Авторский вклад.

Автор запланировал, разработал дизайн, собирал материал, анализировал и интерпретировал данные, наблюдал за ходом исследования и изыскивал источники финансирования.

Заявление о конфликте интересов.

Конфликт интересов отсутствует.

Благодарность.

Автор благодарит фирму «Фарма старт» за поддержку. Мы благодарим всех пациентов, которые великодушно согласились принять участие в этом исследовании.

Список литературы

1. Бехтерев В. М. Проводящие пути спинного и головного мозга. — С.-Петербург: Изд-е Риккера, 1896. — 386 с.

2. Гусев Е. И., Скворцова В. И. Ишемия головного мозга. — М.: Медицина, 2001. — 251 с.

3. Дубенко Е. Г. Нервные болезни. — Киев: Здоровье, 2001. — 696 с.

4. Карлов В. А., Карапетян И. С. О классификации и терминологии прозопалгий // Стоматология. — 1990. — № 1. — С. 90—92.

5. Карлов В. А. Неврология. — М.: Медицинское информационное агентство, 2002. — 639 с.

6. Компендиум. Лекарственные препараты. — Киев: Морион, 2005. — 1920 с.

7. Турбина Л. Г. К вопросу о классификации лицевых болей // Российский стоматологический журнал. — 2002, № 3. — С. 44—45.

8. Шеремет Е. А. и др. Лицевые боли / Шеремет Е. А., Кушнир Г. М., Безруков С. Г., Яблонская Н. И. — Симферополь: КГМУ, 2005. — 64 с.

9. Фильчиков А. А., Залесский В. Н. Прижизненная неинвазивная визуализация апоптоза: состояние и перспективы исследований // Медицинская визуализация. — 2003. — № 33. — С. 126—132.

Надійшла до редакції 14.12.2007 р.

Р. В. Капустін

Ефективність застосування препарату Ламотрін у хворих з невралгіями трійчастого нерву

Харківський національний медичний університет;
Обласна клінічна лікарня (м. Харків)

У дослідженні доведено дані про ефективність препарату ламотрін у хворих з невралгіями трійчастого нерву ішемічного ґенезу. Показано, що цей лікарській засіб добре зніжує больовий синдром, оказує задовільний вплив на загальний стан хворих, нормалізує нейромедіаторний гомеостаз.

R. V. Kapustin

Efficiency of use of preparation Lamotrin at patients with the neuralgia of the trigeminal nerve

Kharkiv National medical university, Regional clinical hospital

In research the data on efficiency a preparation lamotrin at patients with neuralgias of a trigeminal nerve ischemic genesis are resulted. It is shown, that given the medical product well stops a painful syndrome, renders positive influence on the common condition of patients, normalizes neuromediatory a homeostasis.

УДК 616.1-009.86:577.1

І. І. Кричун, *канд. мед. наук, доцент каф. нервових хвороб, психіатрії та медичної психології*
Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці)

ХАРАКТЕРИСТИКА ЗМІН ПЛАЗМОВОГО ВМІСТУ ТАХИКІНІНІВ У ХВОРИХ НА ВЕГЕТО-СУДИННУ ДИСТОНІЮ

З моменту відкриття регуляторних нейропептидів зростає кількість наукових повідомлень щодо їхнього впливу на органи і системи, які підтримують основні гомеостатичні параметри [2, 7, 14]. Аналіз літератури свідчить про інтеграцію різних аспектів дії тахикінінів — як на рівні нейромедіаторних ефектів, так і ендокринних впливів [5, 6, 11]. Молекулярні аспекти біології регуляторних пептидів є досить складними. Одним з основних механізмів є взаємодія пептидів з білками-рецепторами на поверхні плазматичної мембрани. Деякі з пептидів після взаємодії з рецепторами змінюють внутрішньоклітинну концентрацію Ca^{2+} через систему кальмодуліну, інші — стимулюють генну експресію, отже, їх вплив реалізується на рівні ядерного апарату клітин [8, 9]. Кінцевою фазою регуляторного впливу є інтерналізація: нейропептиди проходять крізь клітинні мембрани за допомогою механізму, подібного до ендоцитозу, проникають усередину клітини, де з'єднуються з лізосомами і піддаються деградації. Цей процес є загальним для усіх пептидних регуляторів. Крім того, таким чином регулюється кількість експресованих рецепторів на поверхні клітини, оскільки рецептор інтерналізується разом із пептидом [13, 24].

Принципово важливою особливістю функції регуляторних нейропептидів є здатність ініціювати після взаємодії з рецептором цілу низку процесів на всіх рівнях метаболічної ієрархії клітини — від мембрани до геному, різної тривалості — від секунд і хвилин до декількох годин [16]. Подібні явища характерні і для нейромедіаторів звичайного типу, але нейропептиди мають важливу особливість — тривалий термін існування за більш подовженої дії на рецептори [22].

Незважаючи на досить велику увагу дослідників до вивчення ролі нейромедіаторів у патогенезі різноманітних захворювань, їх значення в механізмах розвитку вегето-судинної дистонії залишається не з'ясованим. Тому метою нашого дослідження було вивчення змін вмісту в плазмі крові бомбезину, субстанції Р і вазоактивного інтестинального поліпептиду при різних типах вегето-судинної дистонії.

Нами обстежено 48 хворих на вегето-судинну дистонію (чоловіків — 17, жінок — 31) віком від 14 до 30 років (у середньому 22,8). Серед них у 18 пацієнтів діагностовано гіпертонічний тип, у 12 — гіпотонічний та у 18 — змішаний тип захворювання.

Пацієнти були поділені на три групи. Першу групу склали хворі на гіпертонічний тип вегето-судинної дистонії (середній вік — 22 роки, чоловіків — 11, жінок — 7), другу — пацієнти з гіпотонічним типом (середній вік — 26,2 року, чоловіків — 1, жінок — 11) і третю — зі змішаним типом захворювання (середній вік — 24,5 року, чоловіків — 5, жінок — 13).

Обстеження хворих включало: клінічне соматичне та неврологічне обстеження з детальним дослідженням вегетативного тонусу, вегетативної реактивності та вегетативного забезпечення діяльності в поєднанні

з комплексом параклінічних інструментальних методів дослідження (екстра- та інтракраніальна доплерографія, яку проводили на апараті «Сономед-330» за стандартними методиками з використанням тестів на виявлення судинної реактивності та гемодинамічного резерву судин головного мозку; ЕКГ, ЕхоЕГ, ЕЕГ, дослідження очного дна та інші).

Для контролю використовували результати визначення вмісту в крові тахикінінів у 15 практично здорових осіб відповідного віку. Кров з ліктьової вени збирали вранці, натщесерце. Екстракцію тахикінінів проводили ацетонітрилом на мікроколонках Amprep^{TM} C_2 ("Amersham", Велика Британія). У роботі використовували набори реактивів для радіоімунного визначення субстанції Р, бомбезину і вазоактивного інтестинального поліпептиду ("Inc. Star", США) з реєстрацією імпульсів на установці «Гама-12» (Росія).

Статистичну обробку отриманих результатів виконували за програмою «BioStat» з визначенням *t*-критерію Стьюдента.

Як свідчать результати дослідження (таблиця), у практично здорових осіб у плазмі крові переважала концентрація вазоактивного інтестинального поліпептиду.

Таблиця 1

Зміни вмісту у плазмі крові тахикінінів у хворих на вегето-судинну дистонію ($x \pm Sx$)

Групи досліджуваних	Субстанція Р, пг/мл	Бомбезин, пг/мл	Вазоактивний інтестинальний поліпептид, пг/мл
Контроль (практично здорові волонтери), $n = 15$	48,51 ± 5,55	45,90 ± 5,05	92,83 ± 8,46
Хворі на вегето-судинну дистонію за гіпертонічним типом, $n = 18$ (1 група)	28,18 ± 4,16 $p < 0,01$	71,72 ± 6,36 $p < 0,01$	86,10 ± 5,85 $p > 0,5$
Хворі на вегето-судинну дистонію за гіпотонічним типом, $n = 12$ (2 група)	89,16 ± 10,30 $p < 0,01$ $p_{1-2} < 0,001$	24,53 ± 3,05 $p < 0,01$ $p_{1-2} < 0,001$	72,79 ± 4,60 $p > 0,06$ $p_{1-2} > 0,1$
Хворі на вегето-судинну дистонію за змішаним типом, $n = 18$ (3 група)	46,64 ± 3,11 $p > 0,7$ $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,001$	50,45 ± 3,64 $p > 0,4$ $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,001$	146,90 ± 8,65 $p < 0,01$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$

Примітки: p — ступінь достовірності різниць показників відносно контролю; p_{1-2}, p_{1-3}, p_{2-3} — ступінь достовірності різниць показників у відповідних групах хворих; n — число спостережень

При вегето-судинній дистонії за гіпертонічним типом вміст у крові субстанції Р виявлявся на 41,9 % меншим за контроль, плазмова концентрація бомбезину, навпаки, була на 56,3 % більшою за контрольні показники, а рівень у плазмі крові вазоактивного інтестинального поліпептиду не відрізнявся від такого у практично здорових осіб. Для хворих на вегето-судинну дистонію за гіпотонічним типом характерним було підвищення концентрації в крові субстанції Р на 83,8 % при зниженні плазмового вмісту бомбезину на 46,6 % і сталому рівні вазоактивного інтестинального поліпептиду. У разі вегето-судинної дистонії за змішаним типом плазмові концентрації субстанції Р і бомбезину не відрізнялись від контрольних показників, тоді як вміст у плазмі крові вазоактивного інтестинального поліпептиду на 58,2 % перевищував такий у практично здорових осіб контрольної групи.

Порівняльний аналіз показав (рис. 1), що у хворих на вегето-судинну дистонію за гіпотонічним типом рівень у крові субстанції Р був у 3,2 разу більшим, а плазмова концентрація бомбезину — у 2,9 разу меншою, ніж у пацієнтів з вегето-судинною дистонією за гіпертонічним типом. Вміст у крові вазоактивного інтестинального поліпептиду в зазначених групах хворих був практично однаковим.

У хворих на вегето-судинну дистонію за змішаним типом концентрація в плазмі крові субстанції Р на 65,5 % перевищувала таку у пацієнтів з гіпертонічним типом захворювання і водночас була на 47,7 % меншою, ніж при гіпотонічному типі вегето-судинної дистонії. Крім того, змішаний тип вегето-судинної дистонії характеризувався більш низьким (на 29,7 %), ніж при гіпертонічному типі, рівнем у крові бомбезину, який водночас був у 2,1 разу більшим, ніж у пацієнтів з гіпотонічним типом захворювання. Щодо рівня у плазмі крові вазоактивного інтестинального поліпептиду, варто зазначити, що даний показник при змішаному типі вегето-судинної дистонії був максимальним і перевищував такий у хворих з гіпертонічним і гіпотонічним типами вегето-судинної дистонії відповідно в 1,7 і 2,0 рази.

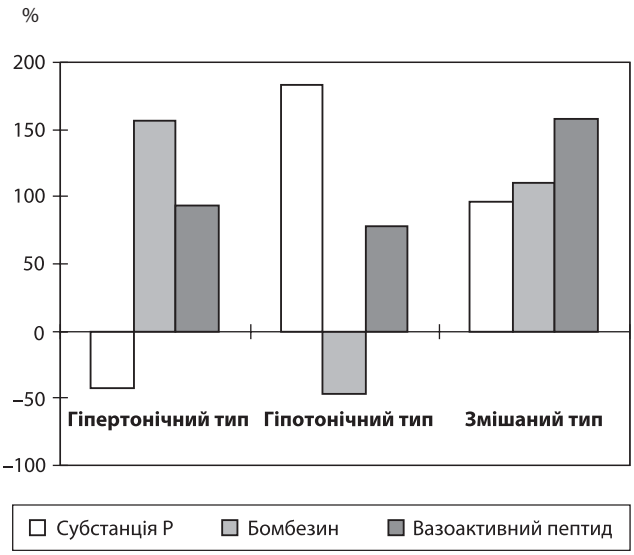

Рис. 1. **Порівняльний аналіз змін вмісту в крові тахикінінів у хворих з різними типами вегето-судинної дистонії (у % від контролю)**

Отже, при гіпертонічному типі вегето-судинної дистонії на судини явно переважає бомбезинергічний вплив, при гіпотонічному — дія субстанції Р, при змішаному — вазоактивного інтестинального поліпептиду.

Бомбезин був спочатку виділений із шкіри жаби Rana Bombeza, а потім знайдений у багатьох відділах центральної нервової системи, кишечника та легень [4, 10]. Одним з біологічних ефектів бомбезину є центральна регуляції активності судинної ренін-ангіотензинової системи, яка здійснюється на рівні синтезу, вивільнення і активації ендотеліальної реніноподібної субстанції [1]. У разі зниження артеріального тиску зменшується гальмівний вплив барорецепторів високого тиску і збільшується стимулююча дія барорецепторів низького тиску та із дуги аорти на ядро солітарного тракту надходить інтегрований сигнал, котрий ініціює викид у кров бомбезину і блокує секрецію субстанції Р [16]. Надалі відбувається активація ренін-ангіотензинової системи, ангіотензин II приводить ємність судинного русло у відповідність до об'єму циркулюючої крові через вазоконстрикторну дію [21] і пряму стимуляцію реабсорбції іонів натрію і води в проксимальних канальцях [3]. У протилежному випадку, тобто в разі підвищення артеріального тиску, зростає гальмівний вплив з відповідних рецепторів дуги аорти, котрий зменшує утворення і знижує вивільнення в кров бомбезину. Водночас різко підвищується надходження в систему кровообігу субстанції Р, яка пригнічує ангіотензинперетворювальний фермент [2], знижуючи тим самим утворення ангіотензину II і підвищуючи генерацію кінінів, що спричиняє додатковий ефект вазодилатації [15]. Варто зазначити, що субстанція Р також була знайдена в багатьох відділах центральної нервової системи: гіпоталамусі, задніх рогах спинного мозку, нейронах спинальних гангліїв, волокнах трійчастого нерву, периферійних шкірних нервових закінченнях, у різних відділах травного тракту та ентерохромафінній тканині наднирників [17]. Внутрішньовенне введення субстанції Р у людини спричиняє значну гіперемію шкіри, гіпотензію і тахікардію [16] внаслідок дилатації судин великого кола кровообігу [23].

Таким чином, не виключено, що дисбаланс у системі стабілізації артеріального тиску «бомбезин — субстанція Р» здатний призвести до розвитку вегето-судинної дистонії за гіпер- або гіпотонічним типом (рис. 2).

Щодо вазоактивного інтестинального поліпептиду, рівень якого зростає при змішаному типі вегето-судинної дистонії, то його участь у патогенезі розладів судинного тонусу може бути пов'язана з прямою дією на рівні гладком'язових клітин або опосередкованим впливом на ендотелій судин резистивного типу. Встановлено, що активація специфічних рецепторів вазоактивного інтестинального поліпептиду приводить до стимуляції аденілатциклазного каскаду синтезу цАМФ [23]. У кишечнику вазоактивний інтестинальний поліпептид стимулює транспорт іонів хлору, і таким чином регулює секрецію води [19]. Внутрішньовенне введення вазоактивного інтестинального поліпептиду впливає на системний кровообіг — пептид спричиняє вазодилатацію у великому колі кровообігу, гіпотензію і тахікардію [22]. На легеневі судини вазоактивний інтестинальний поліпептид діє так само, як і на судинний тонус великого кола кровообігу, спричиняючи вазодилатацію незалежно від ендотелію, тобто він впливає безпосередньо на гладком'язові клітини. Авторадіографія виявила високу щільність рецепторів вазоактивного інтестинального поліпептиду у гладкій мускулатурі судин за їх відсутності на ендотеліальних клітинах.

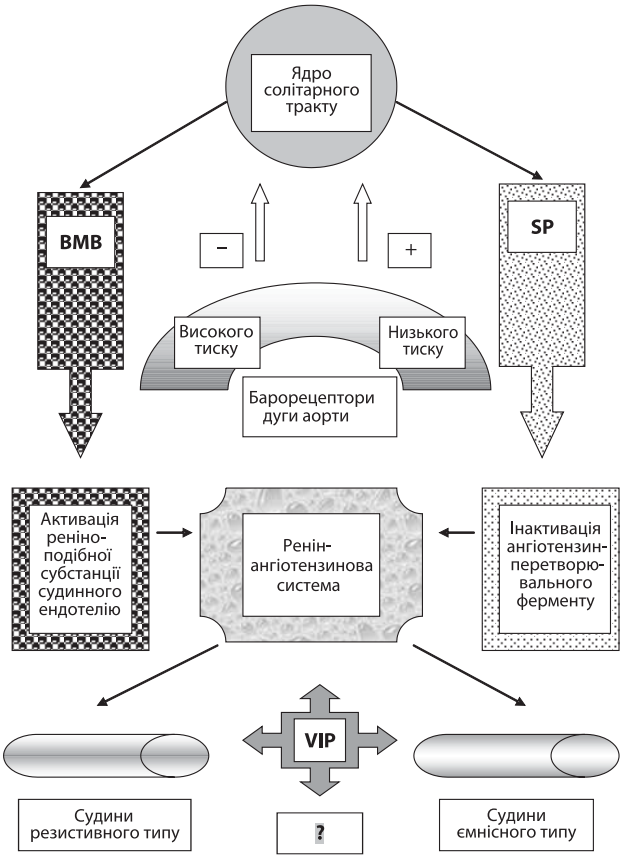

Рис. 2. **Ймовірні шляхи участі тахикінінів у патогенезі вегето-судинної дистонії (пояснення у тексті)**

Примітки: BMB — бомбезин; SP — субстанція Р; VIP — вазоактивний інтестинальний поліпептид

Деякі автори вважають, що біологічна роль вазоактивного інтестинального поліпептиду полягає в регуляції кровотоку в легеневому кровоносному руслі [18]. Вазоактивний інтестинальний поліпептид розширює також і бронхіальні судини [20]. Окрім того, він виявляє слабку холінолітичну дію, а також має властивості неадренергічного нейромедіатора: забезпечує тривалу релаксацію гладкої мускулатури, яка не знімається адрено- та нейроблокаторами. Варто зазначити, що вазоактивний інтестинальний поліпептид міститься (поряд з ацетилхоліном) у деяких холінергічних нервах, що включає іннервацію ендокринних залоз [12]. Отже, питання участі тахикінінів у патогенезі різних типів вегето-судинної дистонії потребує подальшого вивчення.

Проведене дослідження дозволило дійти таких висновків.

1. При вегето-судинній дистонії за гіпертонічним типом вміст у крові субстанції Р є на 42 % меншим за контроль, плазмова концентрація бомбезину перевищує контрольні показники в 1,6 разу, рівень у плазмі крові вазоактивного інтестинального поліпептиду відповідає такому у практично здорових осіб.

2. Для хворих на вегето-судинну дистонію за гіпотонічним типом характерним є підвищення концентрації в крові субстанції Р на 83,8 % і зниження плазмового вмісту бомбезину на 46,6 %. Рівень у плазмі крові вазоактивного інтестинального поліпептиду не відрізняється від контролю.

3. У хворих на вегето-судинну дистонію за змішаним типом плазмові концентрації субстанції Р і бомбезину відповідають таким у практично здорових осіб, тоді як плазмовий вміст вазоактивного інтестинального поліпептиду на 58 % перевищує контрольні показники.

Список літератури

1. Гормоны и почки / Под. ред. П. А. Филлипс, С. И. Джонсон.; Пер. с англ. — М.: Наука, 2000. — 98 с.

2. Кухарчук О. Л. Патогенетична роль та методи корекції інтегративних порушень гормонально-месенджерних систем регуляції гомеостазу натрію при патології нирок: Автореф. дис… д-ра мед. наук: 14.03.05 / Одеський мед. ін-т. — Одеса, 1996. — 37 с.

3. Наточин Ю. В. Архитектура физиологических функций: тот же фундамент, новые грани // Российский физиологический журнал им. И. П. Сеченова. — 2002. — Т. 88, № 2. — С. 129—143.

4. Barnes P. J. Neuropeptides in the respiratory tract. Part I // Am. Rev. Resp. Dis. — 1991. — Vol. 144. — P. 1187—1198.

5. Blum A. J., Metwali G., Cook R. C. et al. Substance P modulates antigen-inducted IFN-γ production in murine schistosomiasis mansoni // J. Immunol. — 1993. — Vol. 151. — P. 225—233.

6. Goetzl E. J., Sreedharan S. P., Kaltreider H. B. Neuroregulation of pulmonary immunity: The roles of substance P and vasoactive intestinal peptide / In: Neuropeptides in Respiratory Medicine. — Eds.: M. A. Kaliner, P. J. Barnes, G. H. H. Kunkel, J. N. Baraniuk. — New York: Marcel Dekker, 1994. — P. 607—616.

7. Gomariz R. P., Delgado M., Naranjo J. R. et al. VIP gene expression in rat thymus and spleen // Brain Behav. Immun. — 1993. — Vol. 7. — P. 271—278.

8. Ichikawa S. S., Sreedharan E. J., Goetzl A. Immunochemical localization of type I VIP receptor and NK-1-type substance P receptor in rat lung // Am. J. Physiol. — 1995. — Vol. 268 (Lung Cell. Mol. Physiol. 12). — P. L584—L588.

9. Ishihara T. R., Shicemoto T. R., Mori K. et al. Functional expression and tissue distribution of a novel receptor for vasoactive intestinal polypeptide // Neuron. — 1992. — Vol. 8. — P. 811—819.

10. Johnson D. A., Wobken J. D., Landrum B. G. Changes in bombesin, calcitonin and serotonin immunoreactive pulmonary neuroendocrine cells in cystic fibrosis and after prolonged mechanical ventilation // Amer. Rev. Respir. Disease. — 1988. — Vol. 137, № 1. — P. 123—131.

11. Kaltreider H. B., Ishikawa S., Byrd P. K. et al. Upregulation of neuropeptides and neuropeptide receptors in a murine model of immune inflammation in lung parenchyma // Am. J. Resp. Cell. Mol. Biol. — 1997. — Vol. 16. — P. 133—144.

12. Luts A., Uddman R., Alm P. et al. Peptide-containing nerve fibers in human airways: Distribution and coexistence pattern // Int. Arch. Allergy Immunol. — 1993. — Vol. 101. — P. 52—60.

13. Lutz E. M., Sheward W. J., West K. M. et al. The VIP2 receptor: Molecular characterization of a cDNA encoding a novel receptor for vasoactive intestinal peptide // FEBS Lett. — 1993. — Vol. 334. — P. 3—8.

14. Mapp C. E., Mioto D., Saetta M. et al. The distribution of neurokinin-1 and neurokinin-2 receptors in human central airways // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. — 2000. — Vol. 161. — P. 207—215.

15. Mosimann B. L., White M. V., Hohman R. J. et al. Substance P, calcitonin gene-related peptide, and vasoactive intestinal peptide increase in nasal secretions after allergen challenge in atopic patients // J. Allergy Clin. Immunol. —1993. — Vol. 92. — P. 95—104.

16. Nakanishi S. Mammalian tachykinin receptors // Ann. Rev. Neurosci. — 1991. — Vol. 14. — P. 123—136.

17. Neiber K., Baumgarten C. R., Rathsack R. et al. Substance P and beta-endorphin-like immunoreactivity in lavage fluid of subjects with and without allergic asthma // J. Allergy Clin. Immunol. — 1992. — Vol. 90. — P. 646—654.

18. Obara H., Kusunoki M., Mori M., et al. The effects of various peptides on the isolated pulmonary artery // Peptides. — 1989. — Vol. 10, № 1. — P. 241—243.

19. Ohkubo N. S., Miura H., Serizawa H. J. et al. In vivo effect of chronic administration of vasoactive intestinal peptide on gut-associated lymphoid tissues in rats // Regul. Peptides. — 1994. — Vol. 50. — P. 127—135.

20. Okabe S., Kintura K., Okada S. et al. Bronchodelatatory effect of inhaled vasoactive intestinal peptide analogue on constricted airways // Amer. Rev. Respir. Disease. — 1989. — Vol. 139, № 4, Pt. 2. — P. 142.

21. Perazella M. A., Setaro J. F. Renin-angiotensin-aldosterone system: fundamental aspects and clinical implications in renal and cardiovascular disorders // J. Nucl. Cardiol. — 2003. — Vol. 10. — P. 184—196.

22. Piedmonte G. Tachykinin peptides, receptors and peptidases in airway disease // Exp. Lung Res. — 1995. — Vol. 21. — P. 809—834.

23. Scholle S., Zwacka G., Glaser S. et al. Substance P, mean apnoea duration and the sudden infant deaf syndrome // Biomed. Biochem. Acta. — 1990. — Vol. 49, № 4. — P. 249—255.

24. Sreedheran S. P., Huang J. — X., Cheung M. C., Goetzk E. J. Structure, expression and chromosomal localization of the type I human vasoactive intestinal peptide receptor gene // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1995. — Vol. 92. — P. 2939—2943.

Надійшла до редакції 19.12.2007 р.

І. І. Кричун

Характеристика змін плазмового вмісту тахикінінів у хворих на вегето-судинну дистонію

Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці)

Встановлено, що при вегето-судинній дистонії за гіпертонічним типом вміст у крові субстанції Р є на 42 % меншим за контроль, плазмова концентрація бомбезину перевищує контрольні показники в 1,6 разу, рівень у плазмі крові вазоактивного інтестинального поліпептиду відповідає такому у практично здорових осіб. Для хворих на вегето-судинну дистонію за гіпотонічним типом характерним є підвищення концентрації в крові субстанції Р на 83,8 % і зниження плазмового вмісту бомбезину на 46,6 %. Рівень у плазмі крові вазоактивного інтестинального поліпептиду не відрізняється від контролю. У хворих на вегето-судинну дистонію за змішаним типом плазмові концентрації субстанції Р і бомбезину відповідають таким у практично здорових осіб, тоді як плазмовий вміст вазоактивного інтестинального поліпептиду на 58 % перевищує контрольні показники.

I. I. Krychun

Characteristic of changes of the plasma tachykinins content in patients suffering from vegeto-vascular dystonia

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

At has been established that in case of vegeto-vascular dystonia after the hypertensive type the blood content of substance P is lower by 42 % than the control one, the plasma concentration of bombesin exceeds the control parameters 1.6 times, the level of the blood plasma vasoactive intestinal polypeptide correspond to that of apparently healthy persons. An elevation of the blood substance P concentration by 83.8 % and a decrease of the plasma bombesin concentration by 46.6 % are characteristic of patients with vegeto-vascular dystonia after the hypotonic type. The blood plasma vasoactive intestinal polypeptide level does not differ from the control one. the plasma concentration of substance P and bombesin in patients with vegeto-vascular dystonia of a mixed type correspond to those of apparently healthy persons, whereas the plasma content exceeds the control indices by 58 %.