

Таблица 4

**Структура тромбогеморрагических осложнений у пациенток, прошедших хирургическое лечение по поводу рака тела матки**

Осложнения	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Массивные кровотечения	1	—	—
Гематомы в месте инъекций	14	4	3
ТЭЛА	1	—	—
ТГВ	4	1	—
Койко-день	10,5	7,5	7,0

ративно и достоверно оценить кинетику тромбообразования от начальной вязкости до образования сгустка и его фибринолиза, выявить гемокоагуляционные расстройства у пациенток, больных раком тела матки, до, во время и после проведения оперативного вмешательства, что позволяет своевременно проводить их профилактику и лечение.

2. Бемипарин в дозировке 3500 ЕД 1 раз в сутки по приведенной выше схеме — это эффективный и безопасный метод коррекции нарушений в системе гемостаза, тромбоэмболических осложнений у больных раком тела матки на этапах хирургического лечения.

3. Эпидуральная анестезия у данной группы пациенток в интраоперационном и послеоперационном периодах — не только предпочтительный метод выбора анестезии, но и метод тромбопрофилактики.

4. Использование комплексной профилактики, включающей в себя проведение продленной эпидуральной анестезии и введение бемипарина, позволяет добиться отсутствия таких тромбо-

геморрагических осложнений, как ТЭЛА, массивные кровотечения, сократить количество постинъекционных гематом и ТГВ и уменьшить сроки стационарного лечения на 33,3 %.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Коханевич Е. В.* Гиперпластические процессы и рак эндометрия / Е. В. Коханевич, К. Г. Ганина, В. Е. Мицкевич // Журнал практического врача. — 1998. — № 4. — С. 23–31.

2. *Степула В. В.* Некоторые особенности встречаемости факторов риска гиперпластических процессов и рака эндометрия у женщин юга Украины / В. В. Степула, А. Г. Андриевский, О. В. Лукьянчук // Вісник морської медицини. — 2000. — № 2 (10). — С. 22–26.

3. *Поддубная И. В.* Возможности применения клексана в онкологии / И. В. Поддубная, К. Э. Подрегульский // Современная онкология. — 2001. — Т. 3, № 4. — С. 184.

4. *Тер-Ованесов М. Д.* Тромботические осложнения в онкологии: опыт, реализованный на практике / М. Д. Тер-Ованесов, А. В. Маджуга // Практическая онкология. — 2001. — № 1 (5). — С. 25–32.

5. *Рипп Е. Г.* Значение исследования системы гемостаза в оценке тяжести состояния больных с острой кровопотерей и геморрагическим шоком и прогнозе заболевания / Е. Г. Рипп, И. И. Тютрин ; Сибирский медицинский университет (Томск) // Сибирский медицинский журнал : Научно-практический рецензируемый журнал. — 2003. — Т. 18, № 1/2. — С. 158–159.

6. *Рипп Е. Г.* Экспресс-диагностика функционального состояния системы гемостаза и фибринолиза у больных с острой кровопотерей и геморрагическим шоком / Е. Г. Рипп, В. Е. Шипаков, И. И. Тютрин ; Сибирский медицинский университет (Томск) // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии : науч.-практ. журнал. — 2003. — № 3. — С. 52–55.

7. *Сабиров Д. М.* Внутривенная гипертензия — реальная клиническая проблема / Д. М. Сабиров, У. Б. Батиров, А. С. Саидов // Вестник интенсивной терапии. — 2006. — № 1. Клиническая патофизиология. — С. 13–19.

8. *Синдром абдоминальной компрессии: клинико-диагностические аспекты* / Г. Г. Рошин, Д. Л. Мищенко, И. П. Шлапак, А. З. Пагава // Украинский журнал экстремальной медицины им. Г. О. Можаяева. — 2002. — Т. 3, № 2. — С. 67–73.

УДК 616.831.31-009.24

В. А. Полясный, канд. мед. наук, доц.

## ОПИАТЕРГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ИЗМЕНЕНИЙ СПОНТАННОЙ И ВЫЗВАННОЙ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ КИНДЛИНГОВЫХ КРЫС В УСЛОВИЯХ ПРИМЕНЕНИЯ КЕТОГЕННОЙ ДИЕТЫ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 616.831.31-009.24

В. О. Полясный

### ОПІАТЕРГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ЗМІН СПОНТАННОЇ ТА ВИКЛИКАНОЇ РУХОВОЇ АКТИВНОСТІ КИНДЛІНГОВИХ ЩУРІВ ЗА УМОВ ЗАСТОСУВАННЯ КЕТОГЕННОЇ ДІЄТИ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

У гострих дослідах на щурах лінії Вістар показано, що виникнення коразолового кіндлінгу супроводжувалося зниженням виразності показників, які визначались у тесті «відкритого поля», — кількості квадратів, які перетиналися, підйомів на задні кінцівки. Кетогенна дієта (КД), що містила 80 % ліпідів, 3,3 % вуглеводів і 16,7 % білків, тривала 2 та 4 тиж. і спричинювала протектив-

ний вплив щодо кіндлінг-викликаних порушень поведінки щурів, який блокувався застосуванням налоксону (1,0 та 10,0 мг/кг, внутрішньочеревинно). У кіндлінгових щурів реєструвалося зростання виразності опіат-обумовлених компонентів позотонічних реакцій — експлозивності, екзофтальму, приведення кінцівок, зниження больових реакцій, підвищення тону хвоста, зниження здатності утримуватися на стрижні та захоплювати передніми кінцівками олівець. Указані поведінкові реакції блокувалися під впливом КД, і цей ефект КД не усувався застосуванням налоксону (10,0 мг/кг, внутрішньочеревинно).

**Ключові слова:** коразоловий кіндлінг, кетогенна дієта, відкрите поле, позотонічні реакції, налоксон, опіатергічні механізми мозку.

**UDC 616.831.31-009.24**

**V. A. Polyasny**

**OPIATERGIC MECHANISMS OF SPONTANEOUS AND INDUCED  
LOCOMOTOR ACTIVITY OF KINDLED RATS UNDER CONDITIONS  
OF KETOGENIC DIET USAGE**

*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

In acute experiments on Wistar rats it was shown that corazol kindling is followed by the decreasing of those indices which were determined in “open field” test. Namely, the number of crossed squares as well as the number of rearings were substantially reduced. Ketogenic diet (KD) (80.0% of lipids, 3.3% of carbohydrates and 16.7% of proteins), which was applied for 2 and 4 weeks induced protective action with regard to kindling-induced effects upon animal’s behavior, which was blocked by naloxon (1.0 and 10.0 mg/kg, i. p.). The enlargement of opiate-induced components of posture-tonic reactions—explosiveness, exophthalmos, adduction of extremities, decreasing of pain-induced reactions, increasing of tail tonus, loosing of the ability to hold on the rode and grasping of the pencil were seen in kindled rats. Mentioned behavioral reactions were blocked by KD and this effect of KD was blocked by naloxon (10.0 mg/kg, i. p.).

**Key words:** corazol kindling, ketogenic diet, open field, posture-tonic reactions, naloxon, opiatergic mechanisms of the brain.

Под влиянием кетогенной диеты (КД), обеспечивающей подавление эпилептиформных проявлений, в том числе и резистентных к применению антиэпилептических препаратов [9], отмечаются многочисленные изменения со стороны нейромедиаторных систем мозга. Так, в частности, происходят усиление ГАМКергического торможения, снижение активности прооксидантных механизмов и системы возбуждающих аминокислот, усиление пуринергической медиации, а также синтеза оксида азота [2; 5; 9].

Отмечаются противоречивые эффекты КД, оказывающей влияние на исследовательское поведение животных в тесте «открытое поле». Так, согласно данным [7], на фоне 10–12-недельного применения КД (70 % липидов, 24 % протеина в отсутствие углеводов) у крыс установлено увеличение двигательной активности в «открытом поле». В то же время, авторы [4] в начальном периоде удерживания животных на КД отмечали эффект значительного уменьшения исследовательского поведения, а в другой работе [3] КД не изменяла двигательную активность и синаптическую пластичность у крыс. До последнего времени не проводились исследования влияния КД на проявления поведенческих кіндлінг-провоцированных синдромов в интерикулярном периоде.

Поэтому задача настоящей работы заключалась в изучении особенностей исследовательского поведения кіндлінгових крыс в условиях применения КД. Дополнительной задачей было исследование компонентов позотонических реакций животных, которые рассматриваются в качестве эквивалентов опіат-обусловленных,

а также нейрореплетических механизмов формирования двигательных расстройств [6].

**Материалы и методы  
исследования**

Наблюдения выполнены в условиях острого эксперимента на крысах-самцах линии Вистар массой 180–250 г, которые содержались в стандартных условиях вивария ОНМедУ. Исследования проводили в соответствии с требованиями GLP и комиссии по биоэтике ОНМедУ (протокол № 84 от 10 октября 2008 г.). Кіндлінг воспроизводили путем ежедневных введений коразола в подпороговой дозе 25,0 мг/кг, внутривбрюшинно (в/бр) [1]. Всего осуществляли 21 инъекцию эпилептогена.

В отдельных группах наблюдения коразол вводили на фоне применения КД. Кетогенная диета включала 80 % липидов, а также 3,3 % углеводов и 16,7 % белков [4]. На 15-е и 29-е сутки с момента начала КД и через 24 ч с момента последнего 21-го применения коразола исследовали показатели двигательной активности животных. Группой контроля служили кіндлінгові животные, которые в течение аналогичного срока находились в обычных условиях содержания и кормления.

При исследовании двигательной активности крыс после пятиминутной адаптации высаживали в центре «открытого поля», после чего определяли соответствующие показатели поведения на протяжении 2,0 мин непрерывного наблюдения [1]. Позотонические двигательные реакции изучали по методике [6]. Налоксон (“Dupont”, США) вводили в дозе 1,0 и 10,0 мг/кг,

в/бр за 20 мин до тестирования двигательной активности.

Статистическую обработку результатов исследований проводили с применением метода ANOVA и критерия Newman–Keuls оценки различий между группами.

### Результаты исследования и их обсуждение

У животных со сформированным киндлингом (24 ч с момента 21-й инъекции эпилептогена) отмечалось выраженное снижение числа пересеченных квадратов: центральных — в 3,6 раза, общего числа — на 39,4 % ( $P < 0,05$ ; табл. 1). Кроме того, регистрировалось снижение числа стоек без опоры в 3,8 раза, стоек с опорой в 4,3 раза ( $P < 0,05$ ). Отмечалась тенденция к снижению остальных исследуемых показателей, которые, однако, не достигали степени достоверности различий ( $P > 0,05$ ).

Тестирование двигательной активности у крыс, которым эпилептоген вводили на фоне двухнедельного удерживания животных на КД, показало, что исследуемые показатели не отличались от таковых в группе контроля, в то время как на фоне четырехнедельного удерживания на КД отмечалось возрастание числа пересеченных квадратов в сравнении с таковыми у животных контрольной группы, а именно на 70,0 %, общего числа пересеченных квадратов — на 23,8 % ( $P < 0,05$ ). Также возрастало число вертикальных стоек без опоры в 2,26 раза, число стоек с опорой на 67,4 % ( $P < 0,05$ ).

Исследование двигательной активности у киндлинговых крыс в условиях применения КД и введения налоксона в дозе 1,0 мг/кг, в/бр сопровождалось некоторым снижением числа пересеченных квадратов в сравнении с показателями у животных группы контроля: центральных на 36,5 % ( $P > 0,05$ ), общего числа пересеченных квадратов на 21,8 % ( $P > 0,05$ ). При этом также регистрировалась тенденция к снижению числа вертикальных стоек без опоры на

30,4 % ( $P > 0,05$ ), в то время как число вертикальных стоек с опорой было сниженным в 2,4 раза ( $P < 0,05$ ). Кроме того, количество эпизодов груминга были ниже, чем у крыс контрольной группы, в 2,7 раза ( $P < 0,05$ ).

В группе киндлинговых животных на фоне применения налоксона в большей дозе (10,0 мг/кг, в/бр) и применения КД число пересеченных центральных квадратов было достоверно меньшим, чем у интактных крыс (на 60,0 %;  $P < 0,05$ ) и не отличалось от такового у животных с развившимся киндлингом ( $P > 0,05$ ; см. табл. 1). Общее число пересеченных квадратов также было меньшим, чем в группе интактных крыс, — на 36,6 % ( $P < 0,05$ ). Число стоек с опорой, как и число эпизодов груминга, было достоверно меньшим — соответственно в 2,9 раза и на 34,4 % ( $P < 0,05$ ) в сравнении с соответствующими показателями в группе интактных животных.

У 20 % животных с развившимся киндлингом, в отличие от интактных крыс, конечности были расположены под туловищем, а также отмечалась эксплозивность, рефлекс переворачивания и роговичный рефлекс были нарушены у 28,0 % животных (табл. 2). Кроме того, у 32,0 % животных имел место экзофтальм, а у 60,7 % при поднятии за хвост задние конечности были приведены, в то время как у 55,0 % крыс контрольной группы конечности были отведены. У большей части киндлинговых крыс (76,0 %) повышался тонус хвоста, снижалось число животных, которые удерживались на стержне и захватывали передними лапами карандаш (соответственно до 48,0 % и 44,0 %).

У крыс, у которых формирование киндлинга проводили на фоне применения четырехнедельной КД, наблюдалось существенное снижение проявлений такого симптома, как отведение конечностей, что отмечалось в 16,7 % случаев (в контроле — в 55,0 %; см. табл. 2). Кроме того, у 16,7 % крыс регистрировалось развитие экзофтальма.

Таблица 1

Влияние кетогенной диеты на поведение крыс в тесте «открытое поле»,  $M \pm m$

Группа	Пересеченные центральные квадраты	Общее число пересеченных квадратов	Стойки без опоры	Стойки с опорой	Заглядывания в отверстия пола	Груминг	Уринация	Дефекация
1	4,0±0,6	19,3±2,4	2,3±0,4	4,3±0,6	2,4±0,4	3,2±0,6	2,4±0,3	1,5±0,4
2	1,1±0,3*	11,7±1,7*	0,6±0,3*	1,0±0,3*	1,0±0,3	2,0±0,3	1,5±0,2	1,1±0,4
3	4,1±0,6#	23,9±2,0#	3,4±0,6#	3,3±0,7#	2,4±0,5	2,6±0,7	2,2±0,5	1,3±0,4
4	6,8±0,7##@	27,2±2,0##	5,2±0,6##	7,2±0,7##	3,7±0,6#	3,3±0,6	3,10±0,48#	2,0±0,5
5	2,5±0,4	15,10±1,45	1,6±0,3	1,8±0,4*	1,50±0,37	1,2±0,3*	1,1±0,3	1,1±0,3
6	1,6±0,3*	12,3±1,0*	1,3±0,3	1,5±0,4*	1,1±0,2*	2,1±0,3	1,7±0,3	1,3±0,3

Примечание. 1 — группа контроля; 2 — сформированный киндлинг (21 день введения коразола в дозе 25,0 мг/кг, в/бр); 3 — КД (2 нед.); 4 — КД (4 нед.); 5 — КД (4 нед.) + налоксон (1,0 мг/кг); 6 — КД (4 нед.) + налоксон (10,0 мг/кг); \* —  $P < 0,05$ , # —  $P < 0,05$ , @ —  $P < 0,05$  в сравнении соответственно с показателями в группе контроля, киндлинга и двухнедельного периода КД (ANOVA + Newman–Keuls тест).

Влияние раздельного и сочетанного воздействия кетогенной диеты и налоксона у интактных крыс на позотонические реакции

Исследуемые показатели	Группа			
	Контроль (интактные крысы с введением раствора NaCl), n=20	Киндлинг, n=25	Киндлинг + КД, n=12	Киндлинг + КД + налоксон (10,0 мг/кг, в/бр), n=12
Положение передних лап	Расставлены, 4	Под туловищем, n=5	Расставлены, 2, под туловищем, 2	Расставлены, 3
Рефлекс переворачивания	0	7	0	1
Эксплозивность	0	5	1	1
Глазные симптомы	0	Экзофтальм, 8	Экзофтальм, 2	Экзофтальм, 2
Роговичный рефлекс	0	7	0	2
Положение задних лап при поднятии хвоста	Отведены, 11	Приведены, 17	Отведены, 2	Приведены, 1
Тонус хвоста	Не изменен, 20	Повышен, 19	Повышен, 1	Повышен, 3
Болевой рефлекс, баллы	2,2±0,1	1,1±0,2*	2,7±0,2 <sup>#</sup>	2,3±0,2 <sup>#</sup>
Поза «мостик»	18	23	10	6
Удерживание на стержне	20	12	10	7
Захват передними лапами	19	11	11	8

Примечание. \* —  $P < 0,05$  в сравнении с показателем в группе контроля; <sup>#</sup> —  $P < 0,05$  в сравнении с группой киндлинговых крыс до применения КД (ANOVA + Newman-Keuls тест).

Применение налоксона (10,0 мг/кг, в/бр) у крыс с киндлингом на фоне КД не вызывало реверсию регистрируемых показателей позотонических реакций в сравнении с таковыми, отмечавшимися у животных с формированием киндлинга на фоне КД (см. табл. 2).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что формирование коразолового киндлинга сопровождается снижением исследовательского поведения крыс в тесте «открытое поле», приводит к увеличению представленности опиатергических компонентов позотонических реакций крыс. Подобные изменения были описаны ранее, и патогенетическим механизмом их формирования рассматривали активацию каппа-опиатных рецепторов эндогенной опиоидной системы [1]. В то же время, полученные в настоящем исследовании результаты свидетельствуют в пользу того, что киндлинг-индуцированные нарушения исследовательского поведения животных устраняются под влиянием применения КД и данный эффект устраняется под влиянием налоксона. Причем, как эффекты КД, так и эффекты налоксона носят дозозависимый характер. Подобный результат показывает, что в механизмах нейротропных эффектов КД могут находиться механизмы активирования эндогенной опиатной системы мозга. Однако подобная активация блокирует киндлинг-провоцированные поведенческие

расстройства, которые также могут развиваться при участии опиатергической системы.

Эти противоречия могут быть объяснены неоднозначными эффектами при активировании различных типов центральных опиатных рецепторов. Так, в частности, учитывая устранение влияния КД под воздействием большой дозы налоксона, можно полагать, что в наблюдаемых эффектах принимает участие в большей степени активирование каппа-опиатных рецепторов, для блокирования которых требуется применение относительно высокой дозы препарата (10,0 мг/кг), а не мю-опиатных рецепторов, эффект блокирования которых регистрируется под влиянием налоксона в дозе 1,0 мг/кг [1]. Применение высокой дозы налоксона обеспечивает одновременное блокирование не только каппа-, но и мю-опиатных рецепторов, роль которых в механизмах контроля возбудимости структур мозга при развитии эпилептического синдрома является противоположной [1].

Вместе с тем, под влиянием КД отмечалась редукция опиат-обусловленных компонентов позотонических реакций, предупреждался эффект снижения болевой чувствительности животных в тесте «открытого поля», который при киндлинге рассматривается как эффект активирования опиатергической системы [8]. Эти данные могут свидетельствовать в пользу во-

влечения многочисленных механизмов, индуцируемых КД, которые в том числе меняют характер функциональных эффектов опиатергической системы мозга в условиях хронической его эпилептизации. Так, эффекты нормализации деятельности головного мозга могут быть связаны с активированием его пуринергических механизмов, которые оказывают прямое торможение патологически усиленного возбуждения нейронов, а также эффекты путем взаимодействия с другими нейромедиаторными системами, усиливают продукцию оксида азота [2].

Нечувствительность КД-вызванной коррекции позотонических нарушений, в частности, гипертонуса хвоста, может объясняться тем, что в основе коррекции в данном случае находятся не опиат-зависимые механизмы влияния КД, а увеличение продукции оксида азота [5], снижающего мышечный тонус. При этом данный метаболит способен вызывать противоположные изменения возбудимости нейронов [1]. Подобный двойственный характер эффектов оксида азота может также объяснять тот факт, что регуляция болевой чувствительности животных может происходить как в сторону ее снижения, так и увеличения [7].

#### Выводы

1. Формирование коразол-индуцированного киндлинга сопровождается снижением показателей исследовательского поведения крыс в «открытом поле», устраняемого под влиянием налоксона, а также развитием позотонических реакций животных по опиатному типу.

2. Формирование коразолового киндлинга на фоне применения КД предупреждает нару-

шения исследовательского поведения и нарушений позотонических реакций крыс.

3. Эффекты КД в отношении показателей исследовательского поведения устраняются налоксоном и не изменяются в отношении позотонических двигательных реакций.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Моделирование* и механизмы подавления экспериментального эпилептического синдрома / Л. С. Годлевский, Е. В. Коболев, В. Ф. Мустяца, Г. А. Дроздова. – Одесса : КПОГТ, 2010. – 350 с.

2. *Adenosine, ketogenic diet and epilepsy: the emerging therapeutic relationship between metabolism and brain activity* / S. A. Masino, M. Kawam, C. D. Wasser [et al.] // *Curr. Neuropharmacol.* – 2009. – Vol. 7, N 3. – P. 257–268.

3. *A ketogenic diet does not impair rat behavior or long-term potentiation* / L. L. Thio, N. Rensing, S. Maloney [et al.] // *Epilepsia.* – 2010. – Vol. 51, N 8. – P. 1619–1623.

4. *Effect of the ketogenic diet on the activity level of Wistar rats* / P. Murphy, S. S. Likhodii, M. Hatamian [et al.] // *Pediatr. Res.* – 2005. – Vol. 57, N 3. – P. 353–357.

5. *Increased nitric oxide caused by the ketogenic diet reduces the onset time of kainic acid-induced seizures in ICR mice* / H. S. Noh, D. W. Kim, G. J. Cho [et al.] // *Brain Res.* – 2006. – Vol. 1075. – P. 193–200.

6. *Myslobodsky M. Convulsive-specific architecture of the postictal behavioral syndrome in the rat* / M. Myslobodsky, O. Kofman, M. Mintz // *Epilepsia.* – 1981. – Vol. 27, N 5. – P. 559–568.

7. *Nociception and locomotor activity are increased in ketogenic diet fed rats* / D. R. Zeigler, G. D. Gamaro, E. Araujo [et al.] // *Physiol. Behav.* – 2005. – Vol. 84, N 3. – P. 421–427.

8. *Ruskin D. N. Reduced pain and inflammation in juvenile and adult rats fed a ketogenic diet* / D. N. Ruskin, M. Kawamura, S. A. Masino // *Plos One.* – 2009. – Vol. 23, N 4. – P. 8349.

9. *The ketogenic diet: from molecular mechanisms to clinical effects* / J. Freeman, P. Veggiotti, G. Lanzi [et al.] // *Epilepsy Res.* – 2006. – Vol. 68. – P. 145–180.

УДК 616.33-002.44:612.015.11

И. С. Антонян

## ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЧНОГО СТАНУ ТКАНИНИ ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ ЗА УМОВ СТРЕСУ Й ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ

*Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна*

УДК 616.33-002.44:612.015.11

И. С. Антонян

## ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ТКАНИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ В УСЛОВИЯХ СТРЕССА И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина*

В условиях острого эксперимента на крысах линии Вистар установлено, что под влиянием иммунобиологическо-электролевого стресса (ИЭБС) отмечаются нарушения обмена гликозаминогликанов, проявляющиеся в снижении уровня уроновых кислот в стенке двенадцатиперстной кишки (ДПК) на 30,8 %. Воспроизведение ИЭБС на фоне применения резерпина (2,5 мг/кг, в/бр, на протяжении трех суток) вызывало уменьшение уровня уроновых кислот на 47,3 %, снижение содержа-