних регуляторів (адреналіну, серотоніну, ацетилхоліну, гістаміну, оксид азоту, простагландину, тканинного фактору тощо) [2-4, 8, 13]. Важливим фактором порушення структурної цілісності судин та тканин гастродуоденальної зони за умов виразки є запалення [12, 14]. Крім того, припускається, що одною з причин нестабільного гемостазу та порушення агрегації тромбоцитів у хворих на гострі виразкові кровотечі є зміни у системі внутрішньоклітинної сигналізації [5, 6]. Серед них важливу роль відіграють елементи систем негативної регуляції тромбогенеза, зокрема цАМФ- і цГМФ-залежні сигнальні шляхи [1, 7]. Важливим регулятором метаболічних процесів у тромбоциті, та фактором залученим у процеси дегрануляції та регуляції процесу тромбоутворення є протеїнкіназа А (ПКА) [1]. Відомо, що мішенями ПКА є елементи цитоскелету, VASP, Rap1 та інші молекули, фосфорилування яких обмежує адгезію та агрегацію тромбоцитів, їх де грануляцію і процес ретракції тромбу тощо [10, 11]. Проте на жаль, до сьогодні не визначено, у якому стані знаходиться ПКА тромбоцитів за умов виразкової кровотечі, і в якій мірі модуляція активності ПКА може впливати на функціонування тромбоцитів.

Метою роботи була оцінка модулюючих ефектів ПКА у реалізації функціональної відповіді тромбоцитів за умов гострої виразкової кровотечі.

Матеріал та методи дослідження. Оцінку функціонального стану тромбоцитів проводили *in vitro*. У дослідження були залучені 40 пацієнтів чоловічої статі віком $52 \pm 1,7$ років з гострими кровотечами з виразок гастродуоденальної зони, які потрапили до стаціонару у перші 24 години після появи симптомів виразкової кровотечі. Вплив інгібітору ПКА на АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів досліджували на момент госпіталізації та за 3 доби від початку лікування. З цією метою периферійну кров набирали у пластикову пробірку, що містила кислий цитратдекстрозний антикоагулянт, у об'ємній пропорції антикоагулянта до крові 1:9. Концентрація тромбоцитів у багатій на тромбоцити плазмі складала 200-250 тис/мкл. Отримання багатой на тромбоцити плазми проводили шляхом центрифугування крові у продовж 5 хв. зі швидкістю 1000 об./хв. Вимірювання агрегації тромбоцитів здійснювали спектрофотометричним способом на агрегометрі фірми Solar (Білорусь). Співвідношення плазми до індуктора агрегації становило 9:1 (450:50 мкл), відповідно до інструкції до приладом. Для вимірювання індукованої агрегації тромбоцитів використовували АДФ у концентрації, що відповідали EC50, а саме: АДФ («Sigma») – 50 мкМ/л [5]. Для оцінки стану систем внутрішньоклітинної сигналізації тромбоцитів використовували інгібіторний аналіз. У якості модулятора стану протеїнкінази А використовували толбутамід («Sigma», США) у концентрації 200 мкМ/л [10], що додавали до суспензії тромбоцитів за 5 хвилин до введення АДФ. Задля вилучення ефектів розведення об'єм індуктора агрегації зменшували вдвоє (що становило 25 мкл), а його концентрація у цьому експерименті була вдвічі вищою за EC50. Статистичний аналіз результатів дослідження здійснювався за допомогою MedCalc версії 12.3 (MedCalcSoftwareInc, Broekstraat, Бельгія) [9].

Результати дослідження та їх обговорення: У хворих з гострою кровотечею з виразок ГДЗ результати перед інкубація тромбоцитів з інгібітором ПКА призводила до різноспрямованих змін агрегації тромбоцитів, які широко варіювала за вектором та амплітудою. При цьому у цілому по групі не було встановлено статистично значущого впливу толбутаміду на АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів ($p=0,71$).

Відсутність статистично значимих змін медіани агрегації тромбоцитів була обумовлена різною амплітудою та вектором змін АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів за умов використання інгібітору ПКА: у $56,3 \pm 12,4\%$ випадків зафіксовано зниження АДФ - індукованої агрегації тромбоцитів при використанні інгібітору ПКА. Максимальна амплітуда зниження функціональної відповіді тромбоцитів становила 98%. Підвищення функціональної відповіді тромбоцитів на АДФ при використанні толбутаміду було зафіксовано у $18,7 \pm 9,8\%$ випадків, максимальна амплітуда зниження становила 68%. У $25,0 \pm 10,8\%$ випадків зафіксовано відсутність

змін АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів при використанні інгібітору ПКА. При цьому не було визначено зв'язку між ефектом толбутаміду на АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів та клініко-інструментальними характеристиками (вік, тяжкість кровотечі, стан гемостазу за Форрестом). Проте, встановлено, що негативна роль ПКА у АДФ-індукованій агрегації тромбоцитів статистично значимо підвищує ймовірність розвитку повторної кровотечі ($p=0,02$).

Враховуючи амплітуду змін функціональної відповіді тромбоцитів на індуктори агрегації при використанні інгібітору ПКА (що в деяких випадках дорівнювала 98%), а отже, і значну роль ПКА у реалізації функціональної відповіді тромбоцитів на індуктори агрегації у хворих з виразковими кровотечами, ми дослідили роль ПКА в динаміці лікування – за три доби від моменту госпіталізації. Медіана АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів за 3 доби від початку лікування становила $44,2 \pm 3,2\%$ (ДІ 19,6-100%). Незважаючи на відсутність статистично значимих відмін, у групі пацієнтів з кровотечами у цілому, визначалася певна тенденція до зниження функціональної відповіді тромбоцитів на АДФ при інгібуванні ПКА. Так, за умов попередньої інкубації тромбоцитів з толбутамідом, агрегацій на відповідь на АДФ нижчою і становила $21,9 \pm 2,3\%$ (ДІ 6,5-81,8%).

Різностямованості вектора змін функціональної відповіді тромбоцитів зафіксовано не було, максимальна амплітуда зниження АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів становила 36%. Отримані факти вказують, що вже на третю добу ПКА починає відігравати роль виключно позитивного регулятора внутрішньоклітинної сигнальної системи тромбоцитів, що, в свою чергу, позитивно впливає на функціональну відповідь тромбоцитів, повернення до меж ЕС50.

Як відомо, протеїнкіназа А є тетрамерним голоензимом, який складається з регуляторної (РКА α) та двох каталітичних субодиниць (РКА β). Широко визнано, що циклічні нуклеотиди (цАМФ і цГМФ) і пов'язані з ними кінази (ПКА і ПКГ) є ключовими факторами інгібування тромбоцитів [11]. Зростання рівню цАМФ і зв'язування цАМФ з РКА α викликає дисоціацію кіназного комплексу та вивільнення активних каталітичних субодиниць. Такий механізм залучений у механізми реалізації цитопротекторних та антитромботичних ефектів простацикліну та аденозину. Проте, окрім класичної цАМФ-залежної регуляції ПКА, нещодавно були встановлені й цАМФ-незалежні механізми активації цього трансдуктору [1]. Наприклад, окремі фрагменти каталітичних субодиниць ПКА можуть зв'язуватися з ІкВ, що входить до складу комплексу NF κ B-ІкВ. Прозапальна стимуляція клітин веде до дисоціації NF κ B від ІкВ, що викликає деградацію та вивільнення ІкВ та цАМФ-незалежної активації ПКА [11]. Цікаво, що NF κ B комплекс відіграє значну роль в диференціюванні мегакаріоцитів та біогенезі тромбоцитів, і також експресується у тромбоцитах, що визначає можливість впливу запального процесу на якість тромбоцитів, що утворюються у червоному кістковому мозку [1, 12]. Крім того, показано, що стимуляція тромбоцитів тромбіном і колагеном активує інші сигнальні шляхи. Це призводить до цАМФ-незалежної активації ПКА, що з одного боку лімітує дію стимуляторів адгезії та агрегації тромбоцитів, а з іншого – відбиває мультифакторіальну роль ПКА у роботі тромбоцитів. Дійсно, відомо, що ПКА є важливим регулятором енергозабезпечення та модератором метаболічних процесів у тромбоциті [10]. Не менш важливо й те, що ПКА вважається одним з сенсорів редокс-статусу та сигналювання у клітинах, включаючи й тромбоцити. Усі ці деталі важливо враховувати в інтерпретації отриманих у роботі даних.

Початково, враховуючи механізм дії АДФ (через P2Y1 і P2Y12 рецептори з інгібуванням активності аденілатциклази і зниженням рівню цАМФ), а також роль цАМФ-ПКА залежних механізмів у пригніченні тромбогенезу [6], ми очікували на зростання агрегації при попередній інкубації тромбоцитів з толбутамідом. Проте, по факту як в контролі, так і за умов виразкової кровотечі, інгібітор ПКА призводив до значущого пригнічення агрегації тромбоцитів, індукованої АДФ. Одним з варіантів трактовки отриманих результатів може бути інгібування фосфоінозитол-3-кінази та ПКВ- сигнального шляху при пригніченні активності ПКА. Крім того, зрозуміло, що процес активації тромбоцитів є енергозалежним, а отже пригнічення ключового модератору енергетики тромбоцитів – ПКА толбутамідом, могло призводити до обмеження енергопродукції [10]. Це в свою чергу може бути фактором, який лімітує реалізацію дегрануляції тромбоцитів та вивільнення вторинних стимуляторів агрегації та дефекти тромбоутворення у хворих з гострими кровотечами з виразок гастродуоденальної зони.

Висновок

Розвиток виразкових кровотеч асоційований зі зниженням АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів та різностямованими ефектами інгібітору ПКА. Зниження та альтернативний ефект ПКА на індуковану агрегацію тромбоцитів були асоційовані з розвитком повторної кровотечі. За 3

доби від початку лікування відзначено відновлення реакції тромбоцитів на АДФ, що супроводжувалося зростанням модулюючих ефектів ПКА.

Список літератури

1. Barinov E.F. Mehanizmy trombogenezu / E. F. Barinov, O. N. Sulaeva // Kardiologiya. – 2012. – Т. 52. – No 2. – S. 45-56.
2. Barinov E.F. Rol serotoninu v fiziologii i patologii zheludочно-kishechnogo trakta / E. F. Barinov, O. N. Sulaeva // Ros. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol. – 2012. – No 2. – S. 4-13.
3. Sulayeva O. M. Dinamika funktsionalnogo stanu neytrofiliv u patsientiv z virazkovimi krovotechami / O.M. Sulayeva // Tavr. med.-biol. Vestnik. – 2011. – No 14, Ch. 2. – S. 56-60.
4. Sylaeva O. H. Zavisimost mezhtkanevyih odnosheniy v gastroduodenalnoy zone ot reaktivnosti organizma u patsientov s yavzvennyimi krovotecheniyami / O.N. Sulaeva // VI. Probl. Biol. Med. – 2011. – No 3 (2). – S. 177-180.
5. Barinov E. Platelet aggregation measurement for assessment of hemostasis failure mechanisms in patients with gastroduodenal ulcer bleeding / E. Barinov, O. Sulaeva, Y. Lyakch // Clin. Exp. Gastroenterol. – 2013. – Т. 6. – С. 139-148.
6. Barinov E. F. Purine Receptors and Associated Signaling Systems in Regulation of Platelet Function / E. F. Barinov, O. N. Sulaeva, N. N. Kanana // Kardiologiya. – 2014. – Т. 54. – No 2. – С. 56-62.
7. Fuentes E. Inhibition of platelet activation and thrombus formation by adenosine and inosine: studies on their relative contribution and molecular modeling / E. Fuentes, J. Pereira, D. Mezzano // PLoS One. – 2014. – Т. 9(11). – С. e112741.
8. Ma L. Endothelial nitric oxide synthase modulates gastric ulcer healing in rats / L. Ma, J. L. Wallace // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. - 2000. – Т. 279. – No 2. – С. G341-G346.
9. Petrie A. Medical Statistics at a Glance / A. Petrie, C. Sabin // 2nd ed. Malden, MA: Blackwell Publishing; 2005.
10. Randriamboavonjy V. AMPK α 2 subunit is involved in platelet signaling, clot retraction, and thrombus stability / V. Randriamboavonjy, J. Isaak, T. Fr?mel // Blood. – 2010. – Vol. 116(12). – P. 2134-2140.
11. Smolenski A. Novel roles of cAMP/cGMP-dependent signaling in platelets / A. Smolenski // J. Thromb. Haemost. – 2012. – Vol. 2. – P. 167-176.
12. Sulaeva O. Inflammatory reaction assessment in prediction of the risk of rebleeding among patients with gastroduodenal ulcers / O. Sulaeva, P. Kondratenko, V. Deliy // J. Health Sci. – 2014. – Т. 4. – No 10. – P. 163-178.
13. Sulaeva O. Vagus Nerve Versus Helicobacter pylori: New View on Old Secrets of Gastroduodenal Pathology / O. Sulaeva // Ann. Rev. Res. Biol. – 2014. – Т. 4. – No 22. – P. 3392-3408.
14. Wallace J. L. New insights into prostaglandins and mucosal defence / J. L. Wallace, A. W. Tigley // Aliment. Pharmacol. Therap. – 1995. – Т. 9. – No 3. – С. 227-235.

Реферати

РОЛЬ ПРОТЕИНКИНАЗЫ А В НАРУШЕНИИ АГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С КРОВОТЕЧЕНИЯМИ ИЗ ЯЗВ ГАСТРОУДОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ

Делий В. Ю.

С целью изучения сигнальных механизмов нарушения функциональной активности тромбоцитов и оценки их влияния на характеристики гемостаза при острых кровотечениях из язв гастроудоденальной зоны, был проведен анализ модулирующего слияния ингибитора протеинкиназы А (толбутамида) на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов. В исследование были включены 40 пациентов мужского пола возрастом $52 \pm 1,7$, у 9 из них зарегистрированы повторные кровотечения. Контрольную группу составили 8 волонтеров аналогичного возраста и пола. Влияние толбутамида на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов оценивали на момент госпитализации и через 3 суток после начала лечения. Использование толбутамида в контрольной группе снижало агрегацию тромбоцитов, индуцированную АДФ, в то время как у больных с кровотечениями ГДЗ результаты анализа не позволили установить статистически значимого влияния ($p = 0,71$ для АДФ). Это было связано с разнообразием изменений вектора и амплитуды. Установлено, что отрицательная роль ПКА в функциональной активности тромбоцитов ассоциирована с повторным кровотечением. На третьи сутки ПКА приобретает роль положительного регулятора внутриклеточной сигнальной системы тромбоцитов.

Ключевые слова: тромбоциты, язвенное кровотечение, протеинкиназа А.

THE ROLE OF A -PROTEIN KINASE IN VIOLATION OF PLATELET AGGREGATION AMONG PATIENTS WITH GASTRODUODENAL ULCER BLEEDING

Deliy V. Yu.

Typical violations of platelets response to aggregation inductors and adhesive molecules are prolonged activation and reversible aggregation that greatly affect the outcome of disease. In our previous study it has been shown that bleeding recurrence is observed among patients with these violations even if platelets response reaches medium and high level. This fact clearly indicates that one of the reasons of unstable hemostasis and probable cause of bleeding recurrence among these patients are violations that occur in platelets intracellular signaling system. It is known that protein kinase A is a regulator of energy balance of platelets and plays a significant role in the implementation of their response. In this research we have tried to investigate whether platelet's protein kinase A dysfunction takes place among patients with gastroduodenal bleeding, and if so, whether this dysfunction influences on platelet response to aggregation inductors and adhesive molecules, and whether protein kinase A dysfunction affects endoscopy characteristics of hemostasis. For this, we have examined platelet aggregation induced by ADP with or without protein kinase A inhibitor. Measurement of platelet aggregation was carried out by spectrophotometry. Inductors were used in EC50, namely ADP 50 μ M/l. In order to assess the protein kinase A state its inhibitor, tolbutamide, was used in concentration 200 μ M/l.

Key words: platelets, ulcer bleeding, protein kinase A.

Стаття надійшла 30.05.2015 р.

Рецензент Катеринчук І.П.