

3. *Сепиашвили Р. И.* Основы физиологии иммунной системы / Р. И. Сепиашвили. — М. : Медицина — Здоровье, 2003. — 240 с.
4. *Сепиашвили В. И.* Естественные киллеры и их рецепторы, специфичные к МНС-1 / В. И. Сепиашвили, И. П. Балмасова // Иммунология. — 2006. — № 1. — С. 46-51.
5. *Nel A. E.* T-cell activation through the antigen receptor (TCR). Part 1. Signaling components, signaling pathways and signal integration at the TCR synapse / A. E. Nel // J. Allergy and Clin. Immunol. — 2002. — Vol. 109. — P. 758-770.
6. *Чекнев С. Б.* Перераспределительные процессы в системе естественной цитотоксичности как фактор, способствующий осуществлению эндогенной биологической ретрансляции / С. Б. Чекнев // Иммунология. — 2003. — № 6. — С. 365-371.
7. *Тутельян А. В.* Разработка системы оценки иммунотропных препаратов природного и синтетического происхождения на основе взаимосвязи иммунной и антиоксидантной защиты / А. В. Тутельян // Аллергология и иммунология. — 2004. — Т. 5, № 2. — С. 289-299.
8. *Метаболические аспекты прогнозирования исходов хронического вирусного гепатита* / Белобородова Э. И., Савченко И. В., Белобородова Е. В. и др. // Клиническая медицина. — 2005. — № 2. — С. 53-57.
9. *Дєєв В. П.* Індуктори інтерферонів / В. П. Дєєв, М. П. Завелевич, С. Л. Рибалко // Лаб. діагностика. — 2005. — № 1. — С. 59-63.
10. *Собчак Д. М.* Показатели иммунитета у больных хроническим гепатитом С / Д. М. Собчак, Э. А. Монакова // Клиническая медицина. — 2004. — Т. 82, № 4. — С. 49-57.
11. *Спивак Н. Я.* Интерферон и система мононуклеарных фагоцитов / Н. Я. Спивак, Л. Н. Лазаренко, О. Н. Михайленко. — К. : Фотосоциум, 2002. — 164 с.
12. *Клинико-патогенетическое значение уровня связывания рецепторами Т-лимфоцитов препарата «Амиксин» у больных хроническим гепатитом С* / Никитин Е. В., Сервецкий К. Л., Величко Л. Н. и др. // Материалы 5-го съезда иммунологов и аллергологов СНГ, Санкт-Петербург, Россия, 8–11 июля 2003 г. // Аллергология и иммунология. — 2003. — Т. 4, № 2. — С. 113-114.
13. *Карпинчик В. А.* Использование интерферогенов в комплексной терапии хронических заболеваний вирусной этиологии / Никитин Е. В., Сервецкий К. Л., Чабан Т. В. и др. // Материалы 2-го всемир. конгр. по иммунопатологии и аллергии, Москва, Россия, 14–17 мая 2004 // Аллергология и иммунология. — 2004. — Т. 5, № 1. — С. 117.
14. *Дегтяренко Т. В.* Біогенні стимулятори та імунореактивність: у 2-х т. Т. 2. Імунореабілітація біорегуляторами / Т. В. Дегтяренко, Р. Ф. Макулькін. — О. : Маяк, 1997. — 196 с.
15. *Иммунологические методы исследования* : пер. с англ. / под ред. И. Левковитса, В. Пернуса. — М. : Мир, 1987. — 38 с.

УДК 616.36-002.1-08

О. С. Совірда, канд. мед. наук,
К. Л. Сервецкий, д-р мед. наук, проф.,
О. А. Герасименко

МЕХАНІЗМИ РЕГУЛЯЦІЇ АКТИВНОСТІ ГУАНІЛАТЦИКЛАЗИ В ЕРИТРОЦИТАХ КРОВІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ В

Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.36-002.1-08

О. С. Совирда, К. Л. Сервецкий, Е. А. Герасименко
МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ АКТИВНОСТИ ГУАНИЛАТЦИКЛАЗЫ В ЭРИТРОЦИТАХ
КРОВИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ В
Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина

В работе освещены результаты обследования 160 больных обоего пола с хроническим гепатитом В, у которых определяли активность гуанилатциклазы в эритроцитах крови. В результате проведенных исследований установлено, что данное заболевание приводит к активации гуанилатциклазы в эритроцитах крови. Глубина выявленных изменений зависит от возраста больных.

Ключевые слова: хронический гепатит В, гуанилатциклаза.

UDC 616.36-002.1-08

О. S. Sovirda, K. L. Servetskiy, O. A. Gerasymenko
MECHANISMS OF GUANYLATE-CYCLASE REGULATION ACTIVITY IN THE RED BLOOD
CELLS OF THE PATIENTS SUFFERING FROM CHRONIC HEPATITIS B
The Odesa State Medical University, Odesa, Ukraine

Results of guanylate-cyclase activity in the red blood cells of 160 patients of both sexes suffering from chronic hepaptits B are shown in this article. It has been established that chronic hepatitis B leads to guanylate-cyclase activation in erythrocytes. Such changes depend on the age of the patients.

Key words: chronic hepatitis B, guanylate-cyclase.

У розвитку та перебігу хронічних гепатитів (ХГ) важливу роль відіграють запальна й імунна реакції, які регулюються серотоніном, ацетилхоліном, цитокінами, а також циклічними нуклеотидами [1; 3–6; 8; 9]. Вони можуть сприяти формуванню деструктивних процесів у печінці та розвитку фіброзу. Циклічні нуклеотиди утворюють універсальну біологічну комунікаційну систему, що ініціює та регулює запальні, імунні, метаболічні процеси, які розвиваються при ХГ. Таким чином реалізуються широка взаємодія та інтеграція на субклітинному, клітинному, органному рівнях, нейроендокринної й імунної систем, необхідні для формування комплексної захисної реакції.

Незважаючи на численні дослідження та спостереження останніх років, присвячені ХГ [2; 7–9], проблема залишається актуальною. Патогенез цього захворювання розкрито недостатньо. Досі відсутні уявлення про закономірності розвитку ХГ В і його зв'язок із порушеннями в циклічній системі.

З огляду на те, що система циклічних нуклеотидів опосередковує регуляцію багатьох клітинних функцій і процесів, становить інтерес вивчення різних її ланок, а також з'ясування їх ролі в діагностиці та прогнозі ХГ В помірної активності в різних вікових групах хворих і залежно від їх статі.

Метою роботи було дослідження активності ферментів метаболізму циклічних нуклеотидів, а саме гуанілатциклази, в еритроцитах крові чоловіків і жінок різного віку, хворих на ХГВ помірної активності в динаміці його перебігу.

Матеріали та методи дослідження

У дослідженні взяли участь 80 хворих чоловіків і жінок, яких залежно від віку було розподілено на 4 групи:

- 1) 20–39 років;
- 2) 40–49 років;

3) 50–59 років;

4) 60 років і старше.

Кожній віковій групі хворих відповідала одновікова група донорів — чоловіків і жінок. Кров для досліджень брали з кубітальної вени до градуйованих центрифужних пробірок, попередньо оброблених гепарином. Потім кров центрифугували при 3000 об/хв, відбирали еритроцити і використовували їх для визначення активності гуанілатциклази з використанням наборів фірми “Amersham” (Великобританія). Активність гуанілатциклази висловлювали у пікомолях на 1 мл еритроцитарної маси. Одержані результати досліджень оброблені методом варіаційної статистики з використанням пакета програм “Primer Biostatistics” Sigma Start (США, 1994).

Результати дослідження та їх обговорення

Для докладного вивчення механізмів функціонального стану циклічних нуклеотидів нами було проведено дослідження активності гуанілатциклази — ферменту, що забезпечує синтез цГМФ, який, як відомо [1; 4], за механізмом свого впливу на метаболічні процеси є антагоністом цАМФ (таблиця). Внаслідок таких досліджень було встановлено, що на момент госпіталізації 20–39-річних чоловіків, хворих на хронічний вірусний гепатит В, активність гуанілатциклази в еритроцитах крові перевищувала рівень у здорових донорів такого ж віку на 42,2 %, тимчасом як у хворих жінок цієї вікової групи активність ферменту відносно контролю становила 29,4 %.

Лікування, проведене за загальноновизнаною схемою протягом 10 днів, не привело до позитивних змін активності ферменту, а, навпаки, відбувалось її посилення. В еритроцитах крові чоловіків показник активності перевищував контроль на 52,3 %, а у жінок — на 33,2 %. При цьому слід наголосити, що інтенсивність росту активності

Таблиця

Активність гуанілатциклази в еритроцитах крові хворих на хронічний вірусний гепатит В помірної активності, $M \pm m$; n=10; пмоль/л

Вік обстежених (роки)	Донори		Хворі					
			Чоловіки			Жінки		
	чоловіки	жінки	1	2	3	1	2	3
20–39	22,30±0,67	25,60±0,72	31,70±0,65	34,00±0,67	29,30±0,42	33,10±0,67	34,10±0,69	29,30±0,53
40–49	19,30±0,69	23,30±0,69	27,30±0,47	28,60±0,52	25,70±0,55	30,70±0,63	32,50±0,64	28,80±0,57
50–59	12,70±0,69	17,80±0,83	19,30±0,41	20,00±0,39	17,80±0,36	24,90±0,45	26,80±0,47	23,60±0,49
60 і старше	8,70±0,44	12,30±0,60	14,00±0,35	15,30±0,34	13,30±0,26	18,20±0,39	19,80±0,46	16,90±0,38

Примітка. $P > 0,05$ щодо одновікового контролю; 1 — на момент госпіталізації; 2 — 10-й день госпіталізації; 3 — під час виписування.

гуанілатциклази на 10-й день перебування в стаціонарі була значно вищою у хворих чоловіків. Після проведеного лікування на момент виписування було встановлено, що активність гуанілатциклази в еритроцитах крові хворих чоловіків вірогідно знижувалася порівняно з усіма попередніми показниками, але перевищувала рівень одновікового контролю на 31,3 %. Вірогідне зниження активності гуанілатциклази в еритроцитах крові на момент виписування спостерігалось у хворих жінок, при цьому щодо одновікового контролю її показник становив 114,6 %.

Під час госпіталізації 40–49-річних чоловіків, хворих на хронічний вірусний гепатит В, було встановлено, що активність гуанілатциклази перевищувала рівень контролю на 41,5 %, а у хворих жінок на цей час вона становила 131,6 %. Лікування, яке проводилося протягом 10 днів, не спричинило позитивних змін активності ферменту ні у хворих чоловіків, ні у хворих жінок, і при цьому щодо контролю активність становила відповідно 148,3 та 139,5 %. Після завершення лікування (на момент виписування) активність гуанілатциклази як і у попередній віковій групі знижувалася, але, незважаючи на це, перевищувала рівень контролю у чоловіків на 33,4 %, а у жінок — на 23,4 %.

При обстеженні хворих на хронічний вірусний гепатит В віком 50–59 років було встановлено, що на момент госпіталізації активність гуанілатциклази в еритроцитах крові чоловіків перевищувала рівень донорів такого ж віку на 51,6 %, а у жінок — на 39,8 %. Після відповідного лікування за загальноновизнаною схемою протягом 10 днів активність гуанілатциклази у хворих чоловіків майже не відрізнялася від значень під час госпіталізації й при цьому перевищувала рівень контролю на 57,8 %. В еритроцитах крові жінок після 10-денного лікування активність гуанілатциклази вірогідно збільшувалася порівняно з аналогічними значеннями на момент госпіталізації й перевищувала рівень контролю на 50,3 %. Після завершення лікування (на момент виписування) було встановлено, що активність ферменту в еритроцитах крові чоловіків і жінок вірогідно знижувалася порівняно з показниками попередніх термінів, але щодо значень у донорів такого ж віку вона була вищою у чоловіків на 40,1 %, а у жінок — на 32,4 %.

Обстеження хворих на хронічний вірусний гепатит В віком 60 років і старше показали, що під час госпіталізації активність гуанілатциклази в еритроцитах крові чоловіків перевищувала рівень контролю на 61,1 %, а у жінок — на 48,3 %. Проведені дослідження активності ферменту після 10-денного перебування в стаціонарі та проведе-

ного відповідного лікування показали, що у хворих чоловіків активність гуанілатциклази вірогідно збільшувалася як відносно попередніх показників, так і контролю. Щодо останнього показника, то активність ферменту була вищою на 75,3 %. У хворих жінок цієї вікової групи на даному етапі досліджень було також виявлено вірогідне збільшення активності гуанілатциклази, і при цьому вона перевищувала рівень контролю на 61,2 %. Проведені дослідження активності гуанілатциклази після завершення лікування і на момент виписування зі стаціонару свідчать про те, що вона в еритроцитах крові хворих чоловіків і жінок вірогідно знижувалася відносно попередніх значень, але при цьому перевищувала рівень одновікового контролю відповідно на 53,4 і 37,3 %.

Аналіз одержаних результатів дослідження функціонального стану системи циклічних нуклеотидів у еритроцитах крові хворих на хронічний вірусний гепатит В свідчить про те, що ця патологія супроводжується глибокими та стійкими зрушеннями даної системи. Глибина виявлених змін цілковито залежала від віку та статі хворих. При цьому необхідно зауважити, що використання загальноновизнаної терапії було мало-ефективним відносно функціонального стану системи циклічних нуклеотидів. Незважаючи на позитивні зміни інших лабораторних показників і клінічних ознак, останнє дає нам підстави вважати, що повного функціонального відновлення печінки не відбувається, й орієнтація основних метаболічних процесів деякою мірою залишається зрушеною в напрямку катаболізму.

На цій підставі ми вважаємо за доцільне проведення додаткових досліджень маркерних ферментів, показники яких повною мірою відбивають морфологічний стан паренхіми печінки.

Висновки

1. Хронічний вірусний гепатит В помірної активності супроводжується значним посиленням активності гуанілатциклази.
2. Глибина виявлених змін залежить від віку та статі, більш тяжкі зміни активності гуанілатциклази спостерігаються у чоловіків, ніж у жінок усіх вікових груп.
3. Ефективність проведення загальноновизнаного лікування залежить від віку хворих.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Altered modulation of soluble guanylate cyclase in lymphocytes from patients with liver disease* / Corbalan R., Minana M. D., Del Olmo J. A. et al. // *J. Mol. Med.* — 2002. — Vol. 80, N 2. — P. 117-123.
2. *Chisari E. V. Pathogenesis of viral hepatitis* / E. V. Chisari // 9th Triennial International Symposium on Viral Hepatitis and

Liver Disease : Abstract volum, Rome, April 21-25. — 1996. — P. 31-34.

3. *Giulian D.* The new approach in the pathogenesis of the pathology induced HBV / D. Giulian, B. Vaca, C. A. Noonan // *Science*. — 1990. — Vol. 250. — P. 1593-1596.

4. *Karpen J. W.* Why do cyclic nucleotide-gated channels have the jitters? : (Review) / J. W. Karpen // *Biophysical J.* — 1997. — N 72. — P. 986-988.

5. *Pituitary adenylate-cyclase-activating polypeptide expression in the immune system* / Abad C., Martinez C., Leceta J. et al. // *Neuroimmunomodulation*. — 2002. — Vol. 10, N 3. — P. 177-186.

6. *Ontogeny of catecholamine and adenosine receptor — mediated cAMP signaling of embryonic red blood cells: role of cGMP-inhibited phosphodiesterase 3 and hemoglobin*

/ R. Baumann, C. Blass, R. Gotz, S. Dragon // *Blood*. — 1999. — N 94. — P. 4314-4432.

7. *Антонова Т. В.* Интенсивность перекисного окисления липидов мембран и метаболизм лимфоцитов у больных вирусными гепатитами / Т. В. Антонова, С. Л. Николаенко // *Журн. микробиологии, эпидемиол. и иммунобиологии*. — 1998. — № 5. — С. 64-67.

8. *Журкин А. С.* Продукция цитокинов и интерферонотерапия у больных хроническими вирусными гепатитами / А. С. Журкин, С. В. Соловьев // *Эпидемиология и инфек. болезни*. — 1999. — № 5. — С. 27-29.

9. *Значение аденилатциклазной системы печени в развитии ее хронических поражений* / Р. А. Высоцкая, А. С. Логинов, Г. Г. Варванина, А. Ю. Пиленицын // *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. — 1998. — Т. 125, № 4. — С. 450-453.

УДК 615.213.015.2

Є. В. Кобольв, канд. мед. наук

СТАТЕВА ПОВЕДІНКА ЩУРІВ ЗА УМОВ ФОРМУВАННЯ РЕЗИСТЕНТНОЇ ДО ФАРМАКОТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОЇ ЕПІЛЕПТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ТА ВПЛИВУ ТІОКТОВОЇ КИСЛОТИ

Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 615.213.015.2

Е. В. Кобольв

ПОЛОВОЕ ПОВЕДЕНИЕ КРЫС В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИРОВАНИЯ РЕЗИСТЕНТНОЙ К ФАРМАКОТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И ВЛИЯНИЯ ТИОКТОВОЙ КИСЛОТЫ

Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина

Полученные результаты свидетельствуют о подавлении полового поведения в условиях воспроизведения у крыс-самок хронической эпилептической активности путем повторного применения подпороговой дозы пикротоксина (фармакологический киндлинг). Применение антиоксиданта — тиоктовой кислоты (альфа-липоевая кислота, 30,0 мг/кг, в/бр) устраняет нарушения поведения животных, что свидетельствует о важной роли оксидантных механизмов в их развитии.

Ключевые слова: киндлинг, хроническая эпилептизация мозга, тиоктовая кислота, перекисное окисление липидов, половое поведение.

UDC 615.213.015.2

Ye. V. Kobolyev

SEX BEHAVIOR OF RATS UNDER CONDITIONS OF PHARMACOLOGICALLY RESISTANT CHRONIC EPILEPTIC ACTIVITY DEVELOPMENT AND EFFECTS OF THIOCTIC ACID

The Odesa State Medical University, Odesa, Ukraine

The obtained data suggest the suppression of sex behavior under condition of chronic epileptic activity modeling in female rats via subthreshold doze repeated picrotoxin administration (pharmacological kindling). Administration of antioxidants — thioctic acid (alpha-lipoic acid — 30.0 vg/kg, i. p.) diminished manifestations of disturbances of sex behavior. That fact is in favor for the role played by peroxidative mechanisms in the mentioned disturbances of sex behavior.

Key words: kindling, pharmacological resistance, chronic epileptisation of the brain, thioctic acid, oxidative stress, sex behavior.

У механізмах контролю функціонального стану центральних ланок регуляції репродуктивної функції важливе значення має стан окиснювально-відновлювальної системи — інтенсивність процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ)

[4]. Їх активація спостерігається за умов виникнення проявів епілептичного синдрому, для якого характерним є нагромадження продуктів ПОЛ і зниження рівня компонентів антиоксидантного захисту: аскорбінової кислоти, альфа-токоферолу