19. Трезубов В.Н. Ортопедическая стоматология / В.Н. Трезубов, М.З. Штейнгарт, Л.М. Мишнев // – Санкт- Петербург. Спец. лит.– 2001. – С. 270-310.
20. Терешина Т.П. Влияние остаточного мономера акриловых зубных протезов на функциональную активность слюнных желез (экспериментальное исследование) / Т. П. Терешина, Р. И. Бабий // Вестник стоматологии. – 2005. – № 4. – С. 47-51.
21. Чулак Л.Д. Розробка технології виготовлення та клінічне застосування біологічно інертних зубних протезів: Автореф. Дис. д-ра мед. наук: 14.01.21. / Л.Д. Чулак // – К., - 1997. – 34 с.
22. Якименко Д.О. Особливості профілактики і лікування протезних стоматитів у хворих з метаболічним синдромом : автореф. Дис. на здобуття наук. Ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.22 «стоматологія» / Д.О. Якименко // - Одеса, - 2012.- 20 с.
23. Blasiak J. Perspectives on the use of melatonin to reduce cytotoxic and genotoxic effects of methacrylate-based dental materials / J. Blasiak, J. Kasznicki, J. Drzewoski [et al.] // Journal of Pineal Research. - 2011.- Vol. 51, №. 2. - P. 157–162.
24. Jung Y.J. Effect of collagenase and esterase on resin-dentin interface: a comparative study between a total-etch adhesive and a self-etch adhesive / Y.J. Jung, H.K. Hyun, Y.J. Kim [et al.] // American Journal of Dentistry – 2009. - Vol. 22, № 5. - P. 295–298.
25. Poplawski T. Genotoxicity of urethane dimethacrylate, a tooth restoration component / T. Poplawski, K. Loba, E. Pawlowska [et al.] // Toxicology in Vitro. – 2010. - Vol. 24, № 3. - P. 854–862.
26. Ship J.A. Xerostomia and the geriatic patent / J.A. Ship, S.R. Pillemer, B.J. Baum // J. Am. Geriatr. Soc.-2002.- Vol.50, №3.- P.535-543.
27. Schweikl H. Genetic and cellular toxicology of dental resin monomers / H. Schweikl, G. Spagnuolo, G. Schmalz // Journal of Dental Research. – 2006. - Vol. 85, № 10. - P. 870–877.
28. Vasudeva A. Monomer systems for dental composites and their future: a review / A. Vasudeva // Journal of the California Dental Association. – 2009, Vol. 37, № 6. - P. 389–398.

Реферати

ВЛИЯНИЕ МЕТАКРИЛАТА НА ФУНКЦИЮ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ

Сенчакович Ю.В., Ерошенко Г.А., Казакова К.С., Билаш С.М.

Увеличение средней продолжительности жизни людей, патология твердых тканей зубов, и, особенно тканей пародонта, приводит к прогрессирующей потере зубов, в связи с чем , увеличивается потребность в зубных протезах. Акриловые пластмассы, которые сейчас применяются как базисные материалы, нельзя считать индифферентными для тканей полости рта, в том числе для слизистой оболочки. Влияние метарилата на функцию слюнных желез является многофакторным. По данным литературы, это приводит в первую очередь к резкому снижению уровня секреции. Следствием чего является нарушение гомеостаза ротовой полости, снижение защитной функции слизистой оболочки полости рта и снижение качества жевательной функции.

Ключевые слова: метакрилат, зубные протезы, слюнные железы.

Стаття надійшла 14.01.2014 р.

EFFECT OF METHACRYLATE ON SALIVARY GLAND FUNCTION

Senchakovych J.V., Yeroshenko G.A., Kazakova K.S., Bilash S.M.

The increase in average life expectancy, the pathology of dental hard tissues, and especially of periodontal tissue, leading to progressive loss of teeth, and therefore increases the need for dentures. Acrylic plastic that is now used as a base material, can not be indifferent to oral tissues, in particular for the mucosa. Effect of metharylate on function of the salivary glands is multifactorial. According to the literature data, it leads first to a acute decrease of secretion. Resulting in disturbances of homeostasis of the oral cavity, reducing the protective function of the oral mucosa and lower quality of masticatory function.

Key words: methacrylate, dentures, salivary glands.

УДК 573.311+616-021

В.І. Шепітько, Н.В. Борута, Г.А. Єрошенко
ВДНЗ України "Українська медична стоматологічна академія", м. Полтава

ЛІЗОСОМНІ ХВОРОБИ

Вроджені метаболічні порушення проявляються фізіологічними дисфункціями і(або) дефектами інтелекту. Окремі спадкові порушення трапляються досить рідко, загалом вони мають значний вплив на інтелектуальний і психічний розвиток дитини. Високий рівень ознайомленості лікарів з цією групою захворювань та рання діагностика деяких спадкових хвороб обміну речовин, може кардинально вплинути на перебіг хвороби та їх прогноз. Все це визначає науковий і клінічний інтерес до даної проблеми, особливо на сучасному етапі розвитку науки, коли з'явилися нові технології лікування багатьох відомих метаболічних захворювань.

Ключові слова: лізосома, гідролітичні ферменти, метаболічні хвороби.

До вивчення, особливу увагу привертають органели загального призначення - лізосоми, вони відіграють важливу роль у розвитку цілого ряду клітинних патологій. Було неодноразово показано, що у багатьох випадках велика кількість лізосом призводить до пошкодження, падіння життєздатності або, навпаки, може бути пов'язано з розвитком репараційних процесів на клітинному рівні [1, 18].

© Шепітько В.І., Борута Н.В., Єрошенко Г.А., 2014

Термін "лізосома", що означає літичні частинки, був введений в 1955 р. бельгійським цитологом Крістіаном де Дювом, лізосóма - одномембранна секреторна вакуоль, що виконує функцію внутрішньоклітинного розщеплення макромолекул, вони надзвичайно різноманітні за формою і розміром. Лізосоми містять більше 40 різних кислих гідролаз, зокрема протеази, нуклеази, ліпази, фосфоліпази, фосфатази, сульфатази, які краще всього працюють при кислих значеннях pH (pH5). [2] Оптимум pH для цих ферментів лежить у межах 4,5-5, саме така кислотність підтримується всередині лізосом. Умовно виділяють 4 основні види лізосом: - первинні та вторинні лізосоми, аутофагосоми і залишкові тільця [3, 18].

Лізосомні хвороби або лізосомні хвороби накопичення (ЛХН) - це важкі спадкові захворювання, які виникають внаслідок зниження специфічних ферментів лізосом, вони відіграли вирішальну роль у розкритті механізму сортування лізосомних гідролаз [4, 21]. Ці хвороби обумовлені генетичними порушеннями, в результаті яких одна або кілька лізосомних гідролаз виявляються дефектними. Ферменти беруть участь у певному етапі обміну компонентів білків, вуглеводів та ліпідів. У результаті недостатності ферментів (активність лізосомних ферментів не перевищує 10-20% від норми) спостерігається накопичення субстрату (хвороби накопичення – тизауринози), нерозщеплений субстрат такої гідролази накопичується в лізосомах, що й обумовлює патологію [5, 18]. При цьому, порушується функція клітин різних тканин організму, і, як результат, появляються клінічні симптоми тяжкого прогресуючого захворювання з ураженням багатьох органів та систем. Зазвичай такі хвороби викликаються мутацією в структурному гені, що кодує окрему гідролазу. Більшість генів при ЛХН уже ідентифіковані і відома їх локалізація [6, 19, 28].

Помітити патологію, при лізосомних хворобах, можна на основі клініки: для хворих характерна зовнішність з грубими рисами обличчя, наявні різні неврологічні порушення, скелетні аномалії, патологія зору та слуху, різні ступені розумової відсталості. Захворювання може супроводжуватися від періоду новонародженості до зрілого віку. Вирізняють ранні та пізні форми захворювання [7, 21].

Досить чітко виражений клінічний поліморфізм лізосомних хвороб накопичення. Однак, незважаючи на це, існують характерні ознаки для всих захворювань цього класу, а саме: - полісистемність, тобто залучення в патологічний процес багатьох органів і тканин; - виникнення і прогресування захворювання після деякого періоду нормального розвитку. У більшості, ці хвороби призводять до ранньої інвалідизації та передчасної смерті. Лише деякі форми хвороб характеризуються близькою до норми тривалістю життя. Тип успадкування аутосомно-рецесивний (АР), рідше рецесивний, зчеплений з Х- хромосомою [8, 18, 39].

Відомо більше 40 лізосомних хвороб, частота патологій 1:5000. Щорічно в США народжується близько 200000 дітей з ЛХ. В Україні ферментативні дослідження ЛХ проводяться з 1995 р. і на сьогодні нараховують визначення активності 18 лізосомних ферментів, що дозволяє верифікувати 25 захворювань [9].

Класифікація лізосомних хвороб:

- мукополісахаридози (синдроми: Гурлера, Шейє, Хантера, Сан-Філіппо, Морото-Ламі, Слав);
- сфінголіпідози (синдроми: Тея-Сакса, Німана-Піка, Крабе, Фарбера, Шіндлера, GM 1, GM 2, метахроматична лейкодистрофія);
- муколіпідози (глікопротеїнози хвороба Вольмана, цероїдний ліпофусциноз (ідіопатія Куфса), муколіпідози 1-3 типів);
- гліколіпідози (синдром Гоше, Фабрі).

Мукополісахаридози – хвороби накопичення, в результаті нестачі лізосомальних ферментів змінюється катаболізм глікозаміногліканів та настає їх накопичення в лізосомах, що викликає грубу клітинну патологію та характерну клінічну картину. Захворювання успадковується за АР типом, за винятком синдрому Гантера (рецесивний, зчеплений з Х-хромосомою). За наявним ферментативним дефектом вирізняють 14 типів та підтипів мукополісахаридозів. Зазвичай захворювання проявляються у віці 1-6 місяців [10]. Виникає і поступово розвивається розумова відсталість, фізична неповноцінність, які часто призводять до смерті. Основні симптоми захворювання: затримка психічного розвитку, неврологічні порушення, підвищеність сухожилкових рефлексів, судоми, атаксія, дефекти зору (помутніння рогівки, катаракта та ін.), порушення слуху, кісткові деформації, вади серця, гепатоспленомегалія. Клінічна картина захворювань досить різноманітна і включає ураження сполучної тканини, які в одних випадках більш виражені в скелеті чи його частинах, в інших – в ураженні серця чи рогової оболонки очей. Біохімічним маркером хвороб накопичення є гіперсекреція і/чи внутрішньоклітинне накопичення глікозаміногліканів [11, 21,35].

Для синдрому Гурлера характерне раннє помутніння рогової оболонки, карликовість, гіпертрихоз, скіфоцефалія, макроцефалія, розумова відсталість, грубі риси обличчя, втрата слуху, гепатоспленомегалія, кіли (грижі), викривлення колінних суглобів, брахідактилія, кігтеподібна кисть, розширення діафізів [12].

Для синдрому Хантера характерні карликовість, розумова відсталість, гепатоспленомегалія, кардіопатія, відсутність помутніння рогівки, атиповий пігментний ретиніт, набряк диска зорового нерва, збільшене турецьке сідла, дзьобоподібні тіла поперекових хребців [13,15].

Для синдрому Санфіліппо (А, В, С) характерна помірна карликовість, гіпертрихоз, середньої важкості ураження скелета, ущільнення кісток склепіння черепа, помірне огрубіння рис обличчя, відсутність помутніння рогівки, зниження слуху, незначна гепатомегалія, двоопуклі тіла поперекових хребців, розумова відсталість [18].

Проявами синдрому Моркіо є карликовість, ущільнення кісток склепіння черепа, помутніння рогівки, втрата слуху, помірна гепатомегалія, гіпоплазія зубовидного відростка, підвивих шийних хребців, цервікальна мієлопатія, кільоподібна деформація грудини, загальна слабкість м'язів, дисплазія стегон, збережений інтелект [21].

Синдром Шейє клініка така ж як і при синдромі Гурлера, але наявна тугорухливість суглобів, аортальна регургітація, але інтелект нормальний. Деякі дослідники вважають його синдромом Гурлера [16].

Синдром Марото-Ламі – симптоматика, як при синдромі Гурлера, але інтелект нормальний [17,18].

Синдром Слая – грубі риси обличчя, різний ступінь помутніння рогівки, зниження слуху, гепатомегалія та спленомегалія, деформація грудної клітки, Х-подібна деформація ніг, збережений інтелект [18].

Синдром ді Ферранте - низькорослість, розумова відсталість, гірсутизм, грубе волосся, гепатомегалія, помірний множинний дизостоз, гіпоплазія зубовидного відростка [15,18].

Хвороба Німана-Піка **(сфінголіпідоз)** - характеризується накопиченням у клітинах ретиколоендотелію фосфоліпіду - сфінгомієліну. Це відбувається в результаті порушення ферментної активності сфінгомієлінінази. Тип успадкування - аутосомно-рецесивний. Частота захворювання 1:10000. Виділяють 4 варіанти захворювання (А, В, С, Д). При варіанті А, В наявний дефіцит ферменту сфігмомієлінінази, при С та Д - активність нормальна. Сфігмоліпідоз зустрічається лише в ранньому дитячому віці і характеризується злоякісним перебігом [35,40]. Початок захворювання супроводжується відмовою від їжі, зригуванням, блюванням. Прогресує затримка психомоторного розвитку, гепатоспленомегалія. Згодом формуються спастичний тетрапарез, глухота та сліпота. Шкіра набуває коричневого відтінку. На яснах та язиці часто можна побачити характерні чорнильно-сині плями. Спостерігається збільшення лімфатичних вузлів, судоми не характерні. На очному виявляється вишнево-червона пляма (як і при хворобі Тея-Сакса). Варіант -А‖ - це класична форма захворювання з важкими ураження ЦНС, вираженою спленомегалією. Для форми - В‖ характерна більш пізня маніфестація (2-6 років), відсутність неврологічної симптоматики та хронічний перебіг захворювання. Для варіанта - С‖ характерна варіабельність перебігу, у 40 відсотків - відмічається пролонгована жовтяниця, яка зникає в 2-4 місяці життя, гепатоспленомегалія. Тип -Д‖ подібний до - С‖, але часто спостерігаються судоми. Діагноз визначається на основі клініки та виявлення в пунктатах кісткового мозку та селезінки клітин Німана-Піка. Клітини мають значний розмір, при фіксації спиртом мають пінистий вигляд. Ферментна діагностика метаболічного блоку можлива в екстрактах культури шкірних фібробластів чи в лейкоцитах периферійної крові після їх обробки ультразвуком [20,21,35].

Хвороба Тея-Сакса (інфантильний гангліозидоз) - в основі лежить порушення обміну гангліозидів, яке супроводжується їх відкладенням у сірій речовині мозку (перевищує норму в 100-300 разів), в печінці і селезінці. При хворобі Тея - Сакса відмічається дефіцит гексозамінідази А. Частота захворювання 1:250000. Тип успадкування аутосомно-рецесивний, локалізація гена в 15-й хромосомі. При народженні та в перші 3-4 місяці діти не відрізняються від здорових дітей. Захворювання розвивається поступово: дитина стає менш активною, втрачає набуті навички та зацікавленість до іграшок, перестає впізнавати матір, плач стає слабким та протяжним. Рано з'являються розлади зору: порушення фіксації, слідкування за предметами. Швидко розвивається сліпота, часто одночасно розвивається і глухота. Психічні розлади прогресують і настає деградація інтелекту до стадії ідіотії. Розвивається гіпотонія, дитина не може тримати голову, виникає параліч кінцівок. Часто виникають типові судоми з опістотонусом, які провокуються мінімальними зовнішніми подразниками. Розвиваються псевдобульбарні паралічі (розлади ковтання, насильний

сміх та плач). Діти швидко худнуть і через 1-1,5 року настає смерть. Діагноз визначається на основі клініки, визначення активності гексозамінідази А в лейкоцитах, в тканинних гомогенатах та культурі фібробластів, типових змін на очному дні (атрофія дисків зорового нерва і вишнево-червона пляма в макулярній ділянці [21,35,40].

Хвороба Краббе. Аутосомно - рецесивний тип успадкування. Класичний інфантильний тип, маніфестує в 3-6 міс. підвищеною збудливістю і гіперчутливістю до зовнішніх подразників. Швидко прогресує затримка психомоторного розвитку, глухота, судоми, периферична нейропатія. Гіпертонус м'язів кінцівок і гіперрефлексія змінюються млявістю і гіпотонією. Всі ці форми характеризуються психомоторним регресом, прогресуючої атаксією, втратою зору [22,27,32].

Ліпогранулематоз Фарбера - рідкісне спадкове захворювання. Є відомості всього про 30 хворих. Ліпогранулематоз обумовлений відсутністю лізосомного ферменту церамідази, який гідролізує жирну кислоту. Аутосомно-рецесивний тип успадкування. Церамід накопичується в підшкірних вузлах, нирках, де його вміст в 10 разів перевищує норму,та печінці, де концентрація перевищена в 60 разів. При гістологічному дослідженні в підшкірних вузлах визначається, забарвлений реактивом Шиффа, жиророзчинний матеріал [21].

Важкість перебігу хвороби варіює від легкого ступеня до важкого, характерне швидке прогресування: хвороба проявляється на третьому - четвертому місяці життя. Симптомами є: - хворобливе припухання суглобів, зокрема міжфалангових, гомілковостопних, променезап'ясткових, колінних, ліктьових; - спостерігається утворення підшкірних м'яких вузликів в області уражених суглобів. Підшкірні вузлики збільшуються в розмірах, локалізуються також в місцях тиску - на потилиці, в попереково- крижовій області, на кон'юнктиві, вушній раковині, в області ніздрів, рота. Відзначається хриплість, яка може прогресувати аж до афонії, порушення ковтання і дихання (обумовлено наявністю гранульом в області язичка і гортані). Діти важко і шумно дихають, характерна гіпертрофія. Постійними симптомами є затримка психомоторного розвитку, психічні розлади, ураження периферичних нервів [23].

Хвороба Шіндлера - це рідкісне генетичне метаболічне порушення, що характеризується дефіцитом лізосомальних ферментів N-ацетил-альфа-D-галактозамінідази. Порушення відноситься до групи захворювань, відомих як лізосомні розлади. У осіб з хворобою Шіндлера, дефіцит N-ацетил-альфа-D - галактозамінідази, призводить до накопичення деяких складних сполук в багатьох тканинах організму. Існують дві форми хвороби Шіндлера, хвороба I типу, розвивається ще в дитинстві. Діти приблизно до 1 року починають втрачати раніше набуті навички. Додаткові неврологічні і нервово- м'язові симптоми можуть стати очевидними, в тому числі зменшення м'язового тонусу (гіпотонія) і слабкість; мимовільні, швидкі рухи зіниць очей (ністагм), порушення зору, а також епізоди неконтрольованої електричної активності головного мозку. При прогресуванні хвороби, у дітей, як правило, визначаються обмеження рухів певних м'язів, виникає важка розумова відсталість, порушення слуху та зору, а також відсутність реакції на стимули з навколишнього середовища [27, 32]. Хвороба Шіндлера типу II, є дорослою формою цього розладу, при цій м'якій формі захворювання симптоми можуть включати появу плям на шкірі, постійне розширення кровоносних судин, що викликає почервоніння шкіри на пошкоджених ділянках. Обидві форми хвороби Шіндлера успадковуються за аутосомно -рецесивним ознакамим [25].

Гангліозидози Gm I типу (нейровісцеральний ліпідозу, хвороба Нормана-Ландінга). В основі патогенезу захворювання лежить дефіцит лізосомного ферменту кислої р-галактозидази (всіх трьох її ізоферментів - А, В і С), який в нормі відщеплюється в термінальну галактозу від гангліозидів Gm і від кератансульфатів. При дефіциті ферменту, ці речовини не катаболізуються і накопичуються внутрішньоклітинно. Захворювання проявляється незабаром після народження загальної м'язової гіпотонією, відставанням фізичного і психомоторного розвитку. З'являються набряк і гротескність рис обличчя, як при синдромі Гурлер або гіпотиреозі, з западіння кореня носа, макроглосією. Ясна гіпертрофовані, кисті рук короткі і товсті. На 2-му півріччі життя Збільшується печінка і у 80% хворих визначається спленомегалія. При офтальмоскопічному дослідженні в 50% випадків виявляється симптом «вишневої кісточки» на очному дні. Виразність зазначених симптомів поступово наростає. На початку 2-го року життя з'являються і швидко прогресують симптоми: підвищується реакція на звук, порушується ковтання, навіть до необхідності харчування через зонд, з'являються тоніко-тонічні судоми [27]. При дослідженні формених елементів крові виявляються вакуолізування лімфоцитів. В кістковому мозку присутні вакуолізованні гістіоцити. У сечовому осаді - одноядерні пінисті клітини. У біоптатах печінки - виявляються вакуолізовані купферові клітини, в

нирках - вакуолізація клітин клубочкового епітелію (ураження нирок характерно тільки для цієї форми ліпідозу), вакуолізовані шкірні фібробласти [26].

Гангліозидози Gm II типу (Хвороба Деррі). Захворювання успадковується за аутосомно-рецесивним типом. В основі патогенезу гангліозидози Gm II типу, так само, як і при I типі, лежить дефіцит кислої галактозидази. На 1-му році життя дитина розвивається нормально, проте у неї може бути підвищена реакція на звук та інші подразники. Захворювання проявляється на 2-му році життя синдромом прогресуючого ураження мозку, відставанням психомоторного розвитку, м'язовою гіпотонією, судомами, атаксією. Зазначені порушення швидко прогресують, наростає атаксія, може розвиватися амавроз. Хворий перестає реагувати на навколишнє середовище [21,27,32].

Метахроматична лейкодистрофія. Аутосомно-рецесивний тип успадкування. Мутантний фермент - арілсульфатаза А. Розрізняються природжений тип - маніфестує з народження слабкістю, судомами, ціанозом; пізній - інфантильний тип, найбільш поширений, маніфестує на 2 -му році життя, характеризується млявістю і гіпотонією м'язів ніг або всих кінцівок. Далі прогресує затримка розвитку, атаксія, слабкість, атрофія зорових нервів. Спостерігається психомоторний регрес з втратою мови, прогресуючий спастичний тетрапарез. Ювенільний тип маніфестує у віці 4-12 років підвищеною сонливістю, слабкістю, розладами поведінки і пізнавальних функцій. Наростає психомоторний і мовний регрес, прогресує атрофія зорових нервів. Дорослий тип маніфестує в пубертатний період, або пізніше, розладом емоційних і інтелектуальних функцій: апатичністю, емоційною лабільністю, порушенням здатності до навчання або виконання професійної роботи. Далі швидко наростає атаксія, атрофія зорових нервів, з'являються шизофренії, подібні психози або депресія, іноді, хронічний алкоголізм, прогресує спастичний тетрапарез [28,40].

Муколіпідози - ця група системних захворювань характеризується накопиченням мукополісахаридів, а також ліпідів (сфінголіпідів, гліколіпідів) в вісцеральних і мезенхімальних клітинах. Ліпіди накопичуються також у клітинах нервової системи. Клінічно муколіпідози схожі з мукополісахаридозом, їм властиві деякі риси гангліозидози (амавротичної ідіотії) - вакуолізація лейкоцитів, клітин кісткового мозку та інших органів, симптом «вишневої кісточки» на очному дні і метахроматичною дегенерацією периферичних нервів [21,29].

Хвороба Вольмана (хвороба накопичення ефірів холестерину - ХНЕХ) - аутосомно - рецесивний тип успадкування, швидко прогресуюча хвороба, призводить до летального результату, причина захворювання - повна відсутність активності кислої лізосомної ліпази. Хвороба Вольман маніфестує в перші тижні життя блювотою, здуттям живота, прогресуючою гепатоспленомегалією. Приєднується прогресуюча анемія, тромбоцитопенія, акантоцитоз, кальцифікація і гіперплазія наднирників, виражена затримка раннього розвитку. ХНЕХ, більш легка форма хвороби, маніфестує в широкому віковому діапазоні (від 1 міс. до 23 років) гепатомегалією, яка зазвичай прогресує і веде до фіброзу печінки. Інші симптоми менш постійні, і включають спленомегалію, гіпер- бета-ліпопротеїнемію і передчасний атеросклероз, рідше - варикозне розширення вен стравоходу [30].

Трансплантація стовбурових клітин пуповинної крові, виявилася дієвим способом у відновленні рівня кислої лізосомної ліпази при хворобі Вольман, а на ранніх стадіях захворювання - і повністю вилікуватися від цієї хвороби. Ізраїльські вчені - Stein J., Zion Garty B., Dror Y., Fenig E., Zeigler M., Yaniv I., повідомили про випадок лікування від хвороби Вольман, на яку страждає дитина, за допомогою трансплантації стовбурових клітин з неспорідненої, невідповідної за HLA - типу пуповинної крові. Джерелом стовбурових клітин для трансплантації, була спеціально обрана саме пуповинна кров, зважаючи таких переваг цього джерела, як негайна доступність матеріалу і мінімальна ймовірність розвитку синдрому « трансплантат проти хазяїна ». Після трансплантації, в організмі хворого відновився нормальний рівень кислої лізосомної ліпази, перш ніж хвороба встигла призвести до незворотних пошкоджень органів. Після операції хворий живий і має нормальний рівень кислої ліпази в клітинах периферійної крові [31]. Наскільки відомо, це перший випадок лікування хворого, який страждає хворобою Вольман.

Пізня форма ідіопатії Куфса (цероїдліпофусциноз дорослих) проявляється у віці 15-20 років. Спостерігається повільне прогресування органічної деменції. Зміни з боку органу зору не властиві, проте в окремих випадках виявляють ретиніт. У термінальних стадіях захворювання характерні епілептичні напади, паралічі, нерухомість [16].

Муколіпідози I типу. Тип успадкування - аутосомно-рецесивний. Патогенез муколіпідозів I типу не встановлено. Передбачається, що підвищення активність ряду лізосомних гідролаз в міжклітинній рідині цих хворих, свідчить про структурний дефект лізосом, що знижує міцність комплексу структурних елементів і ферментів, і призводить до порушення катаболізму ліпідів і мукополісахаридів. Захворювання проявляється у 2-му півріччі життя уповільненням моторного

розвитку [40]. Грижі, гепато-і спленомегалія зустрічаються постійно. Фізичний розвиток до 10 років нормальний, але потім сповільнюється. Рухливість суглобів спочатку підвищена, а після 4 років стає дещо обмеженою. Відзначається затримка психічного розвитку, однак діти зазвичай вміють ходити, грати, говорити окремі слова, деякі можуть відвідувати спеціальну школу. У хворих спостерігаються прогресуючі неврологічні порушення у вигляді м'язової гіпотрофії, гіпотонії, локомоторної атаксії. Можуть відзначатися симптоми «вишневої кісточки» на очному дні і помутніння рогівки. Рентгенологічна картина скелетних порушень відповідає легкому множинному дізостозі, як при синдромі Санфіліппо. Лімфоцити периферійної крові вакуолізовані. В кістковому мозку зустрічаються особливі клітини з грубими вакуолями та гранулами [21,33].

Муколіпідози II типу (Хвороба I-клітин - inclusion cell disease). Захворювання успадковується за аутосомно-рецесивним типом. Клінічно захворювання схоже з мукополісахаридозом I типу - синдром Гурлера, але відрізняється ще більш злоякісним перебігом. У таких хворих в лізосомах фібробластів відсутні майже всі гідролітичні ферменти, а відповідні нерозщеплені субстрати накопичуються в клітинах у вигляді великих включень. I-клітинна хвороба обумовлена рецесивною мутацією єдиного гена, тобто вона проявляється тільки у людей, які отримали дефектні копії гена від обох батьків. При вивченні I-клітинної хвороби виявилося, що в лізосомах всі гідролази відсутні, але в крові вони виявляються. З цього випливає, що структурні гени, що кодують їх, не пошкоджені. Аномалія в даному випадку викликана порушеннями процесу сортування в апараті Гольджі, в результаті чого гідролази замість того, щоб вступати до лізосоми, секретуються. Хворі - низькорослі, розумово відсталі, характерне потовщення ясен, надлишкова щільність шкіри, постійний нежить, часті респіраторні інфекції, хриплість голосу, грижі. За допомогою щілинної лампи в рогівці можна виявити специфічну грануляцію, хоча істинного помутніння немає. Дані рентгенологічного дослідження кісток відповідають таким, як при синдромі Гурлера [21,34].

Гліколіпідози - спадкові порушення обміну ліпідів. Гліколіпідози успадкуються за аутосомно-рецесивному типу, за виключенням синдрому Фабрі, де дефект пов'язаний з Х-хромосомою. Гліколіпіди – ліпоїди, які є
сполуками цераміду і галактози та мають нейроамінову кислоту і гексозамін. Гліколіпідози діляться на цереброзидози (синдроми Гоше, Крабе), сульфатидози, церамідолігозидози, гангліозидоз (синдром Тея-Сакса) [10,16].

Хвороба Гоше – в основі захворювання лежить втрата активності ферменту глюкоцереброзидази, що призводить до накопичення в клітинах ретикулоендотеліальної системи глюкоцереброзиду. Це одне з найбільш відомих лізосомних захворювань. Шлях передачі – аутосомно-рецесивний. В основі – вроджений дефект ферменту бета-глюкоцереброзидази, в результаті чого глюкоцереброзид (мембранний жир) накопичується в макрофагах (так звані клітини Гоше). Основними клінічними симптомами захворювання є схильність до носових кровотеч, шкірні геморагічні висипи, відмічається відставання у фізичному розвитку, зрості, інфантилізм, запізнілі менструації. Характерним є збільшення печінки та селезінки, які займають майже увесь живіт. Виникають болі в трубчастих кістках, які посилюються при рухах. Важливим симптомом, який зустрічається в половини хворих, є своєрідне плямисте забарвлення рук, обличчя. Майже у всіх хворих наявна анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія. Виділяють три типи хвороби: - хронічний (тип 1), при якому відсутні ураження нервової системи (хвороба дорослих), розвивається у дітей більш старшого віку; - дитячий або інфантильний тип (тип 2) з вираженими розладами нервової системи, які трактуються клініцистами, як гостре невропатичне захворювання, розвивається у віці близько 6 місяців; - підлітковий або підгострий тип (тип 3), за тяжкістю є проміжним,наявна спленомегалія, неврологічні відхилення [21, 36, 40].

Характерні зміни гістиоцитів, які зустрічаються у великій кількості в селезінці, лімфатичних вузлах, кістковому мозку. Виявлення їх в кістковому пунктаті (клітини Гоше) є одним із діагностичних тестів. В останні роки впроваджено визначення активності ферменту глюкоцереброзидази (в лейкоцитах, у печінці, селезінці, фібробластах шкіри). У хворих у сироватці крові в 5-50 раз підвищений рівень кислої фосфатази.

До недавнього часу медицина пропонувала тільки симптоматичні методи лікування хвороби Гоше. Єдиним способом полегшити такі важкі прояви гіперспленізма, як анемія і тромбоцитопенія, було видалення селезінки. Проведення спленектомії, у цих пацієнтів, дозволяло досягти тимчасового полегшення. Однак накопичення нерозщеплених глюкоцеребризидів в організмі не припинялося, і основне навантаження при відсутності селезінки лягало на кісткову тканину. Таким чином, ця операція призводила до прискорення деструктивних змін в кістковій системі.

Хвороба Фабрі. Х-зчеплений рецесивний тип успадкування. Класичний тип захворювання, в дитячому або юнацькому віці, представлений періодичними кризами важких болів в кінцівках. Ангіокератома, гіпогідроз, характерним помутнінням рогівки і катарактою. Прогресування судинної патології виявляється також нирковою недостатністю, рідше - ішемією і інфарктами серця. Ураження органів зору: помутніння рогівки у вигляді завитків або пальцевого узору, спрямованого від центру до периферії, виявляються щілинною лампою. Маніфестація у гетерозиготних жінок найчастіше представлена дистрофією рогівки, рідше - ангіокератома , ще рідше - акропарестезії (болі в кінцівках) [21,37].

Морфологічні дослідження лізосомних хвороб накопичення, спрямовані на виявлення специфічних патологічних метаболітів у тканинах і рідинах організму (наприклад, глікозаміногліканів), визначення активності ферментів, дослідження міченого радіоізотопами субстрату в фібробластах шкіри, а також молекулярно- генетична діагностика, що дозволяє виявити мутації у відповідних генах. Для пренатальної діагностики використовують культуру клітин амніотичної рідини, яку одержують при амніоцентезі [14,38].

Терапія, лізосомних хвороб накопичення, направлена на запобігання внутрішньоклітинного накопичення неметаболізуючих специфічних для цих захворюваннь ліпідів, мукополісахаридів та інших макромолекул. Якщо накопичення вже відбулося, ідеальна стратегія лікування може включати знищення цих сполук, введенням очищенної форми втраченого ферменту. Ферментозамісна терапія дає можливість пацієнтам жити нормальним життям [23,24].

Підсумок

Лізосоми, виконуючи травну, захисну та видільну функції, відіграють дуже важливу роль в клітинах організму. Порушення, які виникають в організмі при нестачі тих чи інших гідролітичних ферментів проявляються істотним зниженням ферментативної активності, і є результатом мутації структурного гена. Варіабельність кількісті ферментів та їх розподілу в тканинах відіграють велику роль в резистентності до різноманітних агентів середовища та збудників хвороб. Тому без вивчення лізосом та їх ферментів надасть можливість лікувати спадкові хвороби, попереджувати захворювання.

Список літератури

1.Алтухов Ю.П. Генетические процессы в популяциях / Ю.П. Алтухов. - М.:Наука, - 1989.
2.Албертс Б. Молекулярная биология клетки: В 3 т. / Б. Албертс, Д. Брей, Дж. Льюис [и др.]. - М.: Мир, - 1994.
3.Асанов А.Ю. Основы генетики и наследственные нарушения развития у детей / А.Ю. Асанов, Н.С. Демикова, С.А. Морозов // - М., - 2003.
4. Бочков Н.П. Медицинская генетика / Н.П. Бочков, А.Ф. Захаров, В.И. Іванов. - М. Медицина.-1984.
5.Бочков Н.П. Профилактика наследственных болезней/ Н.П. Бочков. - М.: ВОНЦ, - 1987.
6.Бочков Н.П. Наследственность человека и мутагены внешней среды / Н.П. Бочков, А.Н. Чеботарев. - М.: Медицина - 1989.
7.Баев А.А. Программа "Геном человека", ее возникновение, содержание и развитие. Итоги науки и техники / А.А. Баев. - ВИНИТИ. Сер. Геном человека. - 1990.
8.Бужієвська Т.І. Основи медичної генетики / Т.І. Бужієвська. – Київ: «Здоров'я», - 2001. – 135 с.
9. Бочков Н.П. Клиническая генетика / Н.П. Бочков. - М., - 2002.
10.Барашнев Ю.И. Наследственные болезни обмена веществ / Ю.И. Барашнев, Ю.Е. Вельтищев. – Ленинград: Медицына, - 1978.-319 с.
11. Барашнев Ю.И. Диагностика и лечение врожденных и наследственных заболеваний у детей» / Ю.И.Барашнев, В.А.Бахарев, П.В.Новиков. – М., «Триада-Х», - 2004.
12.Ворсанова С.Г. Хромосомные аномалии и синдромы при нервно-психических нарушениях / С.Г. Ворсанова, Ю.Б. Юров, Е.Я. Гречанина. - Харьков, - 1998.
13. Гречанина Е.Я. Наследственные нарушения метаболизма / Е.Я. Гречанина, А.Л. Добродецкая, А.П. Степанец [и др.] // – Харків. Ультразвукова перинатальна діагностика. – 2003. - № 16. - С. 3 – 41.
14. Гречаніна О.Я. Організаційні принципи масових скринуючих програм / О.Я.Гречаніна, Р.О. Мойсеєнко, О.П. Здибська [та ін.] // Ультразвукова перинатальна діагностика. Харків.-2005.
15. Горовенко Н.Г. Лизосомные болезни: у пациентов появилась надежда / Н.Г.Горовенко // МА. - №3. - 2006. - С.1-4.
16. Гречаніна О.Я. Медична генетика: Підручник / О.Я. Гречаніна, Р.В. Богатирьова, О.П. Волосовець // – Київ: Медицина, - 2007. – 536 с.
17. Гречанина Е.Я. «Молекулярная медицина: реальность и персективы» / Е.Я. Гречанина.- Харьков, - 2007. – 120 с.
18. Дингл Дж. Лизосомы. Методы исследования / Дж. Дингл. - Мир.: Москва - 1980, 334 с.
19. Дубинин Н.П. Некоторые проблемы современной генетики / Н.П. Дубинин. - М.: Наука, - 1994, 366с.
20. Запорожан В.М. Спадкові захворювання і природжені вади розвитку в перинатологічній практиці / В.М.Запорожан, А.М.Сердюк, Ю.І.Бажора [та ін.] // К.: Здоров'я, - 1997. – 356 с.
21. Каллахан Дж. В. Лизосомы и лизосомные болезни / Дж. В. Каллахан, Дж. А. Лоуден. - М.:Медицина, - 1984, 448 с.
22. Каминская Э.А. Общая генетика / Э.А. Каминская. – М.: Наука, - 1992. – 345 с.
23. Козлова С.И. Диагностика наследственных болезней / С.И. Козлова. - М.: ВОНЦ, - 1986.
24. Козлова С.И. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование / С.И. Козлов, Н.С. Демикова, Е.И. Семанова [и др.]. - М.: Практика, - 1996.- 416 с.

25. Корочкин Л.И. Введение в нейрогенетику / Л.И. Корочкин, А.Т. Михайлов. - М.: «Наука», - 2000.
26.Лазюк Г.И. Наследственные синдромы множественных врожденных пороков развития / Г.И. Лазюк. И.В. Лурье, Э.Д. Черствой. - М.:Медицина, - 1983.
27. Новиков П.В. Семиотика наследственных болезней у детей. Симптом. Синдром. Болезнь / П.В.Новиков.- Москва: Триада-Х, - 2009. – 430 с.
28. Орехова В.А. Медицинская генетика / В.А. Орехова, Т.А. Лашковская, М.П. Шейбак. - Минск: Высшайшая школа, - 1998.
29. Покровский А.А. Лизосомы / А.А. Покровский, В.А. Тутельян. - М.: Наука, - 1976.-382 с.
30. Пузырев В.П. Патологическая анатомия генома человека / В.П. Пузырев, В.А.Степанов. - Новосибирск, - 1998.
31. Пішак В.П. Основи медичної генетики / В.П. Пішак, І.Ф. Мещишин, О.В. Пішак [и др.]. - Чернівці, - 2000.- 248 с.
32. Сміян І.С. Мед. генетика дитячого віку / І.С. Сміян, Н.В. Банадига, І.О. Багірян. – Тернопіль: «Укрмедкнига». – 2003. – 183 с.
33. Сорокман Т.В. Клінічна генетика / Т.В. Сорокман, В.П. Пішак, І.В. Ластівка [та ін.]. - Чернівці, - 2006. – 450 с.
34.Тутельян Б.А. Лизосомы и клеточное питание / Б.А. Тутельян. - Б кн.: Новосибирск, - 1980,С.172-173.
35. Темин П.А. Наследственные нарушения нервно-психического развития детей: Руководство для врачей / П.А. Темин, Л.З. Казанцева. – М.: Медицина. - 2001. – 432.
36.Фогель Ф. Генетика человека / Ф. Фогель, А. Мотульски. - М.: Мир, - 1990.
37.Харпер Г. Практическое медико-генетическое консультирование / Г. Харпер. - М.: Медицина, - 1984.
38. Херрингтон С. Молекулярная клиническая диагностика. Методы / С. Херрингтон, Дж. Макги. - М.: Мир, - 1999.
39. Хедрик Ф. Генетика популяций / Ф. Хедрик. - М.: «Техносфера», - 2003.
40. Шабалов Н.П. Детские болезни / Н.П. Шабалов. – СПб.: Питер. - 2001. – 1080 с.

Реферати

ЛИЗОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ
Шепитько В.И., Борута Н.В., Єрошенко Г.А.

Врожденные метаболические нарушения проявляются физиологическими дисфункциями и (или) дефектами интеллекта. Отдельные наследственные нарушения встречаются довольно редко, в целом они оказывают значительное влияние на интеллектуальное и психическое развитие ребенка. Высокий уровень осведомленности врачей с этой группой заболеваний и ранняя диагностика некоторых наследственных болезней обмена веществ, может кардинально повлиять на ход болезни и их прогноз. Все это определяет научный и клинический интерес к данной проблеме, особенно на современном этапе развития науки, когда появились новые технологии лечения многих известных метаболических заболеваний.

Ключевые слова: лизосома, гидролитические ферменты, метаболические болезни.

Стаття надійшла 13.01.2014 р.

LYSOSOMAL DISEASES
Shepitko V.I., Boruta N.V., Yeroshenko G.A.

Congenital violations proyavlyayutsya physiological metabolic dysfunction and (or) defective intelligence. Otdelnыe nasledstvennыe violations vstrechajutsja dovolno rare , in general ones okazыvayut Significant Effect on Intellectual and psyhycheskoe The development of the child. Highest Level osvedomlennosty doctors with эtoy hruppoy diseases and diagnosis rannyaya nekotorыh nasledstvennыh Diseases metabolism substances , can dramatically povlyyat on Hod 's illness and prognosis. All Eto determines Scientific Interest and Clinically k dannoy problem , especially in sovremennom stages of development of science , when appeared Novye Treatment Technology yzvestnыh many metabolic diseases.

Key words: lyzosoma, hydrolytycheskye enzymes, metabolic disease.

УДК 616-24-006.6-07:575.191

Л. Д. Яценко
Национальный институт рака, г. Киев

РОЛЬ БИОМАРКЕРОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОБРАЗОВАНИЙ

В статье представлены онкологические биомаркеры в качестве онкогенов, тумор-супрессорных генов, их белковых продуктов и других биологически активных веществ и метаболитов, количественно или качественно отличающихся от нормального их содержания в организме и характеризующих более или менее достоверно наличие злокачественного новообразования, их распространение, тяжесть, прогноз, чувствительность к лучевой и химиотерапии, резистентность к лечению.

Ключевые слова: биомаркеры, канцерогенез, генетическая информация.

Канцерогенез и последующий бластомогенез, опухолевый рост - это длительный многоэтапный процесс, каждой стадии которого соответствует свой набор белков (энзимов, гормонов, цитокинов), метаболитов. Очевидно, многие из этих веществ могут быть использованы в качестве биомаркеров инициации, промоции, прогрессии, формирования зачатка опухоли, локального ее распространения, метастазирования, наконец, маркеров чувствительности опухоли к терапии, формирования резистентности и т.п. [4]. При оценке информативности биомаркера, перспективности его использования в той или иной области клинической онкологии учитываются

© Яценко Л.Д., 2014