

## REFERENCES

1. Feshchenko Yu.I., Yashina L.A., Dzilyublik O.Ya. et al. Khronicheskiy obstruktivniy zabolovaniya legkikh: etiologiya, patogenez, klassifikatsiya, diagnostika i terapiya [Chronic obstructive pulmonary disease: etiology, pathogenesis, classification, diagnosis, therapy: materials of the congress.]. *Ukrayinskyy pulmonologichnyy zhurnal* 2013; 3 Dodatok: 7-12. (in Ukrainian).

2. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R., Belevsiy A.S. Clinical recommendations for diagnosis and treatment of chronic obstructive lung disease. *Pulmonologiya* 2014; 3: 15–54. (in Russian).

3. Lunina M.D., Nikiphorov V.S., Yakovleva N.G., Balyasya N.S. Aktu-

al problems of spirometry clinical usage. *Arkhiv vnutrenney medtsini* 2016; 6: 19-22. (in Russian).

4. Ajsanov Z.P., Chernyak A.V., Calmanova E.N. Spirometry in diagnosis and assessment of chronic obstructive lung disease therapy in general practice medicine. *Pulmonologiya* 2014; 5: 101-108. (in Russian).

5. Ilchenko S.I. Role of spirometric monitoring and determination of the level of non-specific bronchial sensitivity in primary ChOLD prevention. *Ukrayinskyy pulmonologichnyi zhurnal* 2014; 3 (85): 68-70. (in Ukrainian).

6. Lunjova G.G., Polishko T.M. Klinichna biokhimiya [Tekst]: pidruchnik. Kyiv, Atika, 2013. 1156 p. (in Ukrainian).

7. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2016. Updated 2016.

8. Menezes A.M., Landis S.H., Han M.K. et al. Continuing to Confront COPD International Surveys: comparison of patient and physician perceptions about COPD risk and management. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 159-172

Надійшла до редакції 26.11.2018

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. Н. А. Золотарьова,  
дата рецензії 12.12.2018

УДК 616.45-06:616-008.6]-092-085.454:482.663.2

Д. О. Якименко, Л. Н. Єфременкова

# ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ ОЛІЇ АМАРАНТУ ДЛЯ ПРОТЕКЦІЇ УШКОДЖЕННЯ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ ПРИ СИНДРОМІ ШЕГРЕНА

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.45-06:616-008.6]-092-085.454:482.663.2

Д. О. Якименко, Л. Н. Єфременкова

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ МАСЛА АМАРАНТА ДЛЯ ПРОТЕКЦИИ ПОВРЕЖДЕНИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ ПРИ СИНДРОМЕ ШЕГРЕНА

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Проведены экспериментальное и клиническое исследования роли гормональной регуляции в патогенезе синдрома Шегрена (СШ). Результаты экспериментальных исследований показали, что длительное течение модели СШ сопровождается структурно-функциональными проявлениями истощения и дистрофии в коре надпочечников у подопытных животных.

Клинические наблюдения выявили, что в начальных стадиях СШ содержание кортизола в крови повышается, а при длительном течении патологии снижается. Авторы полагают, что это связано с истощением и дистрофией коры надпочечников. Изменение деятельности коры надпочечников может быть одним из механизмов в патогенезе СШ.

Введение подопытным животным с моделью СШ масла амаранта в дозе 0,2 мл ежедневно сохраняло структурно-функциональные характеристики надпочечников и снижало деструктивные изменения в околоушной слюнной железе. Сделан вывод, что масло амаранта протектирует повреждение надпочечников при данной патологии и может быть использовано в ее лечении.

**Ключевые слова:** амарант, синдром Шегрена, надпочечники, кортизол.

UDC 616.45-06:616-008.6]-092-085.454:482.663.2

D. O. Yakimenko, L. N. Yefremenkova

## PATHOGENETIC JUSTIFICATION OF APPLYING OF AMARANTH OIL FOR PROTECTION OF INJURY OF ADRENAL GLANDS AT SJÖGREN'S SYNDROME

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

The relevance of a problem of Sjögren's syndrome is caused by rather considerable prevalence, diversity and mosaicity of a clinical picture that can be the cause of overdue diagnosis. Existence of significant amount of various organ-nonspecific and organ-specific autoantibodies, in particular to tissues of endocrine glands, causes complexity of pathogenetic mechanisms and lesion of organs at Sjögren's syndrome.

© Д. О. Якименко, Л. Н. Єфременкова, 2018



Studying condition of adrenal glands in the dynamics of a Sjögren's syndrome and establishment of a possibility of correction of disturbances in an experiment a natural immunomodulator — amaranth oil was the purpose of work. The work was formed as experimental clinical trial.

Experimental and clinical research of a role of hormonal regulation in a pathogenesis of Sjögren's syndrome was conducted. Results of experimental studies showed that a long course of Sjögren's syndrome model was followed by structurally functional manifestations of exhaustion and dystrophy in adrenal cortex at experimental animals.

Clinical observations showed that in initial stages of Sjögren's syndrome cortisol level in blood raised, and at the long course of pathology decreased. Authors suppose that it is connected with exhaustion and dystrophy of adrenal cortex. Change of activity of adrenal cortex can be one of mechanisms in a pathogenesis of Sjoren's syndrome.

Administration of the amaranth oil to an experimental animal with model of a Sjögren's syndrome a dose 0.2 ml daily kept structural and functional characteristics of adrenal glands and reduced destructive changes in a parotid glands. Authors suppose that an amaranth oil protects damages of adrenal glands at this pathology and can be used in this treatment.

**Key words:** amaranth, Sjögren's syndrome, adrenal glands, cortisol.

Сьогодні синдром Шегрена (СШ) вважається аутоімунним захворюванням, що уражає секретуючі епітеліальні залози (сльозні та слинні) і проявляється сухістю слизових оболонок рота, очей, а також шлунково-кишкового тракту і, можливо, верхніх дихальних шляхів. Розрізняють первинний і вторинний СШ. Первинний СШ не супроводжується іншою аутоімунною патологією, вторинний СШ поєднується з ревматоїдним артритом, системним червоним вовчаком, системною склеродермією та іншою аутоімунною патологією [1; 2].

Розповсюдженість захворювання становить від 4 до 250 на 100 тис. населення [3]. Для СШ характерна мозаїчність клінічної картини, зумовлена складністю патогенезу цієї недуги. Діагностичні труднощі, які впливають з мозаїчності клініки СШ, зумовлюють гіподіагностику і, відповідно, зниження ефективності лікування цієї патології.

Незаперечними, патогенетично зумовленими діагностичними ознаками СШ є наявність широкого спектра органоспецифічних та органонеспецифічних аутоантитіл (ревматоїдних факторів, антитіл до Ro/SS-A та La/SS-B ядерних антигенів) [4]. Розвиток аутоімунних процесів у випадках

СШ реакцій запалення, що їх супроводжують, актуалізує для дослідників цієї патології оцінку стану надниркової активності у цих хворих, оскільки глюкокортикоїди беруть участь у регуляції активності імункомпетентних клітин, а також у розвитку запальних реакцій [5]. Однак в літературі дані щодо участі надниркових залоз в реалізації СШ досить розрізнені та нечисленні.

Протоколи лікування СШ передбачають застосування глюкокортикоїдів і цитостатиків для інактивації імункомпетентних клітин, проте використання таких лікарських засобів іноді супроводжується тяжкими побічними ефектами, а при невеликій активності шкода від їхнього застосування перевищує користь [6; 7]. Тому перспективним є питання розробки методів лікування із застосуванням природних неспецифічних модуляторів, які практично не мають побічних ефектів.

**Метою** нашої роботи було визначення стану надниркових залоз у динаміці СШ та встановлення можливості коригування їхніх порушень природним імуномодулятором — амарантовою олією. Роботу формували як експериментально-клінічне дослідження.

## Матеріали та методи дослідження

Експериментальний фрагмент роботи виконали на 29 білих щурах-самцях лінії Вістар аутобредного розведення масою 180–200 г. Щури під час роботи знаходились в умовах віварію. Умови утримання відповідали Наказу МОЗ України № 249 від 01.03.2012 р. та Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» (зі змінами від 15.12.2009 р. та 16.10.2012 р.). Піддослідних тварин було поділено на три групи: 1-ша група — 5 інтактних щурів, які слугували контролем; 2-га група — 12 щурів, у яких моделювали СШ шляхом введення в праву привушну слинну залозу 0,5 мл БЦЖ з додаванням гліцерину; 3-тя група — 12 щурів, які на фоні моделювання СШ отримували олію амаранту дозою 0,2 мл щодня. Термін експерименту 28 днів.

По завершенні експерименту тварин виводили з досліду декапітацією під ефірним наркозом. У щурів вилучали привушну слинну та надниркові залози, фіксували у 4 % параформальдегіді, проводили через спирти зростаючої концентрації та заливали в целоїдин. З отриманих блоків робили гістологічні зрізи 7 мкм за-



втовшки, які забарвлювали гематоксилін-еозином. Отримані препарати досліджували під світловим мікроскопом з визначенням змін у структурі привушної слинної та надниркових залоз.

Клінічний фрагмент роботи здійснювали за результатами обстеження 11 хворих на СШ. Окрім результатів клінічного обстеження, у цих хворих визначали ранковий вміст кортизолу.

### **Результати дослідження та їх обговорення**

Дослідження морфології слинної залози в момент завершення досліду встановило, що часткова структура привушної залози збережена, міжчасточкові прошарки при цьому потовщені за рахунок фіброзу. Секреторні відділи зазнали суттєвих змін. Частина з них зморщені, в них виявляються сіруваті напівпрозорі маси, в інтерстиції визначаються лімфоцити. Деякі секреторні відділи заміщені невпорядкованими слизоподібними клітинами, цитоплазма яких або слабопіниста, або гомогенна. Ядра цих клітин дрібні, темно забарвлені (явища каріопікнозу).

Частина кінцевих секреторних відділів звичайного вигляду, але епітеліоцити в них частково злуцнені та розташовані в просвіті залози. Епітеліоцити у цих відділах мають слабопінисту або гомогенну цитоплазму. Ядра клітин частково середніх розмірів, частково пікнотичні. Вивідні протоки мають потовщені, різко фіброзовані стінки. Епітелій, що їх вистилає, плоский. Просвіт деяких з цих каналів заповнений слабобазофільною гомогенною масою, навколо проток визначаються невеликі скупчення лімфоцитів.

Морфологічне дослідження надниркових залоз піддослід-

них щурів виявило такі зміни. Кіркова речовина надниркових залоз зберігає зональну організацію. Поверхнева зона та зона аркуата характеризуються розрідженим розподілом клітин. Частина клітин цих зон містить у цитоплазмі вакуолі. Ядра клітин дрібні, темні. Між клітинами подекуди трапляються різних розмірів сіруваті напівпрозорі включення, тобто є ознаки дистрофії. У стовпчастій зоні клітини розташовані дещо розріджено, цитоплазма їх гомогенна без вакуолей, ядра різних розмірів. Серед клітин цієї зони теж спостерігаються поодинокі сіруваті дрібні включення.

У мозковій речовині надниркових залоз, окрім вищезгаданих включень, спостерігаються невеликі острівці сполучної тканини. Розташування клітин досить щільне, ядра клітин середніх розмірів, соковито забарвлені, у цитоплазмі поодинокі вакуолі.

У цілому можна стверджувати, що в слинних залозах на момент закінчення досліду є прояви деструктивних процесів. У надниркових залозах спостерігаються ознаки виснаження, деградації клітин і змін секреторної функції синтезу.

Дослідження слинної залози у щурів з моделлю СШ, що отримували олію амаранту, по завершенні експерименту не визначило відмінності від її стану в інтактних тварин.

Мікроскопічні дослідження визначили збереження секторальної організації залози. Однак міжсекторальні прошарки потовщені, їх утворюють грубі фіброзні волокна та поодинокі лімфоцити. В середині часточки інтерстиційні перегородки тонші, не інфільтровані лімфоцитами, фіброзні волокна, що їх утворюють, ніжні. В секреторних відділах адгезія клітин зни-

жена. Більша частина кінцевих секреторних відділів залози звичайного вигляду, епітеліоцити розташовуються по окружності, є поодинокі злуцнені клітини. Цитоплазма епітеліоцитів помірно еозинофільна, ядра овальні, зміщені до базальної мембрани. Трапляються часточки, в яких епітеліоцити безладно розташовані, цитоплазма еозинофільна, ядра в них або збільшені, або пікнотичні. У цих секторах є невеликі включення однорідних еозинофільних мас. Стінки вивідних проток фіброзно потовщені. У деяких з них в просвіті сіруваті однорідні маси.

Дослідження структурних характеристик надниркових залоз у щурів з моделлю СШ, які отримували олію амаранту, встановили збереження зональної організації кіркового шару. Клітини поверхневої зони та зони аркуата розташовані з помірно щільністю, цитоплазма в них гомогенна, помірно еозинофільна, сторонніх включень або вакуолей немає. Ядра середні, темно забарвлені. Клітини стовпчастої зони також звичайного вигляду. В мозковій речовині клітини розташовані досить щільно, сторонніх включень не визначено. У клітинах цитоплазма помірно еозинофільна, гомогенна, в деяких з них поодинокі дрібні вакуолі, ядра середніх розмірів, темні.

Можна стверджувати, що в слинній залозі значно зменшені ознаки імунозумовлених деструктивних процесів, а в надниркових залозах — ознаки виснаження та дистрофії. Це дозволяє нам вважати, що синтез та секреція кортизолу близькі до норми, що стримує розвиток автоімунних реакцій.

Результати обстеження хворих, які були включені в дослідження, свідчать про таке. Усі



хворі скаржились на сухість ротової порожнини, червоної облямівки губ, заїди, що періодично виникають, стоматит. Більш ніж у 50 % хворих (особливо з тривалістю захворювання понад 5 років) визначався пришийковий карієс кількох зубів. Слід зауважити, що зі збільшенням тривалості захворювання частота та сила симптомів збільшувалася. Крім того, у хворих з тривалістю захворювання понад 5 років відмічалася збільшення піднижньощелепних лімфовузлів. Збільшені вузли були безболісними при пальпації. У цих хворих, як повідомлялося в наших попередніх роботах [8], визначалося збільшення вмісту аутоантитіл до тканин слинних залоз, а також наявність АНА та Ro/La антитіл. Вміст антитіл збільшувався у хворих з більшою тривалістю захворювання.

Рівень ранкового кортизолу у 4 хворих з тривалістю захворювання до 5 років становив ( $421,0 \pm 27,0$ ) нмоль/л (при нормі від 110,0 до 535,7 нмоль/л). У хворих з тривалістю хвороби більше 5 років вміст кортизолу сягав ( $182,0 \pm 15,0$ ) нмоль/л, тобто зареєстровано зниження рівня цього гормону. Якщо порівняти дані експериментальних досліджень, які визначили ознаки виснаження та дистрофії надниркових залоз у щурів з тривалою моделлю СШ, зі змінами вмісту кортизолу в крові, який синтезується в цьому органі, можна стверджувати, що тривалий перебіг СШ призводить до виснаження надниркових залоз, і це проявляється зменшенням вмісту кортизолу в крові.

Однією з основних функцій кортизолу в організмі людини є інгібіція лімфопроліферації та синтезу антитіл в імункомпетентних клітинах. Основним патогенетичним механізмом

СШ є аутоімунні та лімфопроліферативні процеси [7; 9; 10]. Початок активації цих процесів зумовлює активацію синтезу та секреції кортизолу, що визначається підвищенням його вмісту в крові хворих на СШ у перші роки перебігу цієї патології. Довготривала підвищена активність надниркових залоз викликає їхнє виснаження та розвиток дистрофічних змін, внаслідок цього вміст і секреція кортизолу знижуються, його інгібуючий вплив на лімфопроліферацію та синтез аутоантитіл зменшується. Це зумовлює додаткову активацію усіх процесів і посилення та обтяження клінічних проявів СШ.

Таким чином, результати наших досліджень показали, що розвиток аутоімунно зумовлених деструктивних змін у слинних залозах супроводжується змінами вмісту кортизолу в крові. Оскільки одна з основних функцій кортизолу — зниження лімфопроліферативної активності та інтенсивності синтезу антитіл у лімфоцитах, підвищення його вмісту в крові, очевидно, є компенсаторною, захисною реакцією організму. Тривалий перебіг СШ супроводжується виснаженням та дистрофічними змінами в корі надниркових залоз. Такі перебудови повинні знижувати інтенсивність утворення та секреції кортизолу, це зумовлює збереження аутоімунних процесів на рівні високої інтенсивності, що, в свою чергу, сприяє обтяженню та збереженню деструктивних змін у слинних залозах і приєднанню додаткових уражень органів і систем організму хворих на СШ.

**Ключові слова:** амарант, синдром Шегрена, надниркові залози, кортизол.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Заздравнов А. А., Андруша А. Б. Гіпосалівація — клінічний маркер та

аграватор перебігу ревматоїдного артриту, ускладненого ураженням стравоходу. *Український ревматологічний журнал*. 2013. № 52 (2). С. 90–93.

2. Заздравнов А. А. Оценка саливационной функции как неинвазивный скрининг эзофагеальных осложнений у больных ревматоидным артритом. *Український ревматологічний журнал*. 2014. № 58 (4). С. 85–88.

3. Kassin S. S., Moutsopoulos H. M. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjogren's syndrome. *Arch. Intern. Med.* 2004. Vol. 164. P. 1275–1284.

4. Goldblatt F., O'Neil S. C. Clinical aspects of autoimmune rheumatic diseases. *Lancet*. 2013. Vol. 382. P. 797–807.

5. Jiunn-Hong Kang, Herng-Ching Lin. Comorbidities in patient with primary Sjogren's syndrome a registry-based case-control study. *J. Rheumatol.* 2010. Vol. 37(16). P. 1188–1194.

6. Rosseir V., Bart P. A., Spertini F. Sjogren's syndrome: a new approach to treatment. *Rev. Med. Sci.* 2012. Vol 18, № 8 (337). P. 843–847.

7. Сафонова Т. И., Васильев В. И., Лихванцева В. А. Синдром Шегрена. Москва, 2013. 345 с.

8. Якименко Д. О., Ефременкова Л. Н. Аутоантитела при ревматоидном артрите и болезни Шегрена. *Бюллетень XVII чтений им. В. В. Подвысоцкого*. 24–25.05.2018. Одесса, 2018. С. 169–170

9. Насонов Е. Л., Александрова Е. Н., Новиков А. А. Аутоиммунные ревматические заболевания: итоги и перспективы научных исследований. *Научно-практическая ревматология*. 2015. Т. 15, № 3. С. 232–237.

10. Reviewing primary Sjogren's syndrome: beyond the dryness. From pathophysiology to diagnosis and treatment / T. Both et al. *Int. J. Med. Sci.* 2017. Vol. 14 (3). P. 191–200.

#### REFERENCES

1. Zazdravnov A.A., Andrusha A.B. Hyposalivation is a clinical marker and aggravator of course of rheumatoid arthritis, complicated by lesion of the esophageus *Ukrayns'kyi revmatologichnyy zhurnal* 2013; № 52 (2): 90-93.

2. Zazdravnov A.A. Evaluation of salivation is a noninvasive screening method of esophageus complications in patients with rheumatoid arthritis



*Ukrayns'kyi revmatologichnyy zhurnal* 2014; 58 (4): 85-88.

3. Kassan S.S., Moutsopoulos H.M. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjogren's syndrome. *Arch. Intern. Med.* 2004;164: 1275-1284.

4. Goldblatt F., O'Neil S. C. Clinical aspects of autoimmune rheumatic diseases *Lancet* 2013; 382: 797-807.

5. Jiunn-Hong Kang, Heng-Ching Lin. Comorbidities in patient with primary Sjogren's syndrome a registry-based case-control study *J. Rheumatol.* 2010; 37(16): 1188-1194.

6. Rosseir V., Bart P.A., Spertini F. Sjogren's syndrome: a new approach to treatment. *Rev. Med. Sci* 2012; 18; 8 (337): 843-847.

7. Safonova T.V., Vasilev V.I., Likhvanyseva V.A. Sjogren's syndrome. Moscow, 2013; 345 p.

8. Yakimenko D.O., Yefremenkova L.N. Autoantibodies at rheumatoid arthritis and Sjogren's syndrome. *Odesa Bulletin' XVII chteniy im. V.V. Podvysozskogo.* 24-25.05.2018. Odessa, 2018. 169-170.

9. Nasonov E.L., Alexandrova E.N., Novikov A.A. Autoimmune rheumatic

disease: results and prospects for researches *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* 2015; 15(3): 232-237.

10. Both T., Dalm V.A., van Hagen P.M. et al. Reviewing primary Sjogren's syndrome: beyond the dryness. From pathophysiology to diagnosis and treatment. *Int. J. Med. Sci.* 2017; 14(3): 191-200.

Надійшла до редакції 28.11.2018

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. Т. В. Чабан,  
дата рецензії 12.12.2018

Передплачуйте  
і читайте



## ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому  
передплатному пункті

Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

- ◆ Теорія і експеримент
- ◆ Клінічна практика
- ◆ Профілактика, реабілітація, валеологія
- ◆ Новітні технології
- ◆ Огляди, рецензії, дискусії

