

of physiological solution and given with a drinking ration of animals for 6 weeks. The adequacy of the model was confirmed by the level of serum TSH, T3 and T4 in rats.

After completion of the formation of experimental models from 42 days, a morphometric (macroscopic) evaluation of the joint condition was performed, variations in the threshold of pain sensitivity in the test of the epidermis stimulation of the tail and changes in the spontaneous behavioural activity of the animals were studied in the "open field" test, an assessment of biochemical parameters. Statistical data processing was performed using the Statistica 6.1 software package (StatSoftInc., Serial number AGAR909E415822FA) and included calculations of arithmetic mean values (M) and their errors ($\pm m$). The probability of the difference between the arithmetic mean (p) values of the indices was made using non-parametric – U-criterion Mann-Whitney. The determination of the probability of intragroup and intergroup differences was performed using the parametric t-criterion of the Student and the method of single-factor dispersion analysis (ANOVA). Differences were considered statistically significant at $p \leq 0.05$. Before the application of parametric criteria, a hypothesis was tested on a normal law of distribution of random variables.

Based on obtained results, experimental osteoarthritis and hypothyroidism have led to an increase in the morphometric size of the affected joints, an increase in the threshold of pain sensitivity, inhibition of motor, research and vegetative activity of rats and changes in biochemical parameters of blood serum against inflammation background and degenerative-dystrophic process. Appointment of chondroitin sulfate contributes positively to the pathological changes due to the comorbid state, characterized by the restoration of the morphometric dimensions of the affected joints, the parameters of motor, research and vegetative activity of rats and biochemical parameters and restoration of the threshold of pain sensitivity. The obtained results substantiate the expediency of the appointment of chondroitin sulfate in osteoarthritis against the background of hypothyroidism and reflect the role of the drug in the treatment of pathological conditions.

Key words: osteoarthritis, hypothyroidism, morphometry, open field, pain threshold, biochemical changes.

Рецензент – проф. Бобирьова Л. Є.

Стаття надійшла 08.07.2019 року

DOI 10.29254/2077-4214-2019-3-152-165-171

УДК 615.273.55:547.459.5:616.151.511: 615.015.21: 612.084

Оклей Д. В., Штриголь С. Ю., Лар'яновська Ю. Б.

ВПЛИВ ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ НА ЕФЕКТ СТРЕПТОКИНАЗИ ЗА РЕГІОНАРНОГО ТРОМБОЛІЗИСУ НА МОДЕЛІ ВЕНОЗНОГО ТРОМБОЗУ Національний фармацевтичний університет (м. Харків)

okley@ukr.net

Вступ. Вибір методу лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) у системі нижньої порожнистої вени – складна задача сучасної флебології. Існуючі методи ґрунтуються на відновленні кровоплину по глибоких венах та збереженні клапанного апарату [1,2]. Згідно з рекомендаціями Американської колегії торакальних хірургів тромболітична терапія є методом альтернативного лікування гострого тромбозу в системі нижньої порожнистої вени [3]. Системний тромболізис при поширеному оклюзивному тромбозі глибоких вен малоефективний через недостатню площу контакту препарату з тромботичними масами в умовах порушеної регіонарної гемодинаміки. Дедалі частіше замість системного введення тромболітиків застосовують регіонарний тромболізис [4].

Незадовільні результати лікування хворих із ТГВ пов'язано з відсутністю загально визнаного підходу до корекції гемостазіологічних порушень. Тривають пошуки засобів, які протидіють розладам гемостазу. Одним із напрямків вдосконалення лікування ТГВ, на нашу думку, могли б стати препарати глюкозаміну, які мають численні, але недостатньо вивчені позитивні ефекти щодо системи гемостазу [5].

Мета дослідження – визначити вплив глюкозаміну гідрохлориду (Г г/х) на гемостазіологічні порушення і стан судинної стінки при регіонарному тромболізисі стрептокіназою у гострій фазі експериментального венозного тромбозу.

Об'єкт і методи дослідження. Дослідження виконано на базі ЦНДЛ НФаУ в стандартних умовах операційного блоку віварію. Керувалися правилами та вимогами біоетики, які регламентують роботу з експериментальними тваринами, а також стандартами American Heart Association's «Guidelines for the Use of Animal in Research» і Guide for the care and Use of Laboratory Animals (National Academy Press, Revised, 1996) [6].

Використано 32 рандомбредних щури-самці масою 320-350 г, які склали чотири групи (А, В, С і D) по 8 особин у кожній. Всі маніпуляції виконували на наркотизованих (тіопентал-натрій, 40 мг/кг внутрішньоочеревинно) тваринах. Групу А склали 8 псевдооперованих щурів, яким проводили розтин очеревини та виділення задньої порожнистої вени, але не моделювали тромбоз. Ця група була потрібна для нівелювання впливу наркозу та маніпуляцій на тромбоутворення. У групах В, С і D моделювали ТГВ шляхом накладання лігатури (синтетична нитка 4-0) на поліетиленовому провіднику з площею перерізу 1 кв. мм на ділянці задньої порожнистої вени довжиною 1-1,5 см нижче ниркових вен, що значно звужувало просвіт судини (рис. 1).

Після накладання лігатури провідник видаляли для запобігання зупинки кровообігу. При цьому швидко формувалася венозний тромб, місце утворення і прикріплення якого чітко проглядалось. Через 10 хв. лігатуру розв'язували, рану пошарово ушива-

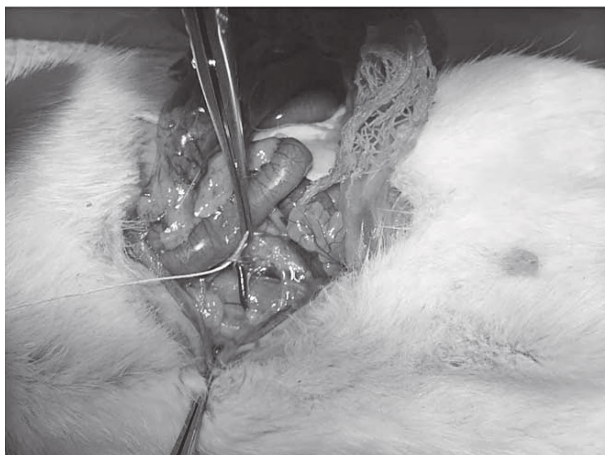


Рисунок 1 – Накладання лігатури на задню порожнисту вену щура.

ли. Тварини групи В (неліковані) формували групу контрольної патології (КП), щурам груп С, D через 20 хв. після видалення лігатури в хвостову вену вводили розчин стрептокінази (ТОВ «ФЗ «Біофарма», м. Біла Церква) в дозі 150 тис. МО на 1 кг маси щура, яка забезпечує тромболізис [7]. Група D включала 8 щурів, яким додатково вводили у шлунок через зонд водний розчин глюкозаміну гідрохлориду (Г г/х), субстанція виробництва «Sigma-Aldrich» (США) в дозі 50 мг/кг, яка чинить антиагрегантну та антикоагулянтну дію [8,9]. Г г/х вводили двічі: за 24 години до моделювання тромбозу та за 30 хв. до наркозу. Стрептокіназу використовували як широкоживаний фібринолітичний препарат, що розщеплює нитки фібрину. Г г/х застосовували як препарат з антитромботичними та ендотеліпротекторними властивостями [5,8,9].

Вживання тварин після моделювання тромбозу склало 100%.

Через 30 хв. щурів, які ще перебували у стані наркозу, декапітували та збирали кров. У плазмі крові фотооптичним методом за допомогою коагулометричного аналізатора HUMACLOT DUO визначали вміст фібриногену, активованій частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), протромбіновий час (ПЧ), тромбіновий час (ТЧ). Використовували тромбопластин із протромбіновим середнім 14,2 с та міжнародним індексом чутливості 1,2. Д-димер визначали імунотурбідиметричним методом за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора Erba XL 100 з використанням тест-системи Erba DDimer R.

Для світлооптичного гістологічного дослідження брали інтактні і тромбовані вени щурів. Після фіксації і стандартної підготовки матеріал фарбували гематоксиліном і еозином за Хартон і Гейденгайном [10,11]. Використовували мікроскоп Granum, мікропрепарати фотографували цифровою відеокамерою Granum ДСМ 310. Фотознімки обробляли на комп'ютері Pentium 2,4GHz за допомогою програми Tour View. (збільшення $\times 100$, $\times 200$ і $\times 400$). Визначали площу тромбу (S_1) і просвіту судини (S_2). Коефіцієнт тромболізісу розраховували як відношення сумарної площі фрагментів тромбу до площі просвіту (S_1/S_2) [7]. Зменшення коефіцієнта свідчить про посилення тромболізісу. Вимірювання проводили при збільшенні $\times 50$ по всій площі кожного зрізу судини.



Рисунок 2 – Тромбоз задньої порожнистої вени щура (стрілка) та її приток після стенозування просвіту судини до 1 кв. мм.

Результати обробляли статистично за допомогою програми «STATISTICA 8.0». Характер розподілу перевіряли за допомогою W-тесту Shapiro-Wilk. Для визначення статистичної значущості міжгрупових відмінностей за наявності нормального розподілу використовували критерій Стюдента, за відсутності – критерій Манна-Вітні. Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$. Кількісні дані наведено у вигляді середнього та його стандартної помилки ($M \pm m$) [12].

Результати дослідження та їх обговорення. Стенозування задньої порожнистої вени спричинило швидкий (протягом кількох хвилин) розвиток виразного тромбозу цієї судини та її приток, який було добре помітно макроскопічно (**рис. 2**).

Гістоструктура задньої порожнистої вени у псевдооперованих щурів відповідала описаній у літературі [13]. Стінка вени тонка. В ній розрізняються три оболонки: внутрішня (tunica intima), середня (tunica media) і зовнішня (tunica adventitia). У tunica intima чітко простежуються ядра клітин ендотелію, які мають витягнуту форму, внутрішня еластична мембрана визначається погано. Товщина середньої оболонки невелика. Гладеньком'язові клітини tunica media розташовані поперечно. Зовнішня оболонка репрезентована розпушеною пухкою неоформленою волокнистою тканиною, яка без чіткої межі переходить у перивазальну тканину. Стінка вени у добром тургорі, просвіт судини вільний (**рис. 3**).

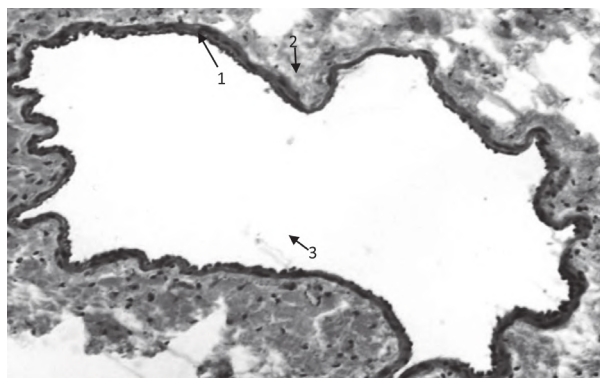


Рисунок 3 – Фрагмент задньої порожнистої вени псевдооперованого щура. Нормальний стан tunica intima (1), tunica media (2) та tunica adventitia (3). Гематоксилін-еозин. $\times 200$.

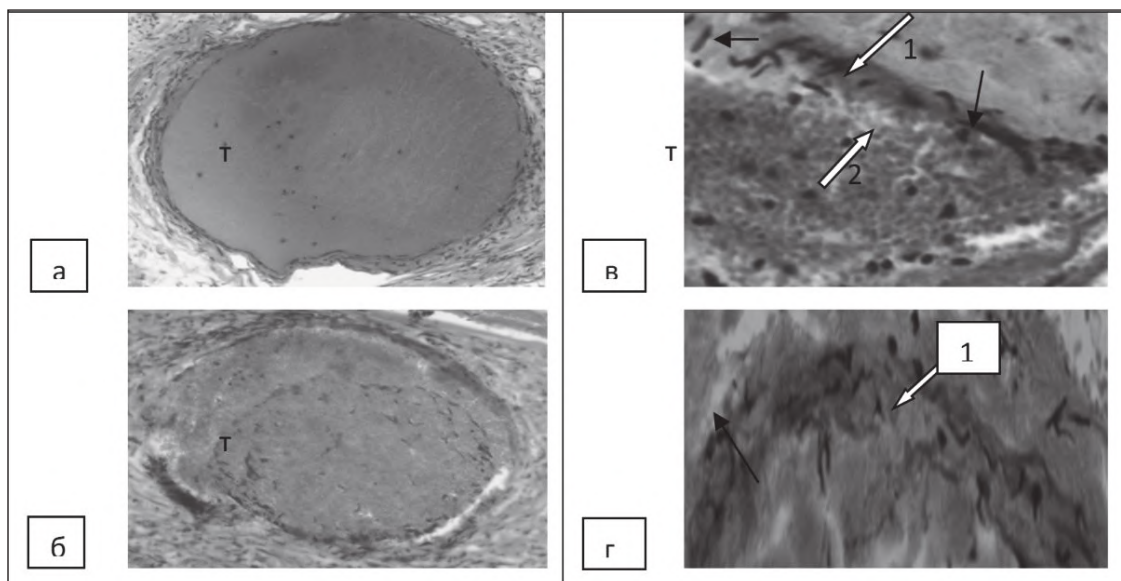


Рисунок 4 – Фрагмент задньої порожнистої вени щура групи контрольної патології у зоні формування тромбу. Червоний тромб (т) закупорює просвіт судини (а-б, $\times 100$); в-г – шари у стінці вени (1) не розрізняються, ядра ендотеліальних клітин tunica intima (2) набрякли, субендотеліальний шар розпушено, поздовжня орієнтація ядер гладеньком’язових клітин (чорна стрілка) порушена ($\times 400$). Гематоксилін-еозин.

За результатами мікроскопічного дослідження у щурів групи КП через 30 хв. після звуження задньої порожнистої вени у цій судині виникає обтураційний або субобтураційний червоний (еритроцитарний) тромб, який на дрібних ділянках пухко зростається зі стінкою судини (рис. 4).

Судинна стінка розтягнута, в окремих ділянках структурно змінена. У зоні формування тромбу просвіт задньої порожнистої вени повністю заповнено червоним тромбом. Тромботичні маси утворені еритроцитами з незначною кількістю інших формених елементів, на периферії та у центральній частині тромбу видно вузькі смужки фібрину, ознак лізису тромботичних мас не спостерігали. Стінка вени розтягнута, її шари розрізняються нечітко. На окремих дрібних ділянках простежено пухке зрощення тромбу зі стінкою вени, порушення цілісності судинної стінки. Ядра ендотеліальних клітин tunica intima набрякли, субендотеліальний шар розпушено, у tunica media ядра гладеньком’язових клітин мали дещо звивисту форму, їх поздовжня орієнтація місцями порушена (рис. 4).

За результатами морфометрії площа просвіту задньої порожнистої вени у зоні тромбозу дорівнювала 710014,87 кв. мкм, площа тромбу – 684039,6 кв. мкм. Коефіцієнт тромболізісу (S_1/S_2) складав 0,963 (табл. 1).

Стрептокіназа швидко руйнує тромб, дрібні фрагменти якого розташовані вільно вздовж судинної стінки, кровоплин у судині відновлюється. Після введення стрептокінази площа тромбу зменшувалась порівняно з такою в групі КП у 3 рази, а площа просвіту судини – в 1,5 разу (табл. 1). У центрі просвіту задньої порожнистої вени була наявна кров, еритроцити скупчені в помірні за розміром агрегати з незначною домішкою лейкоцитів, або у просвіті вени зберігалися поодинокі фрагменти тромбу, в яких фібрин візуалізувався у вигляді дрібних локусів (рис. 5а-б). Коефіцієнт тромболізісу у щурів цієї

Таблиця 1 – Морфометричні показники задньої порожнистої вени щурів із моделлю гострого тромбозу глибоких вен системи задньої порожнистої вени

Група щурів	Показник		
	Площа тромбу (S_1), кв. мкм	Площа просвіту судини (S_2), кв. мкм	Коефіцієнт тромболізісу (S_1/S_2)
(В) Контрольна патологія (тромбоз)	684039,6	710014,87	0,96
(С) Тромбоз + стрептокіназа	233044,75	477061,1	0,56
(D) Тромбоз + стрептокіназа + глюкозаміну гідрохлорид	223137,33	410164,97	0,54

групи становив 0,56 (табл. 1). Проте стан судинної стінки повністю не відновлювався, мав місце набряк ендотеліоцитів tunica intima та порушення орієнтації ядер гладеньком’язових клітин tunica media (рис. 5в).

Після введення Г г/х та стрептокінази на тлі моделювання гострого тромбозу площа тромбу зменшувалась проти показника групи КП у 3,1 разу, площа просвіту вени – в 1,7 разу (табл. 1). Спостерігали або виразне зменшення розміру тромбу, його фрагментацію при збереженні «типової» форми (рис. 6а), або розрізнені фрагменти колишнього тромбу та окремі еритроцити у просвіті задньої порожнистої вени (рис. 6б). У всіх випадках мали місце ознаки лізису фібрину. У судинній стінці ядра ендотеліальних клітин tunica intima та гладеньком’язових клітин tunica media візуально не змінені (рис. 6в). Коефіцієнт тромболізісу у щурів цієї групи становив 0,54 (табл. 1). Слід зазначити, що комбінація стрептокінази з Г г/х не посилює тромболітичну дію стрептокінази, але за цієї комбінації зберігається повноцінна структура стінки вени, що може бути пов’язано із захисною дією глюкозаміну на судинну стінку. Очевидно, ця властивість Г г/х, який виявляє власну антитромботичну дію [8,9], має позитивне прогностичне значення, оскільки може запобігати ендотеліальній дисфункції у посттромботичному періоді [14].

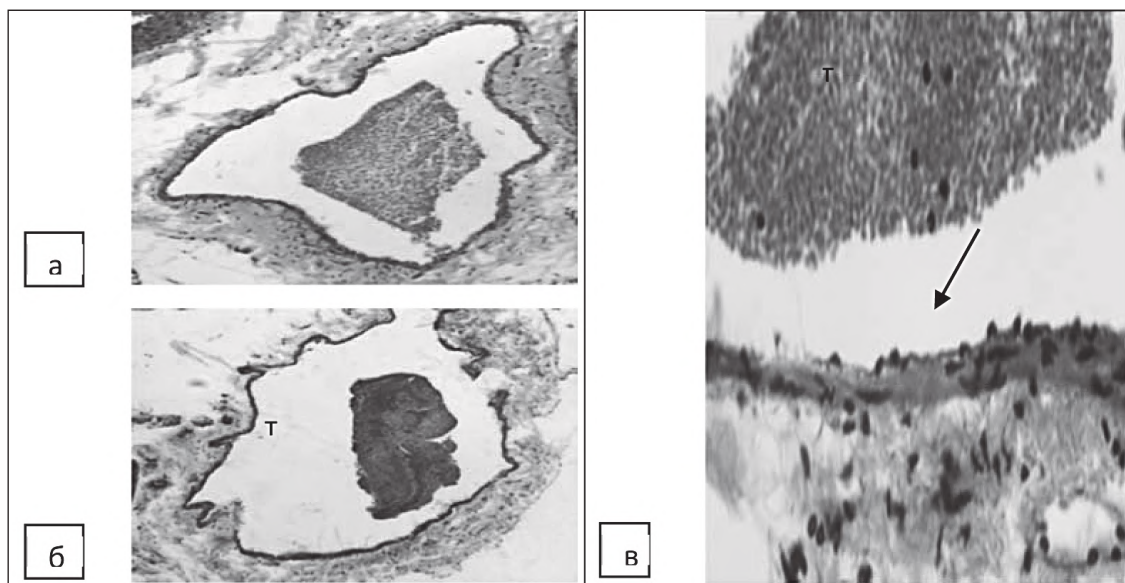


Рисунок 5 – Фрагмент задньої порожнистої вени щура у зоні формування тромбу після введення стрептокінази: а – агрегат еритроцитів у центрі просвіту судини; б – фрагмент тромбу (т) з дрібними локусами фібрину; в – дрібна ділянка судинної стінки з порушенням поздовжньої орієнтації ядер гладеньком'язових клітин tunica media. Гематоксилін-еозин. а-б – $\times 100$, в – $\times 400$.

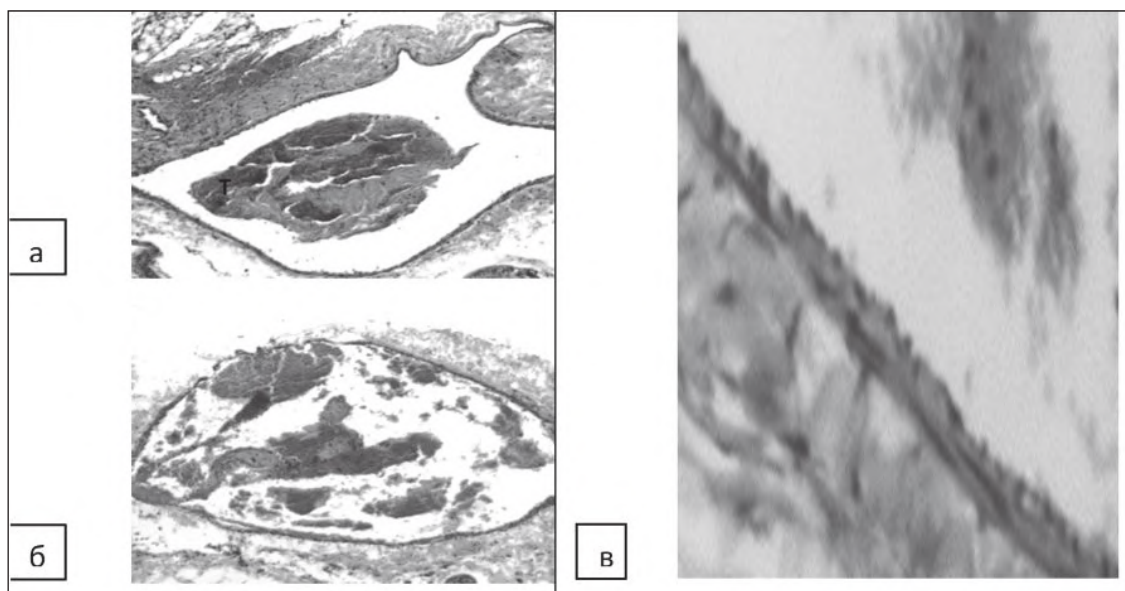


Рисунок 6 – Фрагмент задньої порожнистої вени щура у зоні формування тромбу після комбінованого введення стрептокінази та глюкозаміну гідрохлориду: а – виразно зменшений у розмірі фрагментований червоний тромб з ознаками лізису фібрину у просвіті судини; б – розрізнені еритроцитарні згортки різної величини, окремі еритроцити, невеликі локуси молодого фібрину, розташованого субінтимально; в – нормальний стан венозної стінки. Гематоксилін-еозин. а-б – $\times 100$, в – $\times 400$.

Викладені результати свідчать, що Г г/х сприятливо модулює тромболітичну дію стрептокінази, а саме запобігає набряку ендотеліоцитів та порушенню орієнтації ядер гладеньком'язових клітин венозної стінки, на який ізольоване застосування стрептокінази не впливає.

Вміст Д-димеру – продукту деградації фібрину – в плазмі крові щурів із моделлю тромбозу наведено в **табл. 2**.

У групі КП цей показник практично не зазнав змін. При лікуванні стрептокіназою вміст Д-димеру статистично значуще знизився в середньому на 38,3%, за комбінації стрептокінази та Г г/х – на 37,8%. Отже, у досліджуваному гострому періоді експериментального тромбозу зростання вмісту Д-димеру в крові щурів групи КП не є вирішальним діагностичним критерієм. Така ситуація може бути пов'язана з

тим, що руйнування тромбу у цих тварин через 30 хв. після моделювання тромбозу не встигає відбутися. Про останнє свідчать результати гістологічного дослідження тварин групи КП (**рис. 4**). Зниження вмісту Д-димеру в обох групах, тварини яких отримували фібринолітичну терапію, вказує на мещу виразність тромбозу, що, як викладено вище, знаходить гістологічне підтвердження (**рис. 5, 6**).

Показники стану коагуляційного гемостазу щурів з експериментальним тромбозом наведено в **табл. 3**. Вміст фібриногену в плазмі крові в усіх групах коливався в межах фізіологічних значень. У групі КП спостерігали слабку тенденцію до зниження ПЧ, ТЧ та АЧТЧ, що віддзеркалює характерний зсув системи коагуляційного гемостазу на тлі моделі тромбозу (**табл. 3**).

В обох групах лікованих тварин статистично значущих змін зазнав ТЧ, який характеризує кінцевий етап згортання крові (табл. 3). Цей показник у тварин, що отримували стрептокіназу, зменшився в середньому на 31,7%, на тлі її комбінації з Г г/х – на 29,8%. Такі результати, що свідчать про збільшення швидкості перетворення фібриногену на фібрин, очевидно, можуть бути однією з фаз складної реакції системи гемостазу у відповідь на потужну активацією фібринолізу. Проте вони не протирічать виразному тромболітичному ефекту в обох обговорюваних групах: його доводять викладені вище результати гістологічного дослідження (рис. 5, 6). Коливання інтенсивності гемокоагуляції після тромболітичної терапії в динаміці може спостерігатись у клінічних умовах [15].

Певне скорочення ПЧ, який відзеркалює зовнішній шлях згортання крові, що ініціює утворення згустку, може бути пов'язано з використанням у даному дослідженні механізмом моделювання тромбозу – накладанням лігатури на задню порожнисту вену, що, очевидно, пошкоджує судинну стінку. Показник АЧТЧ, який характеризує переважно внутрішній шлях згортання крові, не зазнавав достовірних змін, хоча й тенденційно зменшувався в усіх групах тварин з експериментальним тромбозом.

Резюмуючи комплекс отриманих результатів, слід відзначити, що на моделі гострого тромбозу глибоких вен системи задньої порожнистої вени в щурів, який викликано стенозуванням зазначеної судини, Г г/х у комбінації зі стрептокіназою не посилює фібринолітичну дію, але чинить сприятливий вплив на стан судинної стінки. Останнє виявляється зменшенням набряку ендотеліальних клітин та порушення орієнтації ядер гладеньком'язових клітин венозної стінки.

Результати експериментально обґрунтовують доцільність комбінації стрептокінази із Г г/х для підвищення якості тромболітичної дії при венозних тромбозах, зменшення морфологічних порушень судинної стінки.

Висновки

1. Стенозування задньої порожнистої вени кичиркових вен у щурів, що залишає просвіт судини

Таблиця 2 – Вплив стрептокінази та її комбінації з глюкозаміну гідрохлоридом на вміст Д-димеру в крові щурів з гострим венозним тромбозом

Група	Вміст Д-димеру, нг/мл
Псевдооперовані щури (n=6)	110,07±8,12
Контрольна патологія – тромбоз (n=6)	102,45±6,75**
Тромбоз + стрептокіназа (n=7)	67,87±3,25*** ###
(D) Тромбоз + стрептокіназа + глюкозаміну гідрохлорид (n=7)	68,84±1,75 25*** ###

Примітка. Статистично значущі відмінності з псевдооперованими тваринами:

** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; з показником групи контрольної патології: ### – $p < 0,001$;

n – кількість вимірювань.

Таблиця 3 – Вплив стрептокінази та її комбінації з глюкозаміну гідрохлоридом на показники коагулограми щурів з гострим тромбозом глибоких вен системи задньої порожнистої вени

Показник	Фібриноген, г/л	ПЧ, с	ТЧ, с	АЧТЧ, с
Псевдооперовані щури	2,16±0,32 (n=6)	23,81±1,89 (n=8)	89,72±6,53 (n=6)	34,38±5,70 (n=8)
Контрольна патологія – тромбоз	2,43±0,30 (n=5)	19,83±0,65 (n=6)	78,75±4,94 (n=6)	26,59±2,31 (n=7)
Тромбоз + стрептокіназа	2,11±0,34 (n=5)	19,26±1,69 (n=7)	61,24±5,68** #	25,46±3,38 (n=7)
Тромбоз + стрептокіназа + глюкозаміну гідрохлорид	3,01±0,33 (n=7)	17,03±0,73*** #	62,97±2,66*** ##	22,31±2,48 (n=7)

Примітка. Статистично значущі відмінності з псевдооперованими тваринами:

** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; з показником групи контрольної патології: # – $p < 0,05$;

– $p < 0,001$; n – кількість вимірювань.

близько 1 кв. мм, моделює добре відтворюваний виразний тромбоз задньої порожнистої вени та її приток.

2. В умовах модельного тромбозу задньої порожнистої вени стрептокіназа (150000 МО/кг внутрішньовенно) за регіонарного тромболізу чинить типову фібринолітичну дію, проте в гострій стадії тромбозу (через 30 хв.) вміст Д-димеру в плазмі крові нелікованих тварин не зазнає змін.

3. Стрептокіназа (150000 МО/кг внутрішньовенно) та її комбінація з глюкозаміну гідрохлоридом (50 мг/кг внутрішньовенно) чинять виразну антитромботичну дію, яка підтверджується гістологічно. Глюкозаміну гідрохлорид не посилює тромболітичну дію стрептокінази, але запобігає набряку ендотеліальних клітин та порушенню орієнтації ядер гладеньком'язових клітин венозної стінки.

Перспективи подальших досліджень. Результати виконаного дослідження експериментально обґрунтовують доцільність комбінації стрептокінази із глюкозаміном гідрохлоридом для підвищення якості тромболітичної дії при венозних тромбозах та обумовляють подальше вивчення цього питання.

Література

- Wendelboe AM, McCumber M, Hylek EM, Buller H, Weitz JI, Raskob G. Isth Steering Committee for World Thrombosis Day. Global public awareness of venous thromboembolism. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2015;13:365-71.
- Boiko VV, Prasol VO, Taraban IA, Anreieshev SA, Oklei DV, Boldizhar PO, et al. Efektyvnist suchasnykh metodiv khirurhichnoho likuvannia hostroho trombozu v systemi nyzhnoi porozhnystoi veny. *Klinichna khirurhiia*. 2016;11:67-70. [in Ukrainian].
- Comerota AJ. Catheter-directed thrombolysis for iliofemoral deep vein thrombosis: helpful or hurtful? *Expert Rev Hematol*. 2015;8(2):131-3.
- Lin M, Hsieh JC, Hanif M, McDaniel A, Chew DK. Evaluation of thrombolysis using tissue plasminogen activator in lower extremity deep venous thrombosis with concomitant femoral-popliteal venous segment involvement. *J. Vasc. Surg. Ven. Lymph. Disord*. 2017;5(5):613-20.
- Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, Naumov AV, Rudakov KV. Hemoreaktomnyy analiz antitromboticheskikh effektov glyukozamina sul'fata i nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov. *Sovremennaya revmatologiya*. 2019;13(1):129-34. [in Russian].
- Denisov SD, Morozkina TS. Trebovaniya k nauchnomu eksperimentu s ispol'zovaniem zhivotnykh. *Zdravoohranenie*. 2001;4:40-2. [in Russian].
- Vladimirskaia TE, Adzeriho IE, Shved IA, Zhavnerko GK, Sherstyuk GV, Veyalkina NN, et al. Tromboliticheskaya terapiya vnoznoho tromboza c primeneniem nanokonteynerov: eksperimental'noe issledovanie. *Flebologiya*. 2014;(3):25-30. [in Russian].

- Bondarev EV, Shtrygol' SYu. Sostoyanie svertvyvayushey sistemy krovi pod deystviem preparatov glyukozamina i acetilsalicilovoy kisloty v usloviyah lokal'noy holodovoy travmy. OՒTՄSTIK QAZAQSTAN MEMLEKETTIK FARMATSEVTIKA AKADEMIIA SYNՒNՒN HABARSHYSY. 2017;2(79):30-7. [in Russian].
- Bondariyev YeV, Shtryhol Slu, Zupanets IA, Otrishko IA. Ahrehatsiia trombotsytiv pid vplyvom preparativ hliukozaminu hidrokhlorydu ta atsetylsalylylovoi kisloty pry hostrii kholodovii travmi. Klinichna farmatsiia. 2017;1:50-6. [in Ukrainian].
- Merkulov GA. Kurs patologogistologicheskoy tehniki. L.: Medicina; 1969. 424 s. [in Russian].
- Volkova OV, Eleckiy YuK, Dubovaya TK. Gistologiya, citologiya i embriologiya: Atlas. Medicina; 1996. 544 s. [in Russian].
- Rebrova OYu. Statisticheskyy analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prikladnyh programm STATISTICA. M.: MediaSfera; 2006. 312 s. [in Russian].
- Yamshchikov NV, Kruglyakov PP, Koshev VI, Petrov ES, Rudenko EYu, Yamshchikova EN. Gistogenez i strukturnaya organizatsiya stenki polykh i legochnykh ven krysy. Morfologiya. 2004;5:30-3. [in Russian].
- Kalinin RE, Suchkov IA, Pshennikov AS, Novikov AN. Varianty eksperimentalnogo modelirovaniya venoznoy endotelialnoy disfunktsii: sovremennoye sostoyaniye problemy. Rossiyskiy mediko-biologicheskyy vestnik imeni akademika I.P. Pavlova. 2014;3:143-7. [in Russian].
- Gabinskiy YaL, Kalinina SG. Vliyaniye razlichnykh rezhimov tromboliticheskoy terapii streptokinazoy pri ostrom infarkte miokarda na pokazateli koagulyatsionnogo gemostaza i fibrinoliza. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2006;5(6):61-9. [in Russian].

ВПЛИВ ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ НА ЕФЕКТ СТРЕПТОКИНАЗИ ЗА РЕГІОНАРНОГО ТРОМБОЛІЗИСУ НА МОДЕЛІ ВЕНОЗНОГО ТРОМБОЗУ

Оклей Д. В., Штрыголь С. Ю., Лар'яновська Ю. Б.

Резюме. Стенозування до 1 кв. мм задньої порожнистої вени нижче впадіння ниркових вен спричиняє у щурів виразний тромбоз цієї судини і її приток. В умовах регіонарного тромболізму стрептокіназа (150000 МО/кг у хвостову вену) чинить виразну фібринолітичну дію, яка підтверджується гістологічно. Проте на тлі застосування стрептокінази спостерігається набряк ендотеліоцитів та порушення орієнтації ядер гладеньком'язових клітин венозної стінки, що є предиктором ендотеліальної дисфункції. Вміст Д-димеру в плазмі крові нелікованих тварин в гострій стадії тромбозу (через 30 хв.) не зазнає змін, стрептокіназа статистично значуще зменшує його на 38,3%. Глюкозаміну гідрохлорид (50 мг/кг внутрішньошлунково) не посилює тромболітичний ефект стрептокінази, але запобігає набряку ендотелію та дезорієнтації ядер міоцитів венозної стінки. Результати експериментально обґрунтовують доцільність комбінації стрептокінази із глюкозаміну гідрохлоридом для підвищення якості тромболітичної дії при венозних тромбозах.

Ключові слова: глюкозаміну гідрохлорид, стрептокіназа, регіонарний тромболізіс, гострий венозний тромбоз, експеримент.

ВЛИЯНИЕ ГЛЮКОЗАМИНА ГИДРОХЛОРИДА НА ЭФФЕКТ СТРЕПТОКИНАЗЫ ПРИ РЕГИОНАРНОМ ТРОМБОЛИЗИСЕ НА МОДЕЛИ ВЕНОЗНОГО ТРОМБОЗА

Оклей Д. В., Штрыголь С. Ю., Ларьяновская Ю. Б.

Резюме. Стенозирование до 1 кв. мм задней полый вены ниже впадения почечных вен вызывает у крыс выраженный тромбоз этого сосуда и его притоков. В условиях регионарного тромболизиса стрептокиназа (150000 МЕ/кг в хвостовую вену) оказывает выраженное фибринолитическое действие, подтвержденное гистологически. Однако на фоне применения стрептокиназы наблюдается отек эндотелиоцитов и нарушение ориентации ядер гладкомышечных клеток венозной стенки, что является предиктором эндотелиальной дисфункции. Содержание Д-димера в плазме крови нелеченных животных в острой стадии тромбоза (через 30 мин.) не претерпевает изменений, стрептокиназа статистически значимо уменьшает его на 38,3%. Глюкозамин гидрохлорид (50 мг/кг внутривенно) не усиливает тромболитический эффект стрептокиназы, но предотвращает отек эндотелия и дезориентацию ядер миоцитов венозной стенки. Результаты экспериментально обосновывают целесообразность комбинации стрептокиназы с глюкозамин гидрохлоридом для повышения качества тромболитического действия при венозных тромбозах.

Ключевые слова: глюкозамин гидрохлорид, стрептокиназа, регионарный тромболізіс, острый венозный тромбоз, эксперимент.

INFLUENCE OF GLUCOSAMINE HYDROCHLORIDE ON THE EFFECT OF STREPTOKINASE IN REGIONAL THROMBOLYSIS ON VENOUS THROMBOSIS MODEL

Oklei D. V., Shtrygol' S. Yu., Larianovska Yu. B.

Abstract. The aim of this study was to determine the effect of glucosamine hydrochloride on hemostasiological disorders and the state of the vascular wall during regional thrombolysis with streptokinase in the acute phase of experimental venous thrombosis.

Stenosis up to 1 sq. mm posterior vena cava below the confluence of the renal veins in rats causes expressive thrombosis of this vessel and its tributaries. Under the conditions of regional thrombolysis, streptokinase (150,000 IU/kg into the tail vein) has a pronounced fibrinolytic effect, which is histologically confirmed. It quickly destroys a blood clot, small fragments of which are located freely along the vascular wall, blood flow in the vessels is restored. After the administration of streptokinase, the thrombus area decreased by 3 times compared with that in the control group, and the vessel lumen area by 1.5 times. However, against the background of streptokinase use, edema of endothelial cells and disordered orientation of the nuclei of smooth muscle cells of the venous wall were observed, which is a predictor of endothelial dysfunction.

Glucosamine hydrochloride (50 mg/kg intragastrically) does not enhance the thrombolytic effect of streptokinase, but prevents endothelial edema and disorientation of the venous wall myocyte nuclei, which may be associated with the protective effect of glucosamine on the vascular wall.

The content of D-dimer in the blood plasma of untreated animals in the acute stage of thrombosis (after 30 minutes) does not undergo changes, streptokinase statistically significantly reduces it by 38.3%. Therefore, in the

studied acute period of experimental thrombosis, an increase in the content of D-dimer in the blood of untreated rats is not a decisive diagnostic criterion. This situation may be due to the fact that the destruction of a blood clot in these animals after 30 minutes after modeling, thrombosis does not have time to occur. A decrease in the content of D-dimer in both groups of rats that received fibrinolytic therapy indicates a lesser degree of thrombosis, which is confirmed histologically.

The results experimentally substantiate the feasibility of a combination of streptokinase with glucosamine hydrochloride to improve the quality of thrombolytic action in venous thrombosis.

Key words: glucosamine hydrochloride, streptokinase, regional thrombolysis, acute venous thrombosis, experiment.

*Рецензент – проф. Білаш С. М.
Стаття надійшла 27.08.2019 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2019-3-152-171-177

УДК 616.735-005:617.735-0.02:616.379-008.64

²Панченко Ю. О., ¹Могилевський С. Ю.

ЧАСТОТА ТА ЗНАЧЕННЯ ДІАБЕТИЧНОГО МАКУЛЯРНОГО НАБРЯКУ У СТРУКТУРІ РЕЦИДИВІВ ПРИ ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ ДІАБЕТИЧНОЇ МАКУЛОПАТІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

¹Національна медична академія післядипломної освіти

імені П. Л. Шупика МОЗ України (м. Київ)

²Київська міська клінічна офтальмологічна лікарня «Центр мікрохірургії ока» (м. Київ)

sergey.mogilevskyy@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Стаття є фрагментом НДР кафедри офтальмології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика «Клінічне та експериментальне обґрунтування діагностики, лікування та профілактики рефракційних, дистрофічних, травматичних і запальних захворювань органа зору» (№ державної реєстрації 0116U002821, 2016-2020 рр.).

Вступ. Одним з найбільш частих ускладнень цукрового діабету 2 типу (ЦД2) є розвиток діабетичної ретинопатії (ДР) і макулопатії (ДМП) [1-3]. Так, через 10-15 років при ЦД2 з'являються ознаки ДР, а понад 30 років – 90% хворих мають цю патологію [4]. Втрата зору у таких хворих відбувається внаслідок розвитку діабетичного макулярного набряку (ДМН), частота якого при непроліферативній ДР (НПДР) складає до 38%, при препроліферативній – до 63%, а при проліферативній ДР (ПДР) – понад 70% [5]. Діагностику ДМП проводять за наявності мікроаневризми, інтратретинальних мікросудинних аномалій (ІРМА), твердих ексудатів, ішемії і заднього відшарування скловидного тіла в макулі, а також – ДМН [1-3]. Відшарування скловидного тіла утворює тангенціальні макулярні тракції, що може пояснювати стійкість ДМН до лазеркоагуляції і інтравітреальних ін'єкцій кортикостероїдів і анти-VEGF препаратів [3,5]. Вітреомакулярний тракційний синдром може супроводжуватись ДМН, при цьому подовження тракції є причиною вітреомакулярної сепарації та кістоїдних змін [6].

Для лікування ДМП та клінічно значущого ДМН застосовують хірургічні методи лікування – вітректомію з ендолазеркоагуляцією сітчастої оболонки, за необхідності – з пілінгом внутрішньої пограничної мембрани сітківки (ВПМ) [3,7]. Пілінг ВПМ поліпшує ефект вітректомії без збільшення частоти інтраопераційних і післяопераційних ускладнень [8]. Вітректомія призводить до структурного поліпшення стану макули, але покращення зору не набагато краще, ніж при використанні лазера [9]. У дослідженні при порівнянні вітректомії pars plana з пілінгом ВПМ і без

нього у хворих з нетракційним ДМН гострота зору після операції вірогідно не відрізнялася [10]. Також і факоемультсіфікація катаракти (ФЕК), що була виконана разом з вітректомією pars plana, не підвищувала ризику зниження гостроти зору або інших ускладнень [11].

Мета роботи. Дослідити частоту та значення діабетичного макулярного набряку у структурі рецидивів при хірургічному лікуванні діабетичної макулопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу.

Об'єкт і методи дослідження. У дослідженні проаналізовано результати хірургічного лікування 313 хворих на ЦД2 (313 очей) з ДМП, яких було розподілено на три групи за ступенем ДР: 1-а група (n=40) – з початковою НПДР; 2-а група (n=92) – з помірною або тяжкою НПДР та 3-я група (n=181) – з ПДР.

Всі дослідження проведені з дотриманням основних біоетичних норм та вимог Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977 р.), відповідного положення ВОЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.) та Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Всі хворі, що приймали участь у дослідженні підписували інформовану згоду.

Хворим було проведено загальноприйнятні офтальмологічні дослідження, що включали візометрію, статичну периметрію Humphrey, рефрактометрію, тонометрію, біомікроскопію, гоніоскопію, офтальмоскопію за допомогою асферичної лінзи Volk Super/Field (NC USA) і контактної трьохдзеркальної лінзи Гольдмана. Хворим виконували спектрально-домінену оптичну когерентну томографію (ОСТ) на приладі Optopoltechnology, SOCT, Copernicus REVO (протокол Retina3D, RetinaRaster) і ОСТ в режимі «Ангіо» (протокол RetinaAngio, wide 6x6 mm). Також проводили дослідження очного дна на фундус-камері з його фотографуванням в 7 стандартних полях відповідно до модифікованої шкали балів ETDRS системи клінічних ознак AirlieHouse. Рівень тяжкості ДР, ДМП і ДМН встановлювали відповідно до Міжнарод-