

МОРФОЛОГІЧНІ ОЗНАКИ ПЛАЦЕНТАРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПРИ ГІПОКСІЇ ПЛОДА І НОВОНАРОДЖЕНОГО РІЗНОГО ГЕНЕЗУ

Вивчалися посліди при гіпоксії плода і новонародженого.

Встановлено, що, незалежно від причини, яка спричинила гіпоксію, розвивається плацентарна недостатність, обумовлена комплексом гемодинамічних розладів, інволютивно-дистрофічних процесів, патологічною формою дозрівання. Компенсація плацентарної недостатності досягається гіперплазією термінальних ворсинок, капілярів у них з утворенням синцитіокапілярних мембран, функціонально активних синцитіальних вузликів.

Ключові слова: гіпоксія, плід, новонароджений, плацентарна недостатність.

MORPHOLOGICAL SIGNS OF PLACENTAR INSUFFICIENCY IN HYPOXIA OF FETUS AND NEWBORN OF DIFFERENT GENESIS

The studies were carried out on afterbirths in hypoxia of fetus and newborn.

It was discovered that instead of hypoxia cause, placental hypoxia caused by hemodynamical malfunctions complex, involutive-dystrophical processes and pathological development occur. Compensation of placental hypoxia is achieved due to terminal villi and their capillars' hyperplasia with syncytiocapillar membranes and functionally active syncytial nodes development.

Key words: hypoxia, fetus, newborn, placental insufficiency.

УДК 616.024-009.27.612.37

О. М. Нєнова

ВПЛИВ РЕКОМБІНАНТНОГО ІНТЕРФЕРОНУ АЛЬФА-2 ЛЮДИНИ ПРЕПАРАТУ «ЛАФЕРОН» НА ЦИКЛ СПАННЯ-НЕСПАННЯ У ЩУРІВ ІЗ СИНДРОМОМ КІНДЛІНГУ*Одеський державний медичний університет*

Вплив факторів імунологічної природи на мозок тварин супроводжується змінами збудливості окремих його утворень, зокрема дія фактора некрозу пухлин-альфа супроводжується зниженням судомних порогів, підвищенням збудливості нейрональних популяцій [1]. Останнім часом встановлено, що препарати інтерферону-альфа (ІФН- α) при їх системному (внутрішньочеревинному та внутрішньовенному застосуванні) викликають суттєві зміни збудливості утворень головного мозку [2–5]. Встановлено, що за умов тривалого застосування ІФН- α спостерігається індукція цитокінової системи [6], зниження рівня серотоніну, триптофану та збільшення вмісту кінуренінів [3; 7]. Загалом подібні зміни є відповідальними за виникнення депресивних порушень і зниження судомних порогів [3; 5]. З другого боку, в

наших дослідженнях [8] встановлено, що за умов активації рецепторів збуджуючих амінокислот як каїновою кислотою, так і NMDA використання ІФН- α супроводжується в тому числі й антиепілептичною дією. Цей ефект може бути наслідком блокування рецепторів відповідними кінуренінами.

Дослідження поведінкових реакцій тварин, таких як показників фаз спання-неспанья, дозволяє визначитися щодо збудливості головного мозку [9]. Крім того, характеристики парадоксального сну є інформативними відносно адаптивних можливостей організму, його здатності протистояти стресорним факторам [10]. Розлади механізмів регуляції континууму спання-неспанья становлять важливу частину патофізіологічних механізмів виникнення та розвитку хронічної епілептичної активності

за умов формування кіндлінг-синдрому [11; 12].

Метою даної роботи було дослідження циклу спання-неспанья у щурів із синдромом кіндлінгу та особливості цих показників за умов використання препарату ІФН- α «Лаферон».

Матеріали та методи дослідження

Роботу виконано на 33 щурах-самцях лінії Вістар масою від 180 до 250 г, які перебували за звичайних умов утримання та годування осінньої пори року.

Кіндлінг спричинювали за допомогою повторного щодобового внутрішньочеревинного застосування коразолу підпороговою дозою (35,0 мг/кг) [11]. Усього здійснювали 21 ін'єкцію епілептогену. В дослідженні спостерігали тих щурів, у яких останні три введення коразолу викликали повторні

генералізовані тоніко-клонічні судоми. Групою контролю служили інтактні тварини, яким за аналогічних умов застосовували внутрішньочеревинне введення фізіологічного розчину в об'ємі 0,2–0,5 мл на 100 г маси.

Щурів спостерігали безперервно індивідуально протягом 4 год, через 24 год з моменту останнього застосування коразолу за умов їх вільної поведінки та однакового ступеня шумів й освітлення (з 11.00 до 15.00). За поведінковими характеристиками визначали такі показники циклу: активне неспання (АН), пасивне неспання (ПН), повільно-хвильовий сон (ПХС) і парадоксальний сон (ПС) [7]. Крім того, досліджували латентні періоди засинання (ЛПЗ) і парадоксального сну (ЛППС).

Застосування ІФН- α (препарат «Лаферон») здійснювали внутрішньочеревинно дозою 10 000 МО/кг і через 20 хв починали спостереження. Тваринам групи контролю за аналогічних умов застосовували фізіологічний розчин NaCl.

Для статистичної обробки використовували метод ANOVA, який супроводжувався тестом Newman — Keuls.

Результати дослідження та їх обговорення

Тривалість фази АН у кіндлінгових тварин збільшувалася порівняно з контролем на 71,2 % ($P < 0,05$), тимчасом як за умов застосування ІФН у щурів контрольної групи цей показник зменшувався і становив 27,4 % від загального континууму циклу спання-неспання ($P > 0,05$) (таблиця). За умов використання ІФН у щурів з розвинутим кіндлінг-синдромом тривалість АН становила 38,6 % загального часу спостереження поведінки тварин. Причому цей показник був меншим, ніж у групі тварин з кіндлінговими проявами, на 29,5 % ($P < 0,05$).

Під впливом ІФН спостерігалось збільшення ПН у групі інтактних тварин на 26,1 % ($P > 0,05$) та його скорочення у щурів з розвинутим кіндлінгом на 25,4 % ($P > 0,05$).

Латентний період засинання тварин збільшувався у щурів з кіндлінг-синдромом на 32,0 % ($P > 0,05$). Застосування ІФН спричинювало зменшення цього показника у групі інтактних тварин на 37,5 % ($P < 0,05$) і на 12,0 % — у кіндлінгових щурів ($P > 0,05$).

Тривалість фази ПХС за умов виникнення розвинутих проявів кіндлінгу скорочувалась на 37,8 % порівняно з групою контролю ($P < 0,05$). Під впливом ІФН спостерігалось збільшення фази ПХС на 34,3 % у групі кіндлінгових тварин ($P > 0,05$). В інтактних щурів застосування ІФН супроводжувалося зниженням тривалості ПХС на 13,0 % ($P > 0,05$).

Латентний період парадоксального сну під впливом резерпіну значно зростав порівняно з контролем на 44,2 % ($P < 0,05$). Водночас, під впливом ІФН у інтактних щурів спостерігалось зменшення цього показника на 30,8 % ($P > 0,05$). Застосування ІФН у щурів із синдромом кіндлінгу супроводжувалося зменшенням (на 24,5 %) тривалості фази ЛППС

порівняно з показником у групі тварин з розвинутим кіндлінгом ($P < 0,05$).

Тривалість фази ПС у групі щурів із розвинутим кіндлінгом скорочувалася на 39,8 % порівняно з групою інтактних тварин ($P < 0,05$). Під впливом ІФН спостерігалось збільшення тривалості фази ПС на 57,9 % у кіндлінгових щурів ($P < 0,05$), а у інтактних тварин реєструвалося незначне подовження фази ПС (на 12,7 %; $P > 0,05$).

Таким чином, отримані дані свідчать про те, що за умов формування кіндлінгового синдрому спостерігається порушення циклу спання-неспання у вигляді значного подовження періоду активного неспання, зниження тривалості фази ПХС, ПС, та збільшення ЛППС. Зважаючи на те, що механізми ПС є відповідальними за контроль збудливості нейрональних утворень і можуть спричинювати зниження рівня епілептогенного збудження мозку [11; 12], зменшення виразності ПС можна вважати елементом патогенезу хронічного епілептичного синдрому за умов кіндлінгу. Також певні компоненти ПХС можуть бути відповідальними за пригнічення епілептичної активності [4; 11], а тому зменшення фази ПСС також можна розглядати як приклад функ-

Таблиця
Показники циклу сон-неспання у щурів з кіндлінг-синдромом за умов застосування ІФН- α

Показник	Група контролю, n=10	Кіндлінг-синдром, n=8	Контроль+ ІФН- α , n=7	Кіндлінг+ ІФН- α , n=8
Активне неспання	76,7 \pm 8,7	131,5 \pm 11,8*	65,7 \pm 5,9#	92,7 \pm 8,8#
Пасивне неспання	49,4 \pm 3,2	38,7 \pm 5,8	62,3 \pm 6,2 #	46,4 \pm 5,2
Латентний період засинання	56,3 \pm 4,4	74,3 \pm 7,2	35,2 \pm 4,1*#	65,4 \pm 6,2@
Повільно-хвильовий сон	63,7 \pm 7,8	39,6 \pm 4,7*	55,4 \pm 6,6	53,2 \pm 4,9
Латентний період ПС	96,7 \pm 10,5	139,4 \pm 12,3*	66,9 \pm 7,0#	105,3 \pm 9,4@
Тривалість ПС	50,2 \pm 5,6	30,2 \pm 3,3*	56,6 \pm 6,0#	47,7 \pm 4,5#

Примітка. $P < 0,05$: * — порівняно з групою контролю; # — порівняно з групою щурів із розвинутим кіндлінг-синдромом; @ — порівняно з групою інтактних щурів із застосуванням ІФН- α .

ціонального зниження антиепілептичних механізмів мозку.

Цікавим є той момент, що вплив препаратів ІФН- α приводить збільшення виразності повільнохвильових компонентів ЕЕГ [4], і тому деяке відновлення фази ПХС під впливом ІФН- α , яке спостерігалось у наших дослідженнях, можна розглядати як вплив препарату на ендogenous механізми генерування повільнохвильових коливань. З другого боку, певний дефіцит фази ПХС може бути наслідком зниження активності системи інтерферону за умов коразол-викликаного кіндлінг-синдрому.

Зважаючи на те, що ІФН- α посилює метаболізм триптофану, можна вважати, що ефекти, які спостерігались, є наслідком активації серотонінергічної медіації, яка пригнічує епілептогенне збудження [9; 12]. При цьому можливим є те, що тривалий вплив ІФН- α може супроводжуватися протилежним впливом, а саме некомпенсованим зниженням рівня триптофану з подальшим посиленням епілептогенного збудження мозку, що спостерігається при хронічному застосуванні ІФН- α [3; 4].

Висновки

1. За умов коразол-викликаного кіндлінгу спостерігаються розлади циклу спання-

неспанья у вигляді подовження фази активного неспанья, скорочення повільнохвильової фази сну, подовження латентного періоду парадоксального сну та скорочення його тривалості.

2. Під впливом ІФН- α у кіндлінгових тварин відбувається зменшення фази активного неспанья, збільшення тривалості фаз повільнохвильового та парадоксального сну, скорочення латентного періоду виникнення парадоксального сну. У інтактних тварин застосування ІФН- α супроводжувалося скороченням латентного періоду засинання.

ЛІТЕРАТУРА

1. *The role of TNF- α in amygdaloid kindled rats* / A. A. Shandra, L. S. Godlevsky, R. S. Vastyanov et al. // *Neurosci. Res.* — 2002. — Vol. 42. — P. 147-153.

2. *Каркищенко Н. Н., Каркищенко В. Н., Пчелинцев С. Ю.* Психотропное, антистрессорное и антиноцицептивное действие интерферона // *Вестн. РАМН.* — 1999. — Т. 10. — С. 18-19.

3. *Increased depressive ratings in patients with hepatitis C receiving interferon-alpha-based immunotherapy are related to interferon-alpha-induced changes in the serotonergic system* / S. Bonaccorso, V. Marino, A. Puzella et al. // *J. Clin. Psychopharmacol.* — 2002. — Feb. — Vol. 22 (1). — P. 86-90.

4. *Alterations of quantitative EEG and mini-mental state examination in interferon- α treated hepatitis C* / S. Kamei, T. Sakai, M. Matsuura et al. // *European Neurology.* — 2002. — Vol. 48. — P. 102-107.

5. *Loftis J. M., Hauser P.* Safety of the treatment of interferon-alpha-induced depression // *Psychosomatics.* — 2003. — Nov-Dec. — Vol. 44 (6). — P. 524-526.

6. *Immunotherapy with interferon-alpha in patients affected by chronic hepatitis C induces an intercorrelated stimulation of the cytokine network and an increase in depressive and anxiety symptoms* / S. Bonaccorso, A. Puzella, V. Marino et al. // *Psychiatry Res.* — 2001. — Dec. — Vol. 15 (1-2). — P. 45-55.

7. *Effects of chronic administration of interferon alpha A/D on serotonergic receptors in rat brain* / S. Abe, T. Hori, T. Suzuki et al. // *Neurochem. Res.* — 1999. — Mar. — Vol. 24 (3). — P. 359-363.

8. *Годлевський Л. С., Нєнова О. М., Бзіта В. Л.* Вплив інтерферону ІФН-2 α на судомну активність, викликану NMDA в щурів // *Клін. та експеримент. патологія.* — 2004. — Т. III, Ч. 1. — С. 248-250.

9. *Elazar Z., Hobson J. A.* Neuronal excitability control in health and disease // *Progr. Neurobiol.* — 1985. — Vol. 85, N 2. — P. 141-188.

10. *Rotenberg V. S.* Functional deficiency of REM sleep and the role of this deficiency in the pathogenesis of neurotic and psychosomatic disturbances // *Neurobiology of sleep-wakefulness cycle* / Ed. by T. N. Oniani. — Tbilisi: Metsniereba, 1988. — P. 459-464.

11. *Шандра А. А., Годлевский Л. С., Брусенцов А. И.* Киндлинг и эпилептическая активность. — Одесса, 1999. — 270 с.

12. *Long-lasting effects of feline amygdala kindling on monoamines, seizures and sleep* / M. N. Shouse, R. J. Staba, S. F. Saquib, P. R. Farber // *Brain Research.* — 2001. — Vol. 892. — P. 147-165.

УДК 616.024-009.27.612.37

ВПЛИВ РЕКОМБІНАНТНОГО ІНТЕРФЕРОНУ АЛЬФА-2 ЛЮДИНИ ПРЕПАРАТУ «ЛАФЕРОН» НА ЦИКЛ СПАННЯ-НЕСПАННЯ У ЩУРІВ ІЗ СИНДРОМОМ КІНДЛІНГУ

О. М. Нєнова

Формування кіндлінгу за допомогою введень коразолу в підпорогових дозах (35,0 мг/кг, внутрішньочеревинно) супроводжується збільшенням фази активного неспанья (на 71,2 %), зменшенням фаз повільнохвильового сну і парадоксального сну (ПС) — відповідно на 37,8 та 39,8 %, а також подовженням латентного періоду ПС на 44,2 %. Під впливом ІФН-альфа (10 000 МО/кг, внутрішньочеревинно) в інтактних щурів реєструвалося скорочення латентного періоду засинання (на 37,5 %), тимчасом як у кіндлінгових тварин відмічалось скорочення тривалості фази активного неспанья (на 22,0 %), зменшення латентного періоду ПС (на 34,1 %) і збільшення тривалості ПС — на 17,7 %.

Ключові слова: коразолів кіндлінг, цикл спання-неспанья, інтерферон-альфа.

UDC 616.024-009.27.612.37

THE INFLUENCE OF HUMAN INTERFERON ALPHA-2 — "LAFERON" UPON SLEEP-WAKEFULNESS CYCLE IN KINDLED RATS

O. N. Nyenova

Kindling induction via corazol subthreshold administrations (35,0 mg/kg, i.p.) was followed by enlargement of active wakefulness phase (by 71,2 %), reduction of both slow-wave sleep and paradoxical sleep phases correspondingly by 37,8 and 39,8 %. The prolongation of the latent period of paradoxical sleep precipitation — by 44,2 % was also noted. Interferon (10,000 IU/kg, i. p.) induced the shortening of the latent period of sleep in intact rats by 37,5 %, while in kindled rats the shortening of the phase of active wakefulness by 22,0 % along with shortening of latency by 34,1 % and prolongation of total duration of paradoxical sleep by 17,7 % was registered.

Key words: kindling, sleep-wakefulness cycle, interferon-alpha.