

ПЕРОКСИДНА ОКСИДАЦІЯ ЛІПІДІВ І ОКИСНА МОДИФІКАЦІЯ БІЛКІВ МЕМБРАН ЛІМФОЦИТІВ ПРИ УРОГЕНІТАЛЬНОМУ ХЛАМІДІОЗІ

У суспензії лімфоцитів хворих на урогенітальний хламідіоз і практично здорових донорів визначали рівень продуктів ПОЛ та ступінь окисної модифікації білків. Також оцінювали Na/K- і Ca-АТФазну активність. Доведено, що в мембранах лімфоцитів хворих на хламідіоз спостерігається підвищений рівень як продуктів ліпопероксидації поліненасичених жирних кислот, так і модифікованих білків. Відмічається активація роботи Ca-АТФази. Припускається, що ці зміни можуть викликати збій в імунній системі хворих на урогенітальний хламідіоз та призвести до хронізації патологічного процесу.

Ключові слова: урогенітальний хламідіоз, лімфоцити, продукти ПОЛ, окисна модифікація білків, транспортні АТФази.

PEROXIDATION OF LIPIDS AND OXIDATIVE MODIFICATION OF LYMPHOCYTES MEMBRANES PROTEINS AT UROGENITAL CHLAMYDIOSIS

In lymphocytes suspension of patients suffering from urogenital chlamydiosis and practically healthy donors defined the level of LPO products and the degree of oxidative modification of proteins were defined. Na/K-and Ca-ATP activity were also estimated. It is shown, that in lymphocytes membranes of the patients with chlamydiosis the elevated level of both products of lipoperoxidation of PUFA and the modified proteins. Activation of Ca-ATP is noted. It is assumed that these changes can cause disorder in the immune system of the patients with urogenital chlamydiosis and lead to chronization of the pathological process.

Key words: urogenital chlamydiosis, lymphocytes, LPO products, transport ATP-asis, oxidative modification of proteins.

УДК 616.71+641.004.02.35:635.655:577.169+616.71-007.234

А. П. Левицький, *чл.-кор. УААН, д-р біол. наук, проф.*,

О. А. Макаренко, *канд. біол. наук,*

І. В. Ходаков,

Ю. В. Зеленина

ОСТЕОТРОПНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЕКСО НА МОДЕЛІ ГЛЮКОКОРТИКОЇДНОГО ОСТЕОПОРОЗУ

Інститут стоматології АМН України, Одеса

Остеопороз широко розповсюджений серед населення і має високу соціальну значущість, оскільки призводить до тяжких наслідків і потребує значних економічних витрат на лікування і реабілітацію хворих [1; 2]. Серйозною медичною проблемою є також вторинний остеопороз, що виникає при тривалому прийомі кортикостероїдів, роль яких у лікуванні різних захворювань постійно зростає. Для профілактики і лікування стероїдного остеопорозу призначають препарати кальцію, вітаміну D3, бісфосфонати [3]. Проведено окремі дослідження з впливу адаптогенів рослинного походження, зокрема екстракту елеутерококу, на розвиток глюкокортикоїдного

остеопорозу в експерименті [4; 5]. Раніше нами показано досить високу профілактичну і лікувальну дію препарату ЕКСО на аліментарній, постменопаузальній, гіпоестрогенній моделях остеопорозу, а також при відтворенні експериментальних пародонтитів і карієсу зубів [6]. У наших дослідженнях доведено, що остеопротекторна дія ЕКСО пов'язана з наявністю в його складі ізофлавонів [7]. Крім остеопротекторних властивостей, ЕКСО виявляє й адаптогенну дію, ефективно підвищуючи неспецифічну резистентність організму на фоні розвитку патологічних станів.

Вищевикладене дозволило сформулювати мету даної роботи — вивчити остеопротек-

торну дію ЕКСО на моделі глюкокортикоїдного остеопорозу в щурів.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводили на самцях білих щурів віком 2 міс, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Тварин розділили на три групи, по 10 особин у кожній. Перша група — інтактні тварини. Щури другої групи одержували водний розчин преднізолону добовою дозою 5 мг/кг (модель остеопорозу) [4]. Третя група на фоні моделювання остеопорозу одержувала препарат ЕКСО добовою дозою 500 мг/кг. Тривалість експерименту — 35 діб, у ході якого кожні 7 днів щурів зважували.

Дослідження стану кісткової системи щурів після закінчення експерименту проводили на вологій стегновій кістці. Спочатку визначали масу й об'єм цілої стегнової кістки [8], потім — відділеного дистального епіфіза, далі — виділеної трубчастої частини діафіза. Використовуючи отримані значення, визначали величини щільності зазначених об'єктів. У кожному фрагменті діафіза на поперечному зрізі, зробленому скальпелем при відсіканні трубки діафіза в місці закінчення третього вертлюга, під бінокулярною лупою при збільшенні $\times 9$ вимірювали діаметр (D) трубки і товщину двох протилежних ділянок стінки діафізарної трубки (d_1 і d_2). Відносну товщину стінки діафіза (I_d) розраховували за формулою:

$$I_d = \frac{d_1 + d_2}{D}$$

З іншої стегнової кістки щурів готували гомогенати для дослідження активності ферментів: лужної та кислій фосфатаз [9], еластази [10], катепсинів [11] і загальної протеолітичної активності [12]. Отримані результати обробляли методом варіаційної статистики з використанням t-критерію Стюдента [13].

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз зміни маси щурів під час експерименту довів, що середня маса тварин, які одержували з питною водою преднізолон, була за величиною нижче середньої маси щурів інтактної групи. Починаючи з 28-го дня ця відмінність стає вірогідною ($P < 0,05$) (рисунок). Середні маси щурів 1-ї і 3-ї груп вірогідно не розрізнялися протягом усього експерименту. Починаючи з 21-го дня і до кінця експерименту маса щурів 3-ї групи була вірогідно вищою, ніж у 2-й групі (див. рисунок). Відповідно середній приріст маси тіла був найменшим у 2-й групі, що одержувала преднізолон, і найбільшим — у групі, що одержувала ЕКСО на фоні преднізолону. Слід зазначити, що всі показники середнього приросту маси тіла щурів різних груп вірогідно відрізнялися між собою, що свідчить про значну чутливість цього показника порівняно з середньою масою тіла.

Проведені дослідження довели, що тривале введення преднізолону істотно гальмує приріст маси молодих щурів, а одночасне застосування ЕКСО ефективно запобігає зниженню приросту маси, індукованому

преднізолоном. При цьому приріст маси тіла щурів, які одержували ЕКСО протягом 35 днів, вірогідно перевищував цей показник у інтактних тварин (див. рисунок).

Для дослідження стану кісткової системи аналізували такі показники: щільність цілої стегнової кістки; щільність стегнової кістки, позбавленої дистального епіфіза; щільність відділеного дистального епіфіза; щільність стінки діафіза; співвідношення об'ємів дистального епіфіза і цілої стегнової кістки (відносний об'єм епіфіза); відносну товщину стінки діафіза.

Аналіз кісток інтактної групи тварин показав, що серед досліджуваних об'єктів, які мають замкнутий об'єм, найбільшу щільність має кістка, позбавлена дистального епіфіза. Меншу щільність має ціла стегнова кістка і найменшу — епіфіз (табл. 1). Щільність згаданих об'єктів відповідає їхньому ступеню мінералізації.

Досліджуючи вплив преднізолону на фізичні характеристики кісток, припускали, що найбільші зміни, спричинені посиленням резорбції, повинні відбуватися в ділянках кістки, які мають найбільш мінералізовану тканину. Очікувалося найбільше зменшення щільності саме таких ділянок. Аналіз кісток тварин 2-ї групи показав, що в об'єктів із замкнутим об'ємом щільність була нижче контрольних показників: щільність епіфіза — нижче на 1,05 %, цілої стегнової кістки — на 2,32 %. Найбільша відмінність — 2,67 % у бік зниження — відзначена для найбільш щільної частини стегнової кістки, позбавленої діафіза. Щільність цього об'єкта вірогідно відрізнялася від показника інтактної групи ($P < 0,05$) (див. табл. 1).

Товщина стінки діафіза в 2-й групі з моделюванням остеопорозу мала тенденцію до зниження. Щільність стінки діафіза в цій групі трохи збільши-

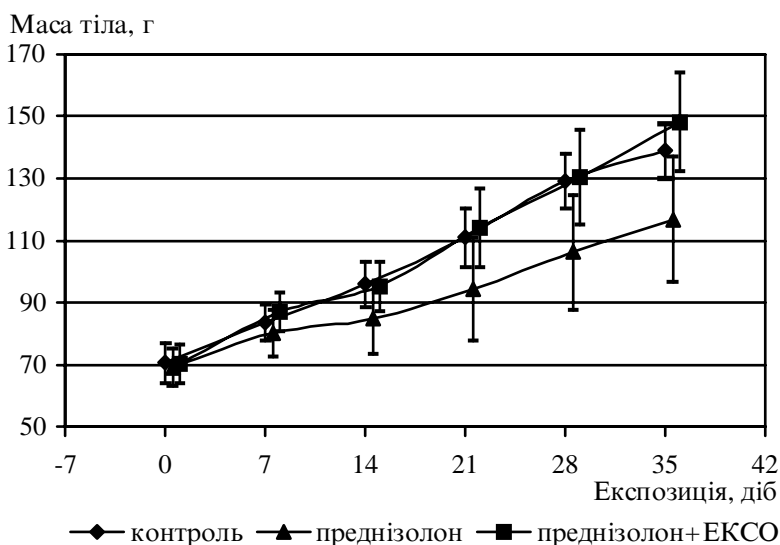


Рисунок. Зміна середньої маси щурів у експерименті

Вплив преднізолону і поєданого введення преднізолону та ЕКСО на показники стану стегнової кістки у самців білих щурів віком 3 міс, г/см³

Показник	Групи тварин		
	Стандартна дієта	Преднізолон	Преднізолон + ЕКСО
Щільність цілої стегнової кістки	$(1,380 \pm 1,096) \cdot 10^{-2}$	$(1,348 \pm 1,141) \cdot 10^{-2}$	$(1,385 \pm 7,660) \cdot 10^{-3}$ $P_2 < 0,05$
Щільність стегнової кістки без дистального епіфіза	$(1,423 \pm 1,305) \cdot 10^{-2}$	$(1,385 \pm 1,067) \cdot 10^{-2}$ $P_1 < 0,05$	$(1,413 \pm 9,250) \cdot 10^{-3}$
Щільність дистального епіфіза	$(1,242 \pm 8,209) \cdot 10^{-3}$	$(1,229 \pm 1,418) \cdot 10^{-2}$	$(1,298 \pm 7,309) \cdot 10^{-3}$ $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$
Щільність стінки діафіза стегнової кістки	$(1,988 \pm 1,726) \cdot 10^{-2}$	$(2,024 \pm 2,966) \cdot 10^{-2}$	$(1,931 \pm 2,262) \cdot 10^{-2}$ $P_2 < 0,05$
Відносний об'єм дистального епіфіза	$(0,241 \pm 6,621) \cdot 10^{-3}$	$(0,240 \pm 1,154) \cdot 10^{-2}$	$(0,244 \pm 4,679) \cdot 10^{-3}$
Відносна товщина стінки діафіза	$(0,324 \pm 1,240) \cdot 10^{-2}$	$(0,298 \pm 1,311) \cdot 10^{-2}$	$(0,327 \pm 1,164) \cdot 10^{-2}$

Примітка. У табл. 1, 2: P_1 — вірогідність відмінності від показника контрольної групи; P_2 — вірогідність відмінності від показника групи з введенням преднізолону.

лася порівняно з контрольним значенням.

Введення ЕКСО в організм щурів сприяло збереженню величини щільності цілої стегнової кістки на рівні показників інтактної групи і вірогідному підвищенню ($P < 0,05$) порівняно зі щільністю кісток у групі, в якій моделювали остеопороз. Щільність стегнової кістки, позбавленої діафіза, у 3-й групі, що одержувала ЕКСО, не відрізнялася вірогідно від контрольних значень і показників у групі з остеопорозом. Щільність дистального епіфіза під дією ЕКСО вірогідно перевищила і контрольний показник, і щільність епіфіза в групі з остеопорозом на найвищому рівні значущості ($P < 0,001$). Щільність стінки діафіза в 3-й групі, що одержувала ЕКСО, виявилася вірогідно нижчою, ніж

у 2-й групі. Відносний об'єм діафіза і відносна товщина стінки діафіза мали тенденцію до збільшення в групі, що одержувала ЕКСО на фоні введення преднізолону.

У табл. 2 подано результати дослідження активності ферментів мінерального і білкового обміну в гомогенатах стегнової кістки. Тривале введення щурам преднізолону не чинить істотного впливу на активність кісткової кислоти фосфатази (КФ). Не змінюється активність цього ферменту й у кістковій тканині щурів 3-ї групи, які одержували на фоні преднізолону ЕКСО. Активність же лужної фосфатази (ЛФ) у кістковій тканині щурів вірогідно зросла під впливом преднізолону ($P < 0,05$). Виявлений факт можна пояснити компенсаторною реак-

цією остеобластів на резорбтивну дію преднізолону. Крім того, підвищена активність ЛФ може бути наслідком зниження активності кісткових протеаз, одна з яких може розщеплювати ЛФ. Одночасне введення щурам преднізолону й ЕКСО сприяє збереженню активності кісткової ЛФ на рівні, що відповідає показнику в інтактних тварин ($P > 0,05$). Тривале надходження в організм щурів преднізолону впливає і на протеолітичні ферменти кісткової тканини. Так, активність еластази зростає більш ніж удвічі, загальна протеолітична активність (ЗПА) знижується в 1,5 разу, а активність катепсинів не змінюється. При цьому ЕКСО запобігає лише зниженню ЗПА в кістковій тканині і не змінює підвищений рівень еластази. За-

Таблиця 2

Вплив преднізолону та ЕКСО на біохімічні показники у гомогенатах стегнової кістки

Активність ферментів	Групи		
	Інтактна	Преднізолон	Преднізолон+ЕКСО
Кисла фосфатаза, нкат/г	$37,7 \pm 4,2$	$36,5 \pm 3,8$	$40,2 \pm 5,1$
Лужна фосфатаза, нкат/г	$203,7 \pm 19,4$	$297,5 \pm 31,4$ $P_1 < 0,05$	$185,5 \pm 20,7$ $P_2 < 0,01$
Еластаза, нкат/г	$3,58 \pm 0,29$	$7,24 \pm 0,85$ $P_1 < 0,001$	$6,81 \pm 0,74$ $P_1 < 0,001$
Катепсини, нкат/кг	$135,2 \pm 15,0$	$146,1 \pm 12,7$	$160,2 \pm 11,9$
Загальна протеолітична активність, нкат/кг	$218,6 \pm 17,9$	$143,7 \pm 15,1$ $P_1 < 0,001$	$196,2 \pm 18,3$ $P_2 < 0,05$

реєстровані зміни стану протеолізу кісткової тканини під впливом преднізолону можна пояснити зрушенням процесу ремоделювання у бік резорбції. Раніше нами доведено, що про посилення резорбції свідчить підвищення активності еластази з одночасним зниженням ЗПА в кістковій тканині [14]. ЕКСО ефективно запобігає негативному зниженню ЗПА, індукованому преднізолоном, і не впливає на еластазу.

Таким чином, проведені дослідження підтвердили негативну дію глюкокортикоїдів на метаболізм і фізичні показники кісткової тканини. Зниження щільності стегнових кісток відбувається внаслідок підвищення активності еластази й одночасного зменшення ЗПА в кістковій тканині. При цьому порушується формування білкової матриці кісткової тканини, через що знижується і кількість гідроксиапатиту, що осаджується на ній. Водночас ЕКСО ефективно запобігає резорбтивному впливу преднізолону, що доводять фізичні параметри цілої кістки і її частин, а також біохімічні дослідження.

Необхідно підкреслити, що препарат ЕКСО, за результатами проведеного дослідження, є не тільки ефективним остеопротектором на фоні глюкокортикоїдної терапії, а й додатковим остеостимулятором, про що свідчать поліпшені фізичні параметри кістки у щурів, які одержували ЕКСО, порівняно з інтактними тваринами. Як видно, ЕКСО стимулює діяльність кісткових клітин, які утворюють колаген (остеобластів і хондроцитів), що забезпечили приріст кісткової тканини; це приводить поряд зі збільшенням товщини стінки діафіза до вірогідного зниження щільності стінки діафіза.

Висновки

1. Преднізолон гальмує приріст маси молодих тварин (або тих, що ростуть), чому можна запобігти одночасним застосуванням препарату ЕКСО.

2. Введення щурам преднізолону спричинило зниження щільності всіх досліджуваних частин стегнової кістки, а також зменшення в об'ємі стінки діафіза. Профілактичне введення ЕКСО на фоні введення преднізолону сприяло збереженню показників щільності стегнової кістки і її частин, і навіть підвищенню щільності дистального епіфіза.

3. Зменшення щільності стегнових кісток щурів під впливом преднізолону відбувається внаслідок підвищення активності кісткової еластази, а також одночасного зниження ЗПА. Профілактичне введення тваринам ЕКСО запобігає метаболічним порушенням кісткової тканини, індукованим тривалим застосуванням преднізолону.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дедух Н. В., Горидова Л. Д., Романенко К. К. Морфологічні аспекти та медикаментозна терапія остеопорозу // Клін. фармація. — 1999. — Т. 3, № 1. — С. 57-62.

2. Беневоленская Л. И. Проблема остеопороза в современной медицине // Вестник РАМН. — 2003. — № 7. — С. 15-18.

3. Сравнительное изучение эффективности димефосфона и ксидифона при стероидном остеопорозе у крыс / Л. Е. Зиганшина, З. А. Бурнашова, И. Х. Валеева и др. // Эксперим. и клин. фармакология. — 2000. — Т. 63, № 6. — С. 39-42.

4. Кропотов А. В., Колодняк О. Л., Колдаев В. М. Влияние экстракта элеутерококка и иприфлавона на развитие глюкокортикоидного остеопороза // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 2002. — Т. 133, № 3. — С. 295-297.

5. Экспериментальный остеопороз / В. Фролькис, В. Поворознюк, О. Евтушенко, Н. Григорьева // Doctor. — 2003. — № 6. — С. 48-52.

6. Макаренко О. А., Левицкий А. П., Россаханова Л. Н. Временная и дозозависимая индукция изменений минерального обмена в организме крыс, получавших соевые изофлавоны // Пробл. остеологии. — 2003. — Т. 6, № 4. — С. 33-36.

7. Левицкий А. П., Макаренко О. А., Сукманский О. И. Фитоэстрогены. — Одесса, 2002. — 95 с.

8. Ходаков И. В. Способ визначення щільності кісток лабораторних тварин // Досягнення біології та медицини. — 2004. — № 2 (4). — С. 38-41.

9. Левицкий А. П., Марченко А. И., Рыбак Т. Л. Сравнительная оценка трех методов определения активности фосфатазы слюны // Лабор. дело. — 1973. — № 10. — С. 624-625.

10. Visser L., Blouf E. R. The use of p-nitrophenyl-N-tretbutyl-oxycarbonyl-L-alaninate as substrate for elastase // Biochem. of biophys. Acta. — 1972. — Vol. 268, N 1. — P. 275-280.

11. Левицкий А. П. Пищеварительные ферменты слюнных желез: Дис. ... д-ра биол. наук. — Одесса, 1974. — 450 с.

12. Барабаш Р. Д., Левицкий А. П. Казеинолитическая и БАЭЭ-эстеразная активность слюны и слюнных желез у крыс в постнатальном онтогенезе // Бюл. эксперим. биологии. — 1973. — № 8. — С. 65-67.

13. Лакин Г. Ф. Биометрия. — М.: Высш. шк., 1990. — 352 с.

14. Вплив цитрату кальцію на перебіг гострої фтористої інтоксикації у щурів / О. А. Макаренко, А. П. Левицкий, І. В. Ходаков та ін. // Одес. мед. журнал. — 2003. — № 6. — С. 20-23.

ОСТЕОТРОПНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЕКСО НА МОДЕЛІ ГЛЮКОКОРТИКОЇДНОГО ОСТЕОПОРОЗУ

На експериментальній моделі глюкокортикоїдного остеопорозу показано остеопротекторну дію препарату із соєвих бобів ЕКСО. Припускають, що тривале застосування преднізолону порушує формування білкового компонента кісткової тканини, через що знижується і щільність кісток. Профілактичне застосування ЕКСО запобігає зниженню щільності кісток, індукованому хронічним уведенням тваринам преднізолону. Таблетки ЕКСО дозволені до застосування МОЗ України, що є підставою призначати цей препарат на фоні глюкокортикоїдної терапії з метою запобігання негативному впливу на кісткову тканину.

Ключові слова: глюкокортикоїдний остеопороз, профілактика, ЕКСО.

EXSO OSTEOPROTECTIVE EFFICIENCY ON THE MODEL OF GLUCOCORTICOID-INDUCED OSTEOPOROSIS

The experimental model of glucocorticoid-induced osteoporosis demonstrates osteoprotective action of the soy-bean preparation EXSO. It is supposed, that the long prednisolon application breaks bone tissue protein component formation, hence, the bone density is reduced too. The preventive application of the EXSO prevents decrease of bone density, caused by chronic introduction of prednisolon to animals. The tablets EXSO are allowed to application by MHP of Ukraine, that is the basis to prescribe this preparation against a background of glucocorticoid therapy with the purpose of the prevention of negative influence on the bone tissue.

Key words: glucocorticoid-induced osteoporosis, prevention, EXSO.

УДК 616.37-002-036.11

В. В. Міщенко, *д-р мед. наук, проф.*,

Д. М. Давидов, *канд. мед. наук*,

С. В. Кадочников,

П. В. Строганов

ОКТРЕСТАТИН У ЛІКУВАННІ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ

Одеський державний медичний університет

Вступ

Протягом останніх років гострий панкреатит (ГП) у структурі гострої хірургічної патології посідає одне із перших місць [1; 2]. Дана патологія характеризується високою питомою вагою її деструктивних форм і летальністю, що сягає 60–65 % при інфікованому панкреонекрозі та 10–15 % — при асептичному [3; 4]. Незважаючи на впровадження у комплексне лікування ГП малоінвазивних оперативних втручань, що дало позитивний ефект, значення консервативної патогенетичної терапії, одним з основних напрямків якої є пригнічення секреції підшлункової залози (ПЗ) і зниження ферментної токсемії, незаперечне [5; 6].

Нині в арсеналі лікарів є широкий вибір препаратів для лікування ГП. Одним із таких препаратів є синтетичний аналог соматостатину — октрестатин (виробництво ЗАТ «Фарм-Синтез», Москва, Росія).

Мета роботи — на основі застосування у комплексній терапії ГП октрестатину оцінити його ефективність, покращити безпосередні та віддалені результати лікування цього небезпечного захворювання.

Матеріали та методи дослідження

Проаналізовано результати лікування 93 хворих з ГП, госпіталізованих у клініку загальної хірургії протягом 2005 р. У 82 осіб було діагностовано набрякову форму ГП, у 11

хворих — панкреонекроз (геморагічний, гнійний, з формуванням інфільтрату, флегмони, парапанкреатичної кісти). Причинами розвитку ГП у 28 (30,1 %) випадках були аліментарні порушення, у 37 (39,8 %) — зловживання алкоголем, у 23 (24,7 %) — жовчнокам'яна хвороба.

Діагностика ГП проводилася на основі комплексного обстеження хворих із використанням ультразвукового, рентгенокомп'ютерного досліджень, діагностичної лапароскопії, вивчення функціонального стану підшлункової залози (ПЗ) методом дистанційної радіаційної динамічної теплотрії (ДРДТ), ендоскопічної ретроградної холангіографії, клініко-лабораторних даних, визначення концентрації рівня