

2. Furth A. J. Glycated proteins in diabetes // Brit. J. Biomed. Sci. — 1997. — Vol. 54. — P. 192-200.

3. Aminoguanidine ameliorates over-expression of prosclerotic growth factors and collagen deposition in experimental diabetic nephropathy / D. J. Kelly, R. E. Gilbert, A. J. Cox et al. // Brit. J. Biomed. Sci. — 2001. — Vol. 12. — P. 2098-2107.

4. Kern T. S., Engerman R. L. Pharmacological inhibition of diabetic retinopathy // Diabetes. — 2001. — Vol. 50. — P. 1636-1642.

5. Effect of aminoguanidine on erythrocyte lipid peroxidation and activities of antioxidant enzymes in experimental diabetes / K. Z. Kedziora-Kornatowska, M. Luciak, J. Laszczuk, W. Pawlak et al. // Clin Chem. Lab. Med. — 1998. — N 36 (10). — P. 771-775.

6. Малкоц А. В., Майданник В. Г., Курбанова Э. Г. Физиологическая роль оксида азота в организме // Нефрология и диализ. — 2000. — Т. 2. — № 1-2. — С. 56-64.

7. Chen L. Y., Mehta J. L. Further evidence of the presence of constitutive and inducible nitric oxide synthase isoforms in human platelets // Cardiovasc. Pharmacol. — 1996. — N 27. — P. 154-158.

8. Фотосинтез и биопродуктивность: методы определения / Под ред. А. Т. Мокроносова. — М.: ВО «Агропромиздат», 1989. — 460 с.

9. Monsour A., Perry C. A. Hemoglobin autooxidation at physiological concentration // Hemoglobin — 1987. — Vol. 11, N 4. — P. 353-371.

10. Васильева Е. Ю., Баркаган З. С. Исследование морфологии тромбоци-

тов при помощи сканирующей электронной микроскопии // Лаб. дело. — 1982. — № 6. — С. 26-30.

11. Вплив нікотинаміду на процеси глікозилювання гемоглобіну при стрептозотозинному діабеті / В. А. Бурда, М. М. Великий, І. Г. Обросова та ін. // Вісн. Львів. нац. ун-ту. Сер. біол. — 1994. — № 23. — С. 104-109.

12. Дослідження ультраструктури тромбоцитів при інсулінозалежному цукровому діабеті / М. В. Зарицька, Н. О. Сибірня, О. Р. Кулачковський та ін. // Експер. та клін. фізіол. і біохім. — 2002. — № 2. — С. 83-86.

13. Сибірня Н. О., Вовк О. І., Дробот Л. Б. Роль фосфатидилінозит-3-кінази та індукційної NO-синтази у регуляції морфофункціонального стану тромбоцитів при інсулінозалежному цукровому діабеті // Вісн. Львів. нац. ун-ту. — 2003. — № 34. — С. 41-46.

УДК 616.379-008.64-07:616.155.2-008.1-07

Н. О. Сибірня, О. Р. Кулачковський

#### ВПЛИВ L-АРГІНІНУ ТА ІНГІБОРИВ NO-СИНТАЗИ НА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ТРОМБОЦИТІВ ПРИ ІНСУЛІНОЗАЛЕЖНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ

Досліджено вплив L-аргініну — основного субстрату NO-синтази, N<sup>w</sup>-нітро-монометил-L-аргініну (L-NMMA) та N<sup>w</sup>-нітро-L-аргінін-метилового ефіру (L-NAME) — не-селективних інгібіторів усіх ізоферментів NO-синтази, а також селективного інгібітора індукційної ізоформи — аміногуанідину — на агрегаційну здатність і ультра-тонку структуру тромбоцитів у досліді *in vitro* та *in vivo* у нормі та при цукровому діабеті. Показано, що анти-агрегаційний вплив L-аргініну виявляється більшою мірою *in vitro*. Відмічено протекторний вплив AG на структуру тромбоцитів при інсулінозалежному цукровому діабеті.

**Ключові слова:** тромбоцити, NO-синтаза, агрегація, структура, інсулінозалежний цукровий діабет.

UDC 616.379-008.64-07:616.155.2-008.1-07

N. O. Sybirna, O. R. Kulachkovsky

#### THE EFFECT OF L-ARGININE AND NO-SYNTHASE INHIBITORS ON THE MORPHOFUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF PLATELETS IN INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS

The effect of L-arginine, the main substrate of NO synthase, N<sup>w</sup>-nitro-monomethyl-L-arginine (L-NMMA) and N<sup>w</sup>-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) — the non-selective inhibitors of all NO-synthase isozymes, as well as selective inhibitor of the inducible form, aminoguanidine, on aggregation and ultrastructural characteristics of the platelets *in vitro* and *in vivo* were studied in the normal state and in diabetes mellitus. The anti-aggregation effect of L-arginine was found to be stronger *in vitro*. The protective effect of aminoguanidine on the platelet structure under insulin-dependent diabetes mellitus was observed.

**Key words:** platelets, NO-synthase, aggregation, structure, insulin-dependent diabetes mellitus.

УДК 616.72-007.24-92-085

О. В. Пішак, д-р мед. наук, проф., О. П. Пірожок

## ВПЛИВ МЕЛАТОНІНУ НА ДОБОВУ ОРГАНІЗАЦІЮ ФАКТОРІВ ПРО- І АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ

Буковинська державна медична академія, Чернівці

Важливим аспектом дії ліків нині вважають їх здатність покращувати перш за все якість життя хворих. Остеоартроз (ОА) є хронічною невпинно прогресуючою патологією [9], що супроводжується порушенням самопочуття хворих, часто стійким до застосованої

терапії [1; 8]. Вартість сучасних вискоефективних медикаментів для патогенетичного припинення деструкції хряща досить значна. Тому використовують відомі ліки із низькою вартістю та здатністю полегшувати страждання хворих, які не мають побічних

ефектів. Це зумовило дослідження доцільності їх використання у клініці внутрішніх хвороб [6].

Доведено, що вільнорадикальні процеси ушкодження посідають чільне місце у патогенезі ОА [3]. Дослідження вчених останніх років показали,

що одним із найпотужніших природних антиоксидантів є мелатонін (МТ). Цей ефект обумовлений особливістю будови молекули МТ, внаслідок чого він «захоплює» (скавенджує) [10] та знешкоджує пероксид водню ( $H_2O_2$ ) та  $OH^-$  [4]. На користь застосування МТ у ревматології при остеоартрозі свідчить виникнення захворювання після 40 років, коли рівень МТ фізіологічно значно зменшений [5]; кореляція розвитку ОА з фізичним навантаженням, при якому МТ нівелює надлишок прооксидантних факторів; виражені вікові порушення рівня прооксидантних та антиоксидантних факторів; здатність запобігати розвитку естрогендефіцитного та вікозалежного остеопорозу та сприяти відновному ремоделюванню кістки [7; 8].

Мета нашого дослідження — вивчення добової організації параметрів анти- і прооксидантної систем у хворих на ОА та оцінка терапевтичної ефективності стандартного лікування з урахуванням хронобіологічного аспекту й порівняння результатів з аналогічними, отриманими при використанні в комплексному лікуванні МТ [3].

#### **Матеріали та методи дослідження**

Обстежено 20 хворих на ОА. Діагноз визначали на підставі критеріїв Американської ревматологічної асоціації (1990) [2]. У жодного хворого не було ознак синовіту, супровідної гастроентерологічної, нефрологічної, легеневої патології у стадії загострення, субта декомпенсованої серцевої патології. Серед хворих переважали особи жіночої статі (19:1). Вік пацієнтів становив ( $53,3 \pm 1,5$ ) року. Для порівняння використовували дані, отримані при обстеженні 10 практично здорових осіб, зіставлюваних за віком і статтю.

На початку спостереження всі пацієнти були розподілені на дві групи. Кожна група

включала по 10 осіб. Перша — група порівняння, до якої увійшли хворі, котрі отримували стандартне лікування (СЛ) в обсязі базисної терапії [9], що включало нестероїдні протизапальні препарати НПЗП (диклофенак або німесулід) звичайними терапевтичними дозами, хондропротектор алфлутоп по 1 мл внутрішньом'язово глибоко один раз на добу (10 ін'єкцій), масаж та місцеві засоби (фастум-гель, долгіт-крем тощо).

Другу, основну групу, становили пацієнти, яким додатково після 22.00 призначали мелатонін дозою 50 мкг/кг маси тіла.

Для виконання біохімічних досліджень у хворих брали 7–8 мл крові з ліктьової вени з 4-годинним інтервалом (6 разів на добу) у перший день перебування у стаціонарі та після закінчення 10-денного курсу лікування (на 11–12-ту добу). Оцінено активність каталази, рівень відновленого глутатіону (ВГ), малонового альдегіду (МА), вільнорадикальної модифікації білка (ВМБ). Усі дослідження виконано за стандартними біохімічними методиками. Результати оцінено з використанням Косинор-аналізу та статистично.

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

У пацієнтів, хворих на остеоартроз, до лікування ритм ВГ втрачав добову залежність порівняно з контролем. Мезор зростав в 1,3 разу, тимчасом як вірогідних змін амплітуди не відмічалось. Максимальні значення виявляли у ранковий (6.00) та вечірній час (18.00). Наприкінці спостереження при стандартному лікуванні зафіксовано помірне вірогідне зниження рівня ВГ (14,5 %) у вечірньо-нічний час порівняно із показниками у хворих на ОА до лікування і зростання його у період з 10.00 до 18.00. Мінімальні значення припадали на проміжок часу 22.00–6.00, що надавало ритму інверсного

характеру порівняно з контрольною групою. Середньодобовий вміст ВГ мав тенденцію до збільшення.

Включення МТ до комплексного лікування приводило до помірного (20,0 %) зростання вмісту ВГ о 2.00 і утримання його значення до 6.00, тобто до модифікації хроноритму так, що співвідношення максимумів у цей час нагадувало фізіологічне. Друге зростання вмісту ВГ, хоча й незначне, при застосуванні МТ реєстрували о 14.00. Середньодобове значення ВГ у цілому зменшувалося (рис. 1.)

У хворих на ОА до лікування значно збільшувалися амплітуда та мезор ритму активності каталази. Максимальні значення виявлено о 18.00, мінімальні — у передранковий час (6.00). Активність каталази при стандартному лікуванні зменшувалася в середньому на 25,0 % за добу, але нерівномірно. Вночі, з 22.00 до 6.00, її активність залишалася високою (85,2 % від вихідного рівня). За рахунок цього хроноритм каталазної активності втрачав свій синусоїдоподібний вигляд. За умови застосування МТ активність каталази зменшувалася на 23,8–60,0 % порівняно з вихідними даними. Вірогідне зниження активності в нічний час становило 30,4 %. Слід відмітити збіг максимальних і мінімальних значень активності каталази порівняно з контролем у часі (рис. 2).

У хворих на ОА значно зростав середньодобовий вміст МА, максимальні значення виявляли в першій половині доби (2.00–14.00). При лікуванні зміни вмісту МА нагадували аналогічні зміни вмісту каталази — вдень на фоні СЛ досягнуто значного (36,0–49,0 %) покращання, однак вночі така позитивна динаміка не була підтверджена статистично, а о 18.00 та 2.00 спостерігали вірогідне підвищення вмісту МА порівняно із вихідним рівнем

на 5,6 і 22,0 %, відповідно. За рахунок появи цих максимумів МА у зазначені години хроноритмологічна крива мала спотворений вигляд, віддалений від синусоїдного (рис. 3).

У хворих, які отримували МТ, крива МА зберігала структуру, що мала до початку лікування без часового зсуву мініфаз. Таке стало можливим завдяки відносно рівномірному зменшенню концентрації МА в крові впродовж доби (ступінь зменшення МА становив 31,0–41,0 %). Незначних змін зазнавав рівень продуктів ліпопероксидації о 14.00, формуючи максимум добової кривої, проте негативна динаміка не була зафіксована у жодній із точок. За розташуванням акрофази ритм МА після лікування із застосуванням МТ нагадував криву, що характеризувала вміст ВГ, та виявляв

інверсію о 14.00 відносно активності каталази.

Результати оцінки ВМБ характеризувалися різницею між характером добової кривої у хворих на ОА порівняно із контролем, котра полягала у спотворенні за рахунок вірогідного підвищення рівня ВМБ о 6.00.

Ритм продуктів ВМБ за СЛ зберігав співвідношення максимальних та мінімальних значень, які виявлено до початку лікування, причому більш суттєві зміни їх вмісту спостерігали у вечірній період о 6.00, незважаючи на деяке покращання (9,9 %), та о 18.00. У цілому мезор ритму становив 80,6 % від вихідного, вірогідно перевищуючи контрольні значення в 1,5 разу.

При використанні МТ загальний вигляд хронограми вмісту продуктів ВМБ набув вигляду синусоїди. Мезор рит-

му вірогідно суттєво зменшився. На завершення лікування рівень ВМБ не перевищував значень групи контролю. Особливістю динаміки цього показника було те, що вміст продуктів ВМБ вірогідно став мінімальним до початку терапії, тобто о 6.00 та 14.00 (години максимумів). Максимум ритму припадав на 10.00, однак величина параметра о цій годині не перевищувала аналогічної до початку лікування (рис. 4).

Слід відмітити, що 14.00 є часом мінімальної резистентності для хворих на ОА, оскільки саме в цей час у них спостерігається максимальна активність ПОЛ, ВМБ і мінімальний вміст антиоксидантів.

У цілому, висока активність каталази і підвищений вміст ВГ є свідченням того, що на I–II стадіях розвитку ОА ще не відбулося виснаження захисних ресурсів організму, а навпаки, спостерігається їх компенсаторна гіперактивність [5].

За результатами проведеного лікування було встановлено, що СЛ хоча і приводило у більшості часових координат до покращання досліджуваних параметрів, виявляло меншу активність щодо факторів, які є маркерами вільнорадикальних процесів. Зокрема, при аналізі рівня МА встановлено, що вдень СЛ мало значну активність щодо пригнічення процесів ПОЛ, а ввечері, за принципом зворотного зв'язку, відбувалася не лише реактивація, але й збільшення параметрів, отриманих до початку лікування. Недостатній вплив на вільнорадикальні ушкоджуючі процеси вночі та у передранковий час підтвердив аналіз ритму ВМБ, що виявив збереження патологічного максимуму в цей час.

Про недостатній вплив на зазначені процеси свідчила динаміка вмісту й активності факторів антиоксидантного захисту. При задовільному процесі відновлення функцій та зниження генерації активних форм кис-

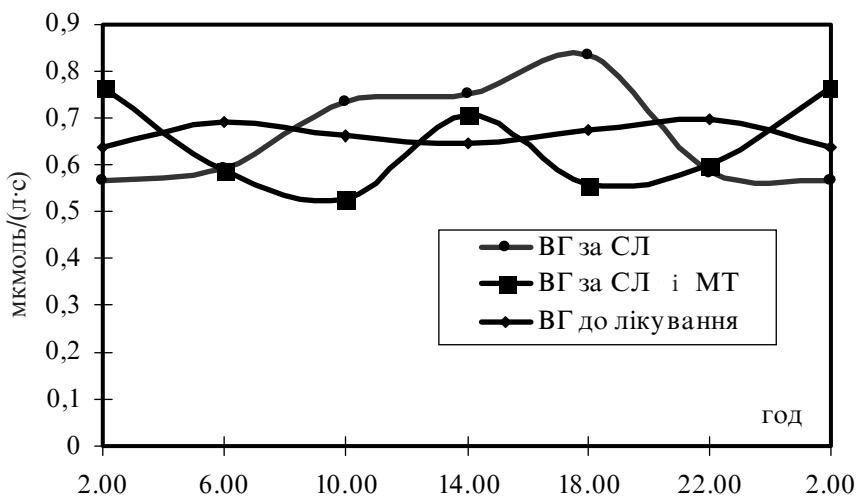


Рис. 1. Динаміка рівня відновленого глутатіону у хворих на остеоартроз після лікування

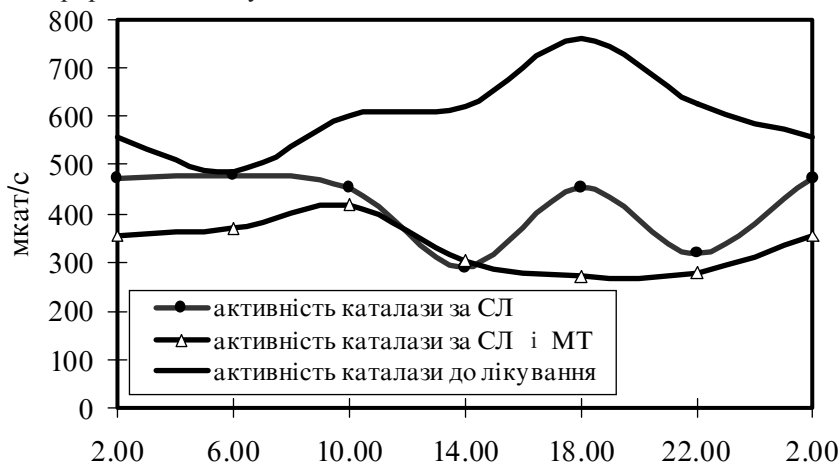


Рис. 2. Активність каталази після лікування хворих на остеоартроз

ню потреба у згаданих факторах знижується, що є причиною зменшення їх продукції. Хоча активність каталази суттєво знижувалася при СЛ, рівень ВГ зростав, що доводить продовження перебігу альтерації в уражених органах.

Застосування МТ у комплексному лікуванні хворих на ОА мало свої відмінності як щодо ступеня вираженості змін, так і щодо структури біоритмів функцій після завершення терапії. Так, було встановлено рівномірне значне зниження рівня МА та ВМБ впродовж доби (значення наближалися до контрольних). За цих умов максимальні рівні цих параметрів відмічали о 14.00, тобто в період, доступний терапевтичному додатковому управлінню без створення незручностей для хворого (наприклад, додаткового прийому медикаментів у нічний час). Ефективність МТ підтверджена нормалізацією показників активності каталази та вмісту ВГ — останній зростав одразу після прийому МТ, підтверджуючи таким чином його антиоксидантні властивості (здатність збільшувати синтез факторів утворення антиоксидантних сполук).

Середньодобові рівні антиоксидантів вірогідно знижувалися при застосуванні МТ, підтверджуючи відсутність потреби в них після терапевтичного курсу.

### Висновки

1. Встановлено, що призначення стандартного лікування пацієнтам із остеоартрозом є ефективним вдень і призводить до реактивації вільнорадикального ушкодження вночі, а це в свою чергу потребує додаткового використання медикаментів, створюючи незручності для хворого і лікаря.

2. Застосування мелатоніну в комплексному лікуванні хворих на остеоартроз виявляє помірні антиоксидантні властивості, а також визначає добову організацію перебігу вільнорадикальних процесів так, що максимальна їх активність зміщується на денний час, стаючи доступною для терапевтичного керування в зручні для лікаря і пацієнта години.

3. Зважаючи на отримані результати і дані літератури, перспективним при остеоартрозі можна вважати дослідження впливу комплексного лікування з використанням мелатоніну на метаболізм сполучної тканини та кісткову ремоделюю.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Коваленко В. Н., Борткевич О. П. Остеоартроз: Практ. рук. — К.: Морион, 2003. — 448 с.

2. Коваленко В. Н., Шуба Н. М. Ревматические болезни: номенклатура, классификация, стандарты диагностики и лечения. — К.: КомПолиС., 2001. — 123 с.

3. Комаров Ф. И., Рапопорт С. И. Хронобиология и хрономедицина. — М.: Триада-Х, 2000. — 488 с.

4. Мецишен І. Ф., Пішак В. П., Заморський І. І. Мелатонін: обмін та механізм дії // Буков. мед. вісн. — 2001. — Т. 5, № 2. — С. 4-11.

5. Rhythmic variations in pain, stiffness, and manual dexterity in hand osteoarthritis / N. Bellamy, R. B. Sothorn, J. Campbell, W. W. Buchanan // Ann. Rheum. Dis. — 2002. — N 61. — P. 1075-1080.

6. Moore R. A. The hidden costs of arthritis treatment and the cost of new therapy — the burden of non-steroidal anti-inflammatory drug gastropathy. — Rheumatology (Oxford). — 2002. — N 41. — P. 7-15.

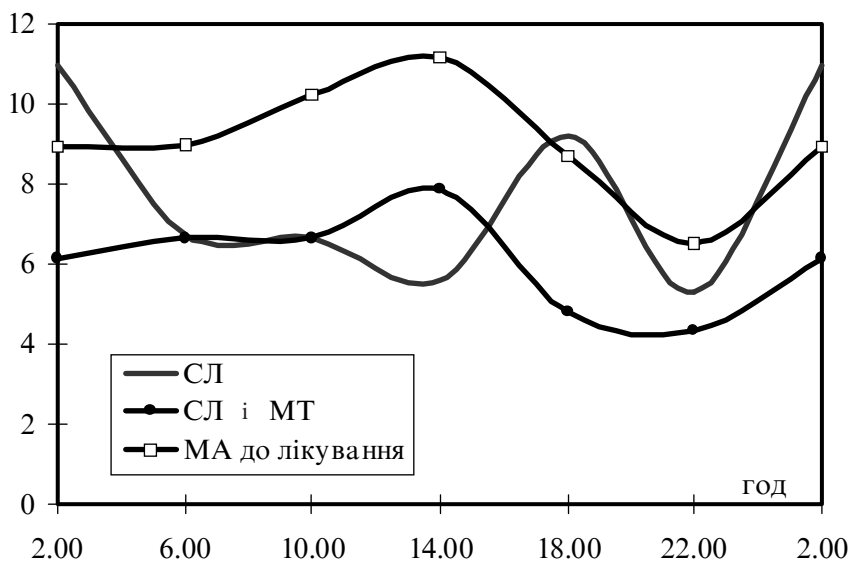


Рис. 3. Рівень малонового альдегіду у хворих на остеоартроз після лікування

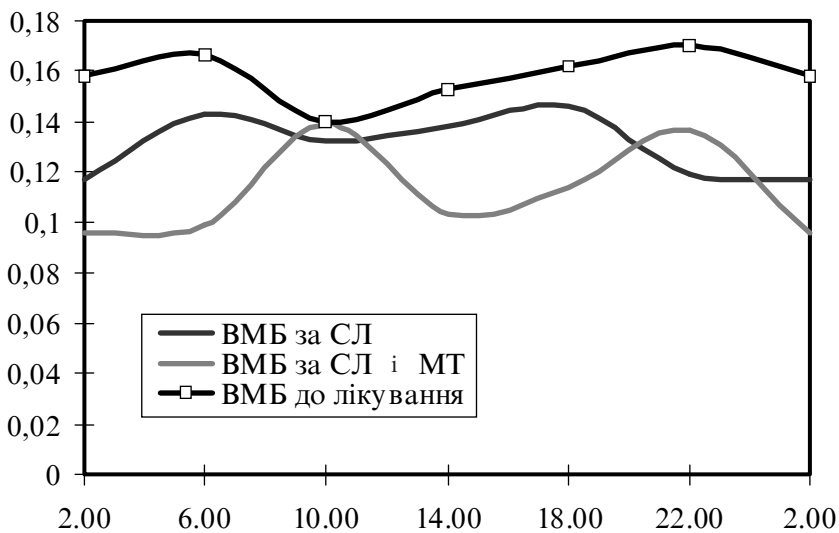


Рис. 4. Рівень продуктів вільнорадикальної модифікації білка у хворих на остеоартроз

7. *Melatonin stimulates proliferation and type I collagen synthesis in human bone cells in vitro* / O. Nakade, H. Koyama, H. Arij, A. Yajima, T. Kaku // *Pineal Res.* — 1999, Sep. — Vol. 27 (2). — P. 106-110.

8. *The relationship between the daily profile of chosen biochemical markers of bone metabolism and melatonin and*

*other hormone secretion in rats under physiological conditions* / Z. Ostrowska, B. Kos-Kudla, B. Marek, D. Kajdaniuk, N. Ciesielska-Kopacz // *Neuroendocrinol. Lett.* — 2002, Oct. — Dec. — Vol. 23 (5-6). — P. 417-425.

9. *EULAR recommendations for the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the Standing*

*Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT)* / A. Pendleton, N. Arden, M. Dougados et al. // *Ann. Rheum. Dis.* — 2000. — Vol. 59. — P. 936-944.

10. *Zhou X.-H., Li J.-C. Влияние мелатонина на свободные радикалы и механизм его действия* // *Zhongguo yaolixue tongbao.* — 1999. — N 1. — P. 24-27.

УДК 616.72-007.24-92-085

О. В. Пішак, О. П. Пірожок

#### ВПЛИВ МЕЛАТОНИНУ НА ДОБОВУ ОРГАНІЗАЦІЮ ФАКТОРІВ ПРО- І АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ

Оцінено застосування мелатоніну в комплексному лікуванні хворих на остеоартроз. Встановлено, що дана терапія виявляє значну ефективність у вечірні години та порівняно із терапевтичними схемами полегшує терапевтичне керування перебігом вільнорадикальних процесів в організмі.

**Ключові слова:** остеоартроз, мелатонін, добовий ритм, анти- і прооксиданти, стандартні терапевтичні схеми.

UDC 616.72-007.24-92-085

O. V. Pishak, O. P. Pirozhok

#### INFLUENCE OF MELATONIN ON PRO- AND ANTI-OXIDANT FACTORS CIRCADIAN ORGANIZATION IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS

Evaluation of melatonin administration in complex treatment of patients with osteoarthritis was performed. Considerable effectiveness of above-mentioned therapy at night-time and improvement of free-radical processes therapeutic management were proven.

**Key words:** osteoarthritis, melatonin, circadian rhythm, pro- and antioxidants, standard therapeutic schemes.

УДК 616-089:616.12-008.331.1:612.15

О. В. Бесяков, *д-р мед. наук*, М. В. Руденко, *канд. мед. наук*,  
Ю. В. Грубнік, *д-р мед. наук*, О. О. Свірський, *д-р мед. наук*,  
П. І. Пустовойт, *канд. мед. наук*, О. В. Добруха

## ЗМІНИ РЕГІОНАРНОГО КРОВООБІГУ В НАЙБЛИЖЧОМУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ У ХІРУРГІЧНИХ ХВОРИХ ІЗ ПОРТАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

*Одеський державний медичний університет*

У післяопераційному періоді порушення регіонарного кровообігу зумовлені як погіршенням параметрів центральної гемодинаміки, так і вираженістю органічних змін в органах-мішенях. Додатковими факторами, які різко погіршують органний кровотік у хворих із недостатністю печінки, є портальна гіпертензія (ПГ) та ендотоксикація, а супровідна ішемічна хвороба серця (ІХС), яка часто трапляється при цьому, відіграє значну роль у рівні формування гіперфункції міокарда після операції [3; 6].

Хірургічні втручання з приводу гострих запальних процесів у черевній порожнині покращують наповнювання кров'ю печінки, частково знижують портальну гіпертензію та покращують венозний відтік від органів черевної порожнини [2; 5]. При цьому поліпшується також насосна функція серця. Тимчасом післяопераційні зміни кровотоку, які виникають одночасно в органах великого та малого кіла кровообігу, як правило, не пов'язані безпосередньо з основним хірургічним

захворюванням, оскільки при цьому має велике значення перерозподіл об'єму циркулюючої крові (ОЦК) [3]. А вже згадана ІХС як причина низького серцевого викиду (СВ) перешкоджає швидкому відновленню регіонарного кровотоку, спонукаючи до обов'язкової кардіальної терапії впродовж кількох днів (або й тижнів) [1; 3].

Отже, корекція ПГ є важливою ланкою нормалізації параметрів гемодинаміки в найближчому післяопераційному періоді [2; 4]. Така низка пато-