

ДОСЯГНЕННЯ **БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ**

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ



№ 2 (18)
2011

ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ

Засновники

Національна академія наук України
Національна академія медичних наук України
Одеський національний медичний університет

Головний редактор

В. М. Запорожан

Редакційна колегія

П. Б. Антоненко (*відповідальний секретар*), Ю. І. Бажора, С. О. Гешелін,
Л. С. Годлевський (*заст. гол. редактора*), В. В. Годован, М. Я. Головенко, В. Г. Дубініна,
О. О. Зелінський, О. В. Зубаренко, К. М. Косенко, В. Й. Кресюн (*заст. гол. редактора*),
А. П. Левицький, О. О. Лосєв, О. О. Мардашко, А. С. Сон, О. А. Шандра

Редакційна рада

С. А. Андронаті (Одеса), Г. М. Бутенко (Київ), В. К. Гринь (Донецьк),
Д. Д. Зербіно (Львів), В. М. Казаков (Донецьк), Анелія Дімітрова Кліссарова (Болгарія),
Г. В. Книшов (Київ), В. М. Коваленко (Київ), В. А. Кордюм (Київ),
Жозе Алехандро Мадрігал (Велика Британія), О. О. Мойбенко (Київ),
О. Г. Резніков (Київ), А. М. Романенко (Київ), Ю. М. Сиволап (Одеса),
М. Д. Тронько (Київ), Чіттур Мохаммед Хабібупулла (Індія),
Ральф Хусс (Німеччина), В. Ф. Чехун (Київ)

№ 2 (18) 2011

Засновано 2001 року



ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

Науковий журнал

Адреса редакції:

65082, Україна, Одеса,
Валіховський пров., 2

Телефони:

(048) 728-54-58
(048) 723-29-63

Редактор випуску
В. М. Попов

Літературні редактори
і коректори
Т. М. Ананьєва
А. А. Гречанова
Р. В. Мерешко
О. В. Титова
О. М. Фащевська
К. М. Цвігун

Художній редактор
О. А. Шамшуріна

Комп'ютерний дизайн,
оригінал-макет
В. М. Попов
А. В. Попов
О. А. Шамшуріна

Поліграфічні роботи
І. К. Каневський

Журнал зареєстровано
у Державному комітеті
інформаційної політики,
телебачення та радіомовлення
України.

Свідоцтво про реєстрацію
КВ № 5610

Передплатний індекс 08205

Підписано до друку 09.12.2011.
Формат 60x84/8. Папір письмовий.
Обл.-вид. арк. 13,0.
Тираж 150 пр. Зам. 1548.

Видано і надруковано
Одеським національним
медичним університетом.
65082, Одеса, Валіховський пров., 2.
Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001

ЗМІСТ

Фундаментальні проблеми медицини та біології

ВПЛИВ АЛІМЕНТАРНОЇ ОСТЕОДИСТРОФІЇ НА СТАН КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ Б. М. Мірчук	4
БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ НОВИХ ПОХІДНИХ 7-(α -ФУРОЇЛ)-2-МОРФОЛІНО[1,3]ТІАЗОЛО[4,5-d] ПРИДАЗИН-4(5H)-ОНУ М. А. Мохорт, О. В. Пушишева	7
ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПРООКСИДАНТНОЇ І АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ У МЕЗЕНТЕРІАЛЬНИХ ЛІМФАТИЧНИХ ВУЗЛАХ МОРСЬКИХ СВИНОК У ДИНАМІЦІ ФОРМУВАННЯ АЛЕРГІЧНОГО АЛЬВЕОЛІТУ ТА КОРЕКЦІЯ ЇХ ПІОТРИАЗОЛІНОМ В. Й. Кресюн, М. С. Регеда, С. Б. Добрянський, О. А. Ковалишин	10
ПІДВИЩЕННЯ ДОФАМІНЕРГІЧНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ТА ПРИГНІЧЕННЯ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ ЗАПОБІГАЄ ФОРМУВАННЮ СТРЕС-ПРОВОКОВАНИХ ПО- РУШЕНЬ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ І. С. Антонян	13
ОСОБЕННОСТИ ПЛАВАТЕЛЬНОГО И АГРЕССИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ КРЫС С СУБАРАХНОИДАЛЬНЫМ КРОВОТЕЧЕНИЕМ В УСЛОВИЯХ ПРИМЕНЕНИЯ L-АРГИНИНА И ПЕНТОКСИФИЛЛИНА А. В. Петелкаки	16
ПОСИЛЕННЯ ПРОТІЕПІЛЕПТИЧНОЇ ДІЇ ДІАЗЕПАМУ ПІД ВПЛИВОМ КЕТОГЕННОЇ ДІЄТИ НА ВОГНИЩЕВІЙ МОДЕЛІ ЕПІЛЕПТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ В. О. Полясний	21
ВПЛИВ НАДВИСОКОЧАСТОТНОГО ЕЛЕКТРОМАГНІТНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ НА ЕПІЛЕПТИЧНІ ВОГНИЩА РІЗНОЇ ПОТУЖНОСТІ С. Л. Цевелев	24



Одеса
Одеський медуніверситет
2011

ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ ТА МЕДИЦИНИ
ДОСТИЖЕНИЯ БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЫ
ACHIEVEMENTS OF BIOLOGY AND MEDICINE

ПРОТИЗАПАЛЬНИЙ І РАНОЗАГОЮВАЛЬНИЙ ЕФЕКТИ НОВОГО ЛІКУВАЛЬНОГО ГЕЛЮ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ СТОМАТИТІ Л. С. Кравченко, С. В. Щербаков, О. А. Бас, Н. А. Івченко	28
ПОКАЗНИКИ АКТИВНОСТІ АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ У НОРМАЛЬНИХ І ТРАНСФОРМОВАНИХ КЛІТИНАХ І. І. Гринюк, С. В. Прилуцька, С. М. Гребіник, А. Г. Михайлова, Д. В. Франкевич, О. П. Матишевська	31
ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ КАПТОПРИЛУ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ГІПЕРТИРЕОЇДНОЇ НИРКИ У ЩУРІВ А. В. Скрипніченко	35
ВПЛИВ ХЛОРИДУ КАДМІЮ ТА НІТРИТУ НАТРІЮ НА СТРУКТУРНО-МЕТАБОЛІЧНІ ПРОЦЕСИ У КІСТКОВІЙ ТКАНИНІ Г. М. Ерстенюк, С. Б. Геращенко, Н. С. Хопта	40

Оригінальні дослідження

ЗВ'ЯЗОК СУБКЛІНІЧНИХ КОНЦЕНТРАЦІЙ С-РЕАКТИВНОГО БІЛКА У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ЗІ СТЕНОЗОМ КОРОНАРНИХ СУДИН А. Є. Поляков, В. В. Шишкін, Л. І. Ковальчук, І. А. Лаврова	46
ОСОБЛИВОСТІ ФЕНОТИПУ МОНОЦИТІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК У ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ ЗІ СТАНОМ ЕНДОТЕЛІУ І. І. Топчій, В. Ю. Гальчінська, Н. В. Єфімова, О. Н. Кирієнко, П. С. Семенових	48
МЕТАСТАЗУВАННЯ ГЛІОБЛАСТОМ У СПИННИЙ МОЗОК ЯК ВАРІАНТ ЇХ ЕКСТРАКРАНІАЛЬНОГО ПОШИРЕННЯ О. Я. Главацький, О. П. Робак, Ахмад Хасан, Г. В. Хмельницький, М. В. Риндюк	51
ЛІКУВАННЯ ОЖИРІННЯ У ДІТЕЙ ШЛЯХОМ ЗАСТОСУВАННЯ КОМБІНОВАНОЇ ЛІКАРСЬКО-ПСИХОЛОГІЧНОЇ ТЕРАПІЇ Судхір Дхакре	55
ОСНОВНІ НАПРЯМИ ПСИХОКОРЕКЦІЙНОЇ РОБОТИ З ДІТЬМИ ІЗ НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ ТІЛА Й ОЖИРІННЯМ Л. Є. Ерастова, В. І. Величко	58
ГЕПАТОПРОТЕКТОРНІ ВЛАСТИВОСТІ НОВОЇ КОМПЛЕКСНОЇ СПОЛУКИ ГЕРМАНІЮ З КУПРУМОМ (МЕДГЕРМУ) ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ТОКСИЧНОМУ ГЕПАТИТІ О. Л. Тимчишин, В. Й. Кресюн, В. В. Годован, А. І. Даниленко	64
КЛІНІЧНО-МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ У ЖІНОК, ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ Р. В. Клічук, С. П. Польова	69
РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ СУБФРАКЦІОННОГО СОСТАВА ВАГИНАЛЬНИХ СМЫВОВ У БЕРЕМЕННИХ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ В. Г. Маричереда, Д. Ю. Андронов, Е. Н. Бондарь	71
ВПЛИВ РОСЛИННОЇ КОМПОЗИЦІЇ «АНТИВАРИКОЗ» НА РІВЕНЬ КИСНЕВОГО ГОМЕОСТАЗУ І ПРАЦЕЗДАТНІСТЬ КВАЛІФІКОВАНИХ БІГУНІВ З. І. Коритко	76

Проблемні питання

ОРГАНІЗАЦІЯ ПРАКТИКИ СТУДЕНТІВ З РОЗДІЛУ «ДОГЛЯД ЗА ХВОРИМИ» З ПОЗИЦІЇ БОЛОНСЬКОЇ ДЕКЛАРАЦІЇ О. М. Платонова, І. Л. Бабій	80
---	----

Інформація, хроніка, ювілеї

К 125-ЛЕТІЮ ІОВЕЛЯ ГРИГОРЬЕВИЧА КУТАТЕЛАДЗЕ (1887–1963) М. С. Бекало, К. К. Васильєв, В. И. Кресюн, В. В. Годован	83
--	----

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ ДЛЯ ЖУРНАЛУ «ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ ТА МЕДИЦИНИ»	87
--	----

УВАГА!

Починаючи з 2010 року, публікація матеріалів у журналах «Одеський медичний журнал» і «Досягнення біології та медицини», які видаються Одеським національним медичним університетом, — платна. Оплата здійснюється після рецензування статей та схвалення їх до друку, про що авторів повідомляють додатково.

Нижче подаємо реквізити для перерахування коштів за публікацію.

Одержувач платежу: Одеський національний медичний університет.

Банк: ГУДКУ в Одеській області, МФО 828011, р/р 31258273210481, ідент. код 02010801.

У призначенні платежу обов'язково вказати: код 25010200, за друк статті в журналі (назва журналу).

Копію квитанції про сплату просимо надсилати поштою на адресу: Одеський національний медичний університет, редакція журналу (назва журналу), Валіховський пров., 2, м. Одеса, 65082 — або факсом (048) 723-22-15 для В. Г. Ліхачової; тел. (048) 728-54-58 (р.), (097) 977-23-31 (м.); e-mail: vera@odmu.edu.ua.

*Рекомендовано до друку Вченою радою Одеського національного медичного університету
Протокол № 2 від 18.10.2011 р.*

До відома авторів!

Постановою Президії ВАК України від 27 травня 2009 р. № 1–05/2 журнал «Досягнення біології та медицини» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт із медицини та біології.

Передплатний індекс 08205

© Досягнення біології та медицини, 2011

УДК 616.71-007-008.93-092.9

Б. М. Мірчук, *д-р мед. наук*

ВПЛИВ АЛІМЕНТАРНОЇ ОСТЕОДИСТРОФІЇ НА СТАН КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ

Одеський національний медичний університет

Під час ортодонтичного лікування переміщення зубів відбувається завдяки резорбції та новоутворенню кісткової тканини, які стимулюють адекватно регулюючими силами тиску та натягу. Ці сили передаються через періодонт, причому первинне стиснення зв'язки компенсується резорбцією кістки, а завдяки натягу відбувається відкладення нових шарів кісткової тканини [1]. У процесі резорбції головну роль відіграють остеокласти й інші одноядерні клітини макрофагального типу. Сукупність клітин у зоні резорбції та їх функціональну взаємодію об'єднують умовним поняттям «базова багатоклітинна одиниця (basic multicellular unit — BMU), або «блок ремоделювання» (bone remodelling unit — BRU), що запропонував на початку 1980-х років А. М. Parfitt [2]. Суттєве значення в цьому процесі має складна регуляція метаболізму кісткової тканини та кальцію в організмі.

Метаболізм кальцію в кістковій тканині (у процесі росту, розвитку, ремоделювання) та підтримування кальцієвого гомеостазу в організмі (постійна концентрація кальцію в крові на рівні 11 мг%) — поєднані процеси, а їх узгодження регулюється і контролюється на системному рівні [3].

Метою дослідження було вивчення впливу аліментарних

факторів, дефіцит кальцію, фосфору та білка на стан кісткової тканини.

Матеріали та методи дослідження

Експериментальне дослідження проведено на 20 самках щурів віком 9 міс. масою 309–364 г на моделі аліментарної остеодистрофії, що відтворювалася шляхом утримання щурів на раціоні, дефіцитному за вмістом кальцію, фосфору та білка. Запропонована дієта забезпечила вживання кальцію 46 мг/щура (норма 151 мг), фосфору — 55 мг/щура (норма 122 мг), білка — 2,25 г (норма 4 г). Тварини були поділені на дві групи: I група — інтактний контроль, щурів утримували на дієті віварію (ДВ); II — основна група, щурів утримували на неповноцінній дієті (НД).

Експеримент тривав 2 міс., після чого тварин виводили з експерименту під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) шляхом кровопускання з серця. У щурів виділяли стегнову, велику гомілкову, плечові кістки, а також нижню щелепу й альвеолярну кістку для визначення їх щільності. Крім того, виділяли стегнову кістку для біохімічного визначення активності кислоти та лужної фосфатази (КФ і ЛФ), а також загальної протеолітичної активності (ЗПА), катепсинів і еластази [4–10].

Для визначення КФ використовували метод Vessey у модифікації А. П. Левицького та ін. [5], який базується на тому, що фосфатази відщепляють п-нітрофенол від синтетичного субстрату п-нітрофенілфосфату. Утворений п-нітрофенол у лужному середовищі має жовте забарвлення [5; 6].

Загальну протеолітичну активність визначали за методом Kunitz у модифікації А. П. Левицького, що ґрунтується на гідролізі субстрату казеїну. Після гідролізу субстрату протеазами нерозщеплений казеїн відділяється за допомогою трихлороцтової кислоти, а кількість продуктів розщеплення (вільні амінокислоти, олігопептиди) визначають колориметрично після реакції на феноли з реактивом Фоліна [4].

За основу способу визначення активності катепсинів взято метод Anson's, у якому як субстрат використовують ліофілізований гемоглобін великої рогатої худоби. Катепсини належать до групи протеолітичних ферментів карбоксильного або тіолового типу. Оптимум рН для катепсину D становить 3,5 [8; 9].

Активність еластази оцінювали за ступенем гідролізу синтетичного субстрату N-t-BOC-L-alanina-p-nitrophenyl ester (BOC) ("Sigma", USA) за методом Visser [10]. Під дією еластази від субстрату відщеплюється п-нітрофенол жов-

того забарвлення, інтенсивність якого пропорційна активності еластази.

Визначення товщини стінки діяфіза та товщини компактного шару діяфізної стінки проводилося за такою методикою.

На зрізі трубки діяфіза, зробленому у зоні закінчення гребеня третього вертлюга, безпосередньо під бінокуляром (збільшення $\times 9$) проводили вимірювання товщини стінки діяфіза (відносної товщини стінки діяфіза):

$$I_d = \frac{d}{R}, \quad (1)$$

де d — товщина стінки абсолютна; R — радіус трубки діяфіза.

Беручи до уваги, що товщина різних ділянок трубки у більшості випадків неоднакова, необхідно одержати середнє значення d у різних ділянках. Найпростіше виміряти товщину двох протилежних ділянок d_1 і d_2 за лінією діаметра та діаметр D (рис. 1). Звідси середня відносна товщина стінки діяфіза:

$$\frac{1}{2} \cdot \frac{d_1}{R} + \frac{1}{2} \cdot \frac{d_2}{R} = \frac{1}{2} \cdot \frac{d_1 + d_2}{R} = \frac{1}{2} \cdot \frac{d_1 + d_2}{\frac{D}{2}} = \frac{d_1 + d_2}{D}, \quad (2)$$

тобто $I_d = \frac{d_1 + d_2}{D}$.

У стінці діяфіза на поперечному зрізі чітко виділяються два шари кісткової тканини: зовнішній — компактний без видимого збільшення порожнин, внутрішній — з численними великими порожнинами, які дотикаються, що дозволяє назвати його губчастим. Зважаючи на те, що співвідношення описаних шарів у різних експериментальних групах виявилися неоднаковими, окремо проводили вимірювання компактного шару (b_1 і b_2) (рис. 2) та розраховували відносну

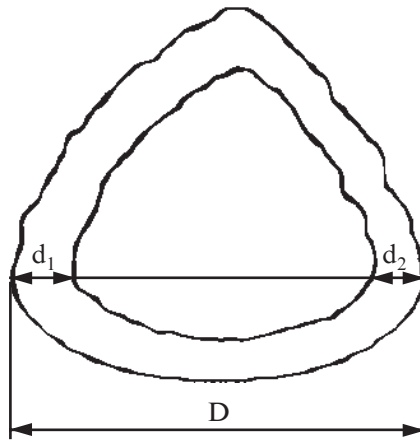


Рис. 1. Вимірювання параметрів для визначення відносної товщини стінки діяфіза (I_d)

товщину компактного шару за формулою:

$$I_b = \frac{b_1 + b_2}{D}. \quad (3)$$

Дослідження щільності кісток показало зниження щільності стегнової, великогомілкової, плечової кісток, нижньої щелепи та її альвеолярного відростка (табл. 1).

Після двомісячного перебування щурів на раціоні, дефіцитному за вмістом кальцію, фосфору та білка, в усіх кістках, які вивчалися, зменшення щільності мало вірогідний характер ($P < 0,01-0,05$).

Проведення морфометричного аналізу стегнової кістки та її ділянок показало, що щільність цілісної стегнової кістки щурів, які перебували на НД, вірогідно знизилася порівняно з тваринами інтактного контролю ($P < 0,001$) (табл. 2). У той же час щільність стінки

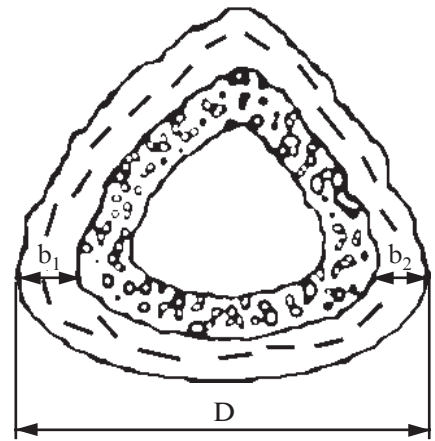


Рис. 2. Вимірювання параметрів для визначення відносної товщини компактного шару (I_b)

діяфіза не змінилася, а відносна товщина стінки діяфіза у щурів, які перебували на НД, вірогідно зменшилася ($P < 0,001$). Таким чином, зниження щільності цілісної стегнової кістки виникло за рахунок зменшення товщини її стінок, що може бути наслідком переважання процесів резорбції над остеогенезом, яке виникло через дефіцит кальцію та фосфатів у раціоні. Це пов'язано з тим, що для підтримки нормального рівня цих елементів у крові підсилюється гормонально зумовлена резорбція високомінералізованої кісткової тканини. Внаслідок цього у кістковій тканині збільшується кількість порожнин і значно зменшується товщина компактного шару стінки діяфіза (див. табл. 2).

Отже, вищевикладене переконливо доводить, що аліментарний дефіцит незамінних компонентів негативно впли-

Таблиця 1
Щільність кісток щурів, яких утримували на дієті віварію і на неповноцінній дієті протягом 2 міс.

Кістки	ДВ	НД	t-критерій Стьюдента	Вірогідність
Стегнова	1,579±0,012	1,443±0,037	3,44	P<0,01
Стінка діяфіза стегнової кістки	2,125±0,015	1,797±0,111	2,93	P<0,05
Великогомілкова	1,656±0,012	1,484±0,050	3,30	P<0,05
Плечова	1,683±0,004	1,517±0,032	4,99	P<0,01
Нижня щелепа	1,778±0,010	1,658±0,038	3,01	P<0,05
Альвеолярна кістка нижньої щелепи	1,758±0,025	1,640±0,041	2,41	P<0,05

Таблиця 2

**Стан кісткової тканини щурів
при експериментальній остеодистрофії**

Показник	Група тварин	
	Контроль (ДВ)	Основна (НД)
Щільність стегнової кістки	1,598±0,016	1,434±0,027 P<0,001
Щільність стінки діафіза	2,065±0,035	2,001±0,015 P>0,001
Відносна товщина стінки діафіза	0,412±0,027	0,270±0,022 P<0,001
Відносна товщина компактного шару	0,370±0,016	0,225±0,046 P<0,001

Примітка. P — вірогідність відмінностей щодо контролю.

ває на стан кісткової тканини, знижуючи щільність усіх кісток експериментальних тварин. У табл. 3 наведені результати дослідження основних ферментів, які відображають стан мінерального (активність КФ і ЛФ), білкового обміну (активність еластази, катепсинів і загальна протеолітична активність (ЗПА)) у кістковій тканині щурів.

Відомо, що кістка — це депо мінеральних компонентів, при недостатньому їх надходженні з їжею система гомеостазу рівня кальцію та фосфатів у крові забезпечує вивільнення цих елементів із гідроксіапатиту кісткової тканини. Руйнування гідроксіапатиту відбувається під дією

КФ остеокластів. У нашому експерименті, після 2-місячного утримання тварин на раціоні з дефіцитом кальцію та фосфору, встановлено вірогідне зниження активності КФ у кістковій тканині (P<0,05). Напевно, це є компенсаторною реакцією на аліментарний дефіцит кальцію та фосфору і пояснює зниження кількості остеокластів у результаті порушення регуляторних процесів у цих умовах.

Проведене біохімічне дослідження виявило ще один парадоксальний факт, який стосується кісткової ЛФ. Відомо, що цей фермент є маркером функціональної активності остеобластів. У нашому ж експерименті на фоні вірогідного

зниження щільності стегнової кістки очікували зниження активності остеобластів і відповідно кісткової ЛФ. Проте біохімічний аналіз показав суттєве, у 2,5 рази (P<0,05), збільшення активності ЛФ у кістковій тканині щурів, які перебували протягом 2 міс. на НД за вмістом кальцію, фосфору й амінокислот. Можливо, довготривалий дефіцит аліментарних компонентів приводить до того, що для збереження структурної та функціональної цілісності кісток включаються компенсаторні реакції у вигляді одночасного зниження функціональної активності остеокластів і підвищення активності остеобластів.

Друге пояснення виявленого нами факту збільшення активності ЛФ, можливо, полягає у тому, що джерелом цього ферменту можуть бути і лейкоцити. Можливо, при остеодистрофії відбувається значна інфільтрація кісткової тканини, що і веде до збільшення активності ЛФ.

Дисбаланс процесів мінералізації, а саме активності кісткових фосфатаз, при аліментарній остеодистрофії у щурів переконливо демонструє співвідношення ЛФ/КФ. У щурів групи контролю цей коефіцієнт становив 5,6, а у тварин з аліментарним дефіцитом кальцію, фосфору й амінокислот підвищився до 19,2.

Таким чином, проведене дослідження активності ферментів мінерального обміну у кістковій тканині щурів з остеодистрофією підтверджує порушення активності кісткових фосфатаз, які мають компенсаторний характер.

Поряд із порушенням процесів мінералізації у кістковій тканині щурів при остеодистрофії встановлено падіння ЗПА на 36,6 % (P<0,05), що свідчить про зниження інтенсивності біосинтезу колагену кісткової тканини.

Еластаза, як і катепсини кісткової тканини, бере участь у руйнуванні органічної осно-

**Вплив аліментарних факторів
на активність ферментів у кістковій тканині щурів**

Таблиця 3

Біохімічний показник	Група тварин	
	Контроль (ДВ)	Основна (НД)
Активність КФ, нкат/г	18,04±1,56	13,37±1,02 P<0,05
Активність ЛФ, нкат/г	101,8±7,4	256,4±34,9 P<0,05
ЛФ/КФ	5,6	19,2
ЗПА, нкат/г	202,1±19,8	128,8±16,2 P<0,05
Активність катепсинів, нкат/кг	685,7±32,5	841,9±63,6 P<0,05
Активність еластази, нкат/кг	5,65±0,54	7,53±0,51 P<0,05
ЗПА/еластаза	35,8	17,2

ви кістки. Як показали наші дослідження, НД спричинила вірогідне підвищення на 19 % ($P < 0,05$) активності катепсинів і на 33 % активності еластази ($P < 0,05$) у кістковій тканині щурів.

Таким чином, дослідження протеолізу кісткової тканини показало, що утримування щурів на раціоні, дефіцитному за вмістом кальцію, фосфору та білка, сприяє зниженню інтенсивності синтезу білкової матриці (за показником ЗПА) й активації ферментів, які руйнують білки кістки (за активності катепсинів і еластази).

Підсумовуючи вивчення основних показників обміну кісткової тканини у щурів при аліментарній остеодистрофії, важливо звернути увагу на зміну активності маркерних ферментів остеобластів і остеокластів, що спричинює порушення функціональної та структурної організації кісткової тка-

нини внаслідок неповноцінного харчування. За результатами проведених досліджень можна зробити висновок, що аліментарні фактори безпосередньо впливають на метаболізм кісткової тканини. При порушенні метаболізму у кістковій тканині, що спричинене дефіцитом аліментарних факторів (дефіцит кальцію, фосфору та білка), доцільно призначати стимулятори остеогенезу: адаптогени, солі цинку та кальцію.

ЛІТЕРАТУРА

1. Наумович С. А. Биомеханика системы зуб-периодонт / С. А. Наумович, А. Е. Крушевский. – Мн., 2000. – 132 с.
2. Ригзз Б. Л. Остеопороз: этиология, диагностика, лечение / Б. Л. Ригзз, Л. Д. Мелтон. – М. : БИНОМ ; СПб. : Невский диалект, 2000. – 560 с.
3. Воложин А. И. Остеопороз / А. И. Воложин ; под ред. А. И. Воложина, В. С. Оганова. – М. : Практическая медицина, 2005. – 240 с.
4. Левицкий А. П. Пищеварительные ферменты слюнных желез : авто-

реф. дис. на соискание науч. степени д-ра биол. наук / А. П. Левицкий. – Одесса, 1974. – 53 с.

5. Левицкий А. П. Сравнительная оценка трех методов определения активности фосфатаз слюны / А. П. Левицкий, А. И. Марченко, Т. Л. Рыбак // Лабораторное дело. – 1973. – № 10. – С. 624–625.

6. Ферментативный метод оценки stanu кісткової тканини / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, І. В. Ходаков, Ю. В. Зеленіна // Одеський медичний журнал. – 2006. – № 3. – С. 17–21.

7. Экспериментальные методы исследования стимуляторов остеогенеза : метод. рекомендации / сост. : А. П. Левицкий [и др.]. – К. : ГФЦ МЗ Украины «Авиценна», 2005. – С. 31–38.

8. Anson M. L. The estimation of pepsin with hemoglobin / M. L. Anson, A. E. Mirsky // J. Gen. Physiol. – 1932. – Vol. 16, N 1. – P. 59–64.

9. Anson M. L. The estimation of pepsin, trypsin, pa-pain and cathepsin with hemoglobin / M. L. Anson // J. Gen. Physiol. – 1938. – Vol. 22, N 2. – P. 79–88.

10. Visser L. The use p-nitrophenyl-N-test-butyl-oxycarbonyl-l-alanine as substrate for elastase / L. Visser, E. R. Blout // Biochem. of biophys. Act. – 1972. – Vol. 268, N 1. – P. 275–280.

УДК 616.71-007-008.93-092.9

Б. М. Мірчук

ВПЛИВ АЛІМЕНТАРНОЇ ОСТЕОДИСТРОФІЇ НА СТАН КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ

На моделі аліментарної остеодистрофії, що відтворювалася шляхом утримування щурів на раціоні, дефіцитному за вмістом кальцію, фосфору та білка, виділяючи стегнову, велику гомілку, плечові кістки, а також нижню щелепу й альвеолярну кістку, визначали товщину стінки діафіза та товщину компактного шару діафізної стінки, біохімічними методами вивчали активність кислотої та лужної фосфатази, загальну протеолітичну активність катепсинів і еластази.

Ключові слова: аліментарна остеодистрофія, щільність кісткової тканини, ферменти кісткової тканини.

UDC 616.71-007-008.93-092.9

В. М. Mirchuk

THE INFLUENCE OF ALIMENTARY OSTEODYSTROPHIA ON THE STATE OF BONE TISSUE

On the model of alimentary osteodystrophia, which was carried out by way of keeping rats on dietary intake deficient in the content of calcium, phosphorus and protein, there were separated femoral, tibia, humeral bones, and also lower jaw and alveolar bone, thickness of the diaphysis wall and of compact layer in the diaphysis wall, the activity of alkaline and acid phosphatase and general proteolytic activity of cathepsins and elastase was studied with the help of biochemical methods.

Key words: alimentary osteodystrophia, density of bone tissue, enzymes of bone tissue.

УДК 615.015.13;615.217.5;615.015.23

М. А. Мохорт, д-р мед. наук, проф.,

О. В. Пушишева

БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ НОВИХ ПОХІДНИХ 7-(α -ФУРОЇЛ)-2- МОРФОЛІНО[1,3]ТІАЗОЛО[4,5-d]ПІРИДАЗИН-4(5H)-ОНУ

Державна установа «Інститут фармакології та токсикології НАМН України»,
Київ

Порушення скоротливої активності гладком'язових клітин призводить до виникнення патологічних станів, які суп-

роводжуються спастичними реакціями та спотворенням кровопостачання різних органів і тканин. Найефективні-

шими за таких патологічних умов виявляються препарати, що належать до групи міотропних спазмолітиків. Але су-

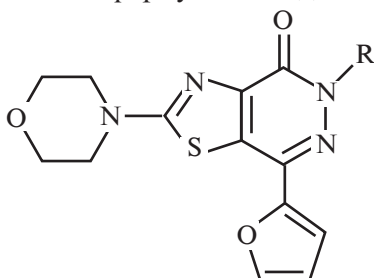
часний арсенал лікарських засобів цієї фармакологічної групи не повністю задовольняє потреби клініцистів, що залишає актуальним пошук нових спазмолітиків.

У зв'язку з цим, нашу увагу привернули похідні піридазину, які, крім антибактеріальної [1], противірусної [2], протизапальної [3] й антиконвульсивної [4] активності, досить часто проявляють спазмолітичні властивості та вплив на серцево-судинну систему [5; 6]. Похідні піридазину, конденсовані з піразолом [7], тріазолом [8] і бензолом [9], здатні інгібувати фермент фосфодіестеразу. Бензо[d]піридазини, такі як гідралазин, тодралазин, карбазеран, увійшли до клінічної практики як антигіпертензивні препарати, однак вони спричиняють позитивний хронотропний ефект, мають недостатню ефективність, вплив на центральну нервову й імунну системи, що обмежує їх використання [10].

Існують похідні піридазину, що містять тіазолову групу [11], але спектр фармакологічної активності цього ряду мало вивчений [12].

Метою роботи є вивчення в експериментах *in vitro* на ізольованих кільцях аорти та смужках сечового міхура щурів спазмолітичної активності нових похідних тіазоло[4,5-d]піридазину та встановлення зв'язку «структура — активність».

Нами були проведені скринінгові дослідження спазмолітичної активності десяти нових синтезованих в ДУ «ІФТ НАМН України» під керівництвом А. М. Демченко похідних 7-(α -фуроїл)-2-морфоліно[1,3]тіазоло[4,5-d]піридазин-4(5H)-ону під шифрами ІФТ 111–120, загальна їх формула виглядає так:



Сполуки були отримані в ході реакції алкілізації хлор-ацетамидами (ІФТ 111–116, 118–119) або бензилхлоридами (ІФТ 117, 120).

Матеріали та методи дослідження

Дослідження спазмолітичної активності нових похідних тіазоло[4,5-d]піридазину проводили на сегментах грудної аорти та смужках сечового міхура щурів обох статей (лінія Вістар) масою 170–350 г. Після умертвіння тварин шляхом цервікальної дислокації ізольовану аорту та сечовий міхур розміщували в модифікованому розчині Кребса такого складу (мМоль/л): 132 NaCl, 4,7 KCl, 1,4 NaH₂PO₄, 1,0 MgCl, 2,1 CaCl, 21 NaHCO₃, 6,5 глюкози, рН 7,4 підтримували шляхом продування газовою сумішшю: 5 % CO₂ / 95 % O₂. Ізольовані препарати очищували від жирової та сполучної тканини та розрізали на кільця завширшки 1–2 мм (аорту) або смужки завдовжки 3–4 мм і завширшки 1–2 мм (сечовий міхур).

Фрагменти аорти та сечового міхура фіксували в проточній камері на двох сталевих гачках з попереднім навантаженням 15 та 2,5 мН відповідно. Один із гачків був прикріплений до камери, інший — до тензодатчика. Камеру перфузували розчином Кребса (1,5 мл/хв) з постійною температурою на рівні (37,0±0,5) °С.

Вихідне тонічне скорочення ізольованих фрагментів аорти та сечового міхура спричинювали відповідно до схеми експерименту гіперкалієвим (60 мМоль/л) розчином або розчином фенілефрину в концентрації 10⁻⁶ Моль/л. Досліджувані сполуки розчиняли в диметилсульфоксиді з подальшим приготуванням робочих розчинів концентрацією 10⁻⁷–10⁻⁴ Моль/л.

Силу скорочувальних реакцій судин вимірювали в ізометричному режимі за допомогою ємнісних тензометричних датчиків (ФТК-0.1). Запис

скорочень здійснювали на персональний комп'ютер із застосуванням програми "DataTrax2" за допомогою аналого-цифрового перетворювача (WPI Lab-Trax 4/16, США).

Величину дилататорних реакцій обчислювали у відсотках відносно рівня максимального тонічного напруження (від 0 до 100 %). Середньоефективну концентрацію (EC₅₀) визначали графічним методом з використанням програми "OriginPro 7.5".

Спазмолітичну ефективність нових синтезованих сполук визначали порівняно з класичним міотропним спазмолітиком — дротаверином за величиною спазмолітичного ефекту.

Для усіх досліджуваних сполук за допомогою програми "PASS" був здійснений прогноз біологічної активності.

Результати дослідження та їх обговорення

Як першочерговий етап вибору оптимальних хімічних структур для подальшого дослідження нами був здійснений віртуальний прогноз біологічної активності (*in silico*) за допомогою комп'ютерної програми "PASS". Беручи до уваги той факт, що похідні 7-(α -фуроїл)-2-морфоліно[1,3]тіазоло[4,5-d]піридазин-4(5H)-ону — зовсім новий клас хімічних сполук, за основний критерій для відбору сполук у програмі "PASS" було встановлено перевищення показника вірогідності «бути активним» (Pa) над значенням «бути неактивним» (Pi) [13]. У результаті було виявлено, що дослідні сполуки можуть проявляти такі види активності: антишемічну, стимулювання гуанілатциклази, інгібування фосфодіестерази, а також вазодилатацію, що є вагомими для нашого пошуку препаратів зі спазмолітичною активністю.

При дослідженні спазмолітичної активності нових синтезованих сполук на фоні гіперкалієвої констрикції (KCl 60 мМ) ізольованих кілець аорти щурів лише сполу-

Спазмолітична активність похідних
[1,3]тіазоло[4,5-d]піридазин-4(5H)-ону

Сполука	Показник спазмолітичної активності			
	Аорта, попередньо скорочена фенілефрином (10 ⁻⁶ , М)		Сечовий міхур, попередньо скорочений гіперкалієвим розчином Кребса (60 мМ)	
	EC ₅₀ , Моль/л	E _{max} , %	EC ₅₀ , Моль/л	E _{max} , %
Дротаверин	1,8 · 10 ⁻⁵	95	1,4 · 10 ⁻⁵	99
ІФТ 111	—	29	3,5 · 10 ⁻⁵	69
ІФТ 112	9,2 · 10 ⁻⁵	58	8,8 · 10 ⁻⁵	54
ІФТ 113	—	24	—	39
ІФТ 114	7,32 · 10 ⁻⁶	83	2,2 · 10 ⁻⁴	56
ІФТ 115	5,12 · 10 ⁻⁶	104	5 · 10 ⁻⁵	63
ІФТ 116	2,2 · 10 ⁻⁵	82	9,7 · 10 ⁻⁵	52
ІФТ 117	2,7 · 10 ⁻⁵	84	9,5 · 10 ⁻⁵	55
ІФТ 118	8,5 · 10 ⁻⁵	80	6 · 10 ⁻⁵	59
ІФТ 119	7,5 · 10 ⁻⁵	63	5,2 · 10 ⁻⁵	63
ІФТ 120	1,07 · 10 ⁻⁶	109	4,9 · 10 ⁻⁵	62

ка під шифром ІФТ 115 усувала спазм судин більше ніж на 50 % і за показником середньої ефективної концентрації (EC₅₀ = 5,3 · 10⁻⁵) не поступалася препарату порівняння дротаверину (EC₅₀ = 1,9 · 10⁻⁵).

Вплив похідних 7-(α-фууроїл)-2-морфоліно[1,3]тіазоло[4,5-d]піридазин-4(5H)-ону на спазм смужок сечового міхура щурів, спричинений гіперкалієвим розчином, був більш вираженим (табл. 1). Згідно з отриманими результатами, досліджувані сполуки у міру зниження ефективності можна розташувати так: дротаверин > ІФТ 111 > ІФТ 120 > ІФТ 115 > ІФТ 119 > ІФТ 118 > ІФТ 112 > ІФТ 117 > ІФТ 116 > ІФТ 114 > ІФТ 113. Сполука ІФТ 113 навіть у максимальній досліджуваній концентрації не здатна була усувати спазм ізольованих смужок детрузора більше ніж на 40 %.

За умов констрикції ізольованих кілець аорти щурів α-адреноміметиком фенілефрином (див. табл. 1) найменш ефективними виявилися сполуки ІФТ 111 (E_{max} = 29 %) та ІФТ 113 (E_{max} = 24 %). Натомість нові синтезовані сполуки під шифрами ІФТ 114 (EC₅₀ = 7,3 × 10⁻⁶ Моль/л), ІФТ 115 (EC₅₀ = 5,12 · 10⁻⁶ Моль/л) та ІФТ 120 (EC₅₀ = 1,07 · 10⁻⁶ Моль/л) за показником середньої ефективної концентрації перевищували препарат порівняння дротаверин (EC₅₀ = 1,8 · 10⁻⁵ Моль/л).

Враховуючи отримані результати на попередньо скорочених фенілефрином ізольованих кільцях аорти щурів, за спазмолітичним ефектом досліджувані сполуки можна розмістити в ряду: ІФТ 120 > ІФТ 115 > ІФТ 114 > дротаверин > ІФТ 116 > ІФТ 117 > ІФТ 119 > ІФТ 118 > ІФТ 112 > ІФТ 111 > ІФТ 113.

При аналізі результатів фармакологічних досліджень у площині кореляції «структура — активність» нами не було відмічено чіткого зв'язку між спазмолітичною активністю та насиченням хімічної структури радикалами. Так, за сту-

пенем навантаження радикалами досліджувані похідні 7-(α-фууроїл)-2-морфоліно[1,3]тіазоло[4,5-d]піридазин-4(5H)-ону можна розмістити в ряду: ІФТ 113 > ІФТ 115, ІФТ 118 > ІФТ 111, ІФТ 114, ІФТ 112 > ІФТ 119 > ІФТ 116 та ІФТ 120 > ІФТ 117, а в результаті скринінгових досліджень *in vitro* було виявлено, що сполуки ІФТ 115 та ІФТ 120 є досить активними, порівняно з дротаверином, вазодилататорами, однак за хімічною будовою вони найменш навантажені. Натомість прогнозованою виявилася незначна активність сполуки ІФТ 113, що є найбільш простою за структурою молекули.

В експериментах на ізольованих смужках сечового міхура була відмічена тенденція до зниження спазмолітичної активності при приєднанні до бензильної групи двох атомів кисню (ІФТ 112, ІФТ 116, ІФТ 114).

Необхідно відмітити зв'язок прогнозованої біологічної активності з проведеними скринінговими дослідженнями: що більше видів імовірної спазмолітичної активності було прогнозовано для досліджуваної сполуки, то ефективніше вона виявилася на ізольованих кільцях аорти щурів, попередньо скорочених фенілефрином, незважаючи на невеликі показ-

ники «бути активним» комп'ютерного прогнозу "PASS", що не перевищували 40 %.

Висновки

1. Встановлено спазмолітичну активність 7-(α-фууроїл)-2-морфоліно[1,3]тіазоло[4,5-d]піридазин-4(5H)-ону в експериментах *in vitro* на ізольованих кільцях аорти та смужках сечового міхура щурів.

2. Сполуки під шифрами ІФТ 114, ІФТ 115 та ІФТ 120 ефективніше за дротаверин усували спазм ізольованих судинних препаратів щурів, спричинений фенілефрином, та є перспективними для подальшого вивчення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Butnariu R. M. New pyridazine derivatives: synthesis, chemistry and biological activity / R. M. Butnariu, I. I. Mangalagiu // *Bioorg. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 17, N 7. – P. 2823–2829.
2. *Imidazo[1,2-b]pyridazines*, Novel Nucleus with Potent and Broad Spectrum Activity against Human Picornaviruses: Design, Synthesis, and Biological Evaluation / C. Hamdouchi, C. Sanchez-Martinez, J. Gruber [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2003. – Vol. 46, N 20. – P. 4333–4341.
3. *Research on heterocyclic compounds*, XLI. 2-Phenylimidazo[1,2-b]pyridazine-3-acetic derivatives: synthesis and anti-inflammatory activity / A. Sacchia, S. Laneri, F. Arenaa [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry.* – 1999. – Vol. 34, N 11. – P. 1003–1008.

4. *Synthesis* and anticonvulsant activity of novel 1-substituted-1,2-dihydro-pyridazine-3,6-diones // R. Sivakumar, N. Anbalagan, V. Gunasekaran, J. T. Leonard // *Biol. Pharm. Bull.* – 2003. – Vol. 26, N 10. – P. 1407–1411.

5. *Inotropic*, vasodilator and low Km, cAMP-selective, cGMP-inhibited phosphodiesterase (PDE III) inhibitory activities of 4a-methyl-4,4a-dihydro-5H-indeno[1,2-c]pyridazin-3(2H)-ones and 4a-methyl-4,4a,5,6-tetrahydrobenzo[h]cinnolin-3(2H)-ones / S. J. Bakewell, W. J. Coates, M. B. Comer [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry.* – 1990. – Vol. 25, N 9. – P. 765–774.

6. *Synthesis*, antihypertensive and α -adrenoceptor activity of novel 2-aminoalkyl-3(2H)-pyridazinones / P. Mátyus, J. Kosáry, E. Kasztreiner [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry.* – 1992. – Vol. 27, N 2. – P. 107–114.

7. *Substituted* Pyrazolopyridopyridazines as Orally Bioavailable Potent and Selective PDE5 Inhibitors: Potential Agents for Treatment of Erectile Dysfunction / G. Yu, H. Mason, X. Wu [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2003. – Vol. 46, N 4. – P. 457–460.

8. *Exploration* and optimization of substituted triazolothiadiazines and triazolopyridazines as PDE4 inhibitors / A. P. Skoumbourdis, C. A. Lec-lair, E. Stefan [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – Vol. 19, N 13. – P. 3686–3692.

9. *4-Benzylamino-1-chloro-6-substituted* Phthalazines: Synthesis and Inhibitory Activity toward Phosphodiesterase 5 / N. Watanabe, Y. Kabasawa, Y. Takase [et al.] // *J. Med. Chem.* – 1998. – Vol. 41, N 18. – P. 3367–3372.

10. *Рациональная* фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний : рук. для практикующих врачей / Е. И. Чазов, Ю. Н. Беленков, Е. О. Борисо-

ва [и др.]. – М. : Литтерра, 2005. – 972 с.

11. *Makki M. S.* Synthesis and Biological Evaluation of New Fused Thiazolo[4,5-d] Pyridazine Derivatives / M. S. Makki, H. M. Faidallah // *J. Chin. Chem. Society.* – 1996. – Vol. 43. – P. 433–438.

12. *2,7-Dimethylthiazolo[4,5-d]pyridazine-4-(5H)-thione*: A Corticotrophin-Releasing Hormone Type 1 Receptor Agonist / A. McCluskey, M. Finn, M. Bowman [et al.] // *Aust. J. Chem.* – 2000. – Vol. 53. – P. 905–908.

13. *Поройков В. В.* Компьютерный прогноз биологической активности химических соединений как основа для поиска и оптимизации базовых структур новых лекарств / В. В. Поройков, Д. А. Филимонов // *Азотистые гетероциклы и алкалоиды.* – М. : Иридиум-пресс, 2001. – Т. 1. – С. 123–129.

УДК 615.015.13;615.217.5;615.015.23

М. А. Мохорт, О. В. Пупишева

БИОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ НОВИХ ПОХІДНИХ 7-(α -ФУРОЇЛ)-2-МОРФОЛІНО[1,3]ТІАЗОЛО[4,5-*d*]ПІРИДАЗИН-4(5H)-ОНУ

Проведені скринінгові дослідження десяти нових похідних 7-(α -фуруїл)-2-морфоліно[1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5H)-ону на ізольованих кільцях аорти та смужках сечового міхура шурів. Досліджувані сполуки поступалися дротаверину за ефективністю щодо сечового міхура. Сполуки під шифрами ІФТ 114, ІФТ 115 та ІФТ 120 проявили значні вазодилатаційні властивості на попередньо скорочених фенілефрином ізольованих судинах та є перспективними для подальшого дослідження.

Ключові слова: спазмолітична активність, похідні тіазоло[4,5-*d*]піридазину, *in vitro*, аорта шурів, сечовий міхур шурів.

UDC 615.015.13;615.217.5;615.015.23

M. A. Mokhort, O. V. Papisheva

BIOLOGICAL ACTIVITY OF NEW 7-(α -FURYL)-2-MORPHOLINO[1,3]THIAZOLO[4,5-D]PYRIDAZINE-4(5H)-ONE DERIVATIVES

Ten new 7-(α -furoyl)-2-morpholino[1,3]thiazolo[4,5-*d*]pyridazine-4(5H)-on derivatives were screened on rat isolated aortic rings and strips of urinary bladder. Test compounds were less potent than drotaverine on the isolated urinary bladder. The compounds IFT 114, IFT 115 and IFT 120 showed significant vasodilatation activity on the phenylephrine precontracted isolated vessels and are promising for further investigations.

Key words: spasmolytic activity thiazolo[4,5-*d*]pyridazine derivatives, *in vitro*, rat aorta, rat urinary bladder.

УДК 616.24-056,3-083.4

В. Й. Кресюн, *д-р мед. наук, проф.,*

М. С. Регеда, *д-р мед. наук, проф.,*

С. Б. Добрянський,

О. А. Ковалишин, *канд. мед. наук*

ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПРООКСИДАНТНОЇ І АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ У МЕЗЕНТЕРІАЛЬНИХ ЛІМФАТИЧНИХ ВУЗЛАХ МОРСЬКИХ СВИНОК У ДИНАМІЦІ ФОРМУВАННЯ АЛЕРГІЧНОГО АЛЬВЕОЛІТУ ТА КОРЕКЦІЯ ЇХ ТІОТІАЗОЛІНОМ

Одеський національний медичний університет,

Львівський національний медичний університет

Вступ

Екзогенний алергічний альвеоліт (ЕАА) залишається однією з найважливіших медико-

соціальних проблем [7; 8]. Зараз уже відомі причини формування алергічного альвеоліту (АА), проте патогенез його розвитку до кінця не з'ясований

[8]. Повністю не вивченими сьогодні є питання, які стосуються ролі й особливостей змін функціонального стану прооксидантної й антиокси-

дантної систем у мезентеріальних лімфатичних вузлах у патогенетичних механізмах розвитку експериментального АА, особливо в динаміці його формування.

З метою корекції порушень перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і стану антиоксидантної системи (АОС) при АА перспективним є застосування антиоксидантів (АО). Особливе зацікавлення науковців і клініцистів викликає тіотріазолін, який має мембраностабілізуючі властивості, нормалізує окисно-відновну систему організму, показники імунітету [1]. У зв'язку з цим, метою нашого дослідження було вивчити особливості порушення функціонального стану прооксидантно-антиоксидантної системи в мезентеріальних лімфатичних вузлах у динаміці формування АА та встановити коригуючу дію препарату тіотріазоліну.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження проводили на 130 морських свинках (самцях) масою 0,48–0,53 кг. Тварин розподіляли на шість груп:

— перша — контроль, інтактні (20) морські свинки;

— друга — морські свинки (22) з експериментальним АА (34-та доба від початку введення антигену), до лікування тіотріазоліном;

— третя — морські свинки (22) з експериментальним АА (44-та доба від початку введення антигену), до лікування тіотріазоліном;

— четверта — морські свинки (22) з експериментальним АА (54-та доба від початку введення антигену), до лікування тіотріазоліном;

— п'ята — морські свинки (22) з експериментальним АА (64-та доба від початку введення антигену), до лікування тіотріазоліном;

— шоста — тварини (22) з експериментальним АА після лікування тіотріазоліном дозою 100 мг/кг маси впродовж 10 днів внутрішньом'язово.

Експериментальний АА відтворювали за методикою О. О. Орехова, Ю. А. Кириллова [6]. Попередньо тварин імунізували повним ад'ювантом Фрейда (0,2 мл у задню лапку внутрішньом'язово). Через два тижні через кожні 10 днів вводили внутрішньовенно по 0,2 мл 1%-го розчину БЦЖ. Потім тварин декапітували і визначали у крові вміст продуктів ПОЛ і активність ферментів АОС. Вміст дієнових кон'югатів (ДК) визначали за методом В. Г. Гаврилова, В. И. Мишкорудной [2], малонового діальдегіду (МДА) за методом Э. Н. Коробейникова [4]; активність супероксиддисмутази (СОД) — за методом R. Fried [9], а показники каталази (КТ) — за R. Holmes [10]; активність

пероксидази (ПО) — за методом О. Г. Архиповой [5], церулоплазміну (ЦП) — за методом В. Г. Колб, В. С. Камышнікова [3].

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за методом Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати досліджень показали, що на 34-ту добу розвитку АА вірогідних змін щодо вмісту ДК у мезентеріальних лімфатичних вузлах не виявлено, його показники знаходилися на рівні контрольних величин (рис. 1).

Пізніше, на 44-ту добу АА, спостерігалось зростання рівня ДК на 73,3 % ($P < 0,05$), а на 54-ту і 64-ту доби формування АА відзначалося подальше його підвищення відповідно на 77,6 % ($P < 0,05$), 85,7 % ($P < 0,05$) порівняно з групою інтактних тварин (див. рис. 1), що свідчить про стимуляцію процесів ПОЛ, особливо в пізній період експериментальної моделі хвороби.

Встановлено, що вміст МДА в мезентеріальних лімфатичних вузлах зростав на 14,7 % ($P < 0,05$) на 44-ту добу АА і залишався стабільно вищим — на 14,7 % ($P < 0,05$) — у пізній період формування АА (на 54-ту і 64-ту доби), що вказує на прискорення процесів ліпопероксидації (див. рис. 1). Водночас показники МДА не зазнавали змін на 34-ту добу експеримен-

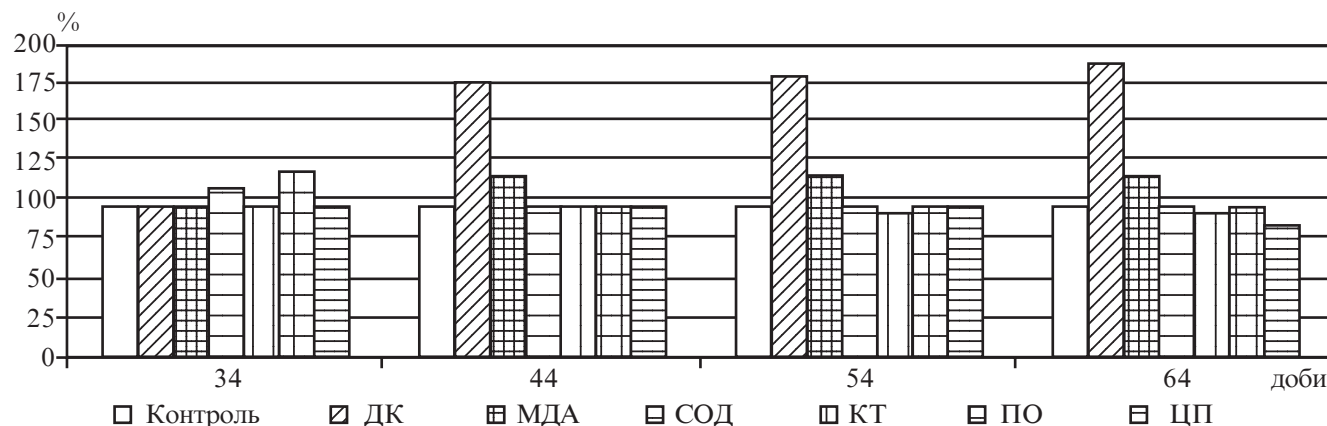


Рис. 1. Функціональний стан прооксидантної й антиоксидантної систем у мезентеріальних лімфатичних вузлах морських свинок у різні періоди розвитку алергічного альвеоліту (відсоток від контролю)

ту — вони перебували на рівні контролю.

Визначення активності СОД у мезентеріальних лімфатичних вузлах у ранній період формування АА (на 34-ту добу) виявило незначне її зростання — на 6,4 % ($P < 0,05$) (див. рис. 1), а надалі цей фермент не змінювався впродовж 44, 54, 64-ї діб розвитку цієї експериментальної моделі хвороби порівняно з першою групою морських свинок. Одержані дані дозволяють зробити висновок про те, що навіть неодноразове введення антигену не може вплинути на зрушення активності СОД у мезентеріальних лімфатичних вузлах за умов формування АА.

Дослідження наступного ферменту АОС — каталази в ранній період (на 34-ту і 44-ту доби) АА в мезентеріальних лімфатичних вузлах встановило, що активність КТ не зазнавала вірогідних змін, вона не відрізнялася від величин інтактних тварин (див. рис. 1). Водночас пізній період (54-та і 64-та доби) формування цієї імунотоксичної патології супроводжувався незначним зниженням її активності відповідно на 9,7 % ($P < 0,05$) і 10,8 % ($P < 0,05$) проти контролю.

Отже, отримані результати дозволяють стверджувати, що активність КТ у мезентеріальних лімфовузлах є більш чутливим показником, особливо на пізньому етапі розвитку АА, ніж активність СОД, яка вірогідно не змінювалася порівняно з контролем.

Вивчення активності пероксидази в мезентеріальних лімфатичних вузлах на 34-ту добу експерименту показало її зростання відповідно на 17,5 % ($P < 0,05$) порівняно з контролем (див. рис. 1), проте згодом, на 44-ту і 54-ту доби АА, цей показник знаходився на рівні величин інтактних морських свинок і зазнавав незначних змін лише на 64-ту добу АА — активність ПО дещо знижувалася на 6,1 % ($P < 0,05$) порів-

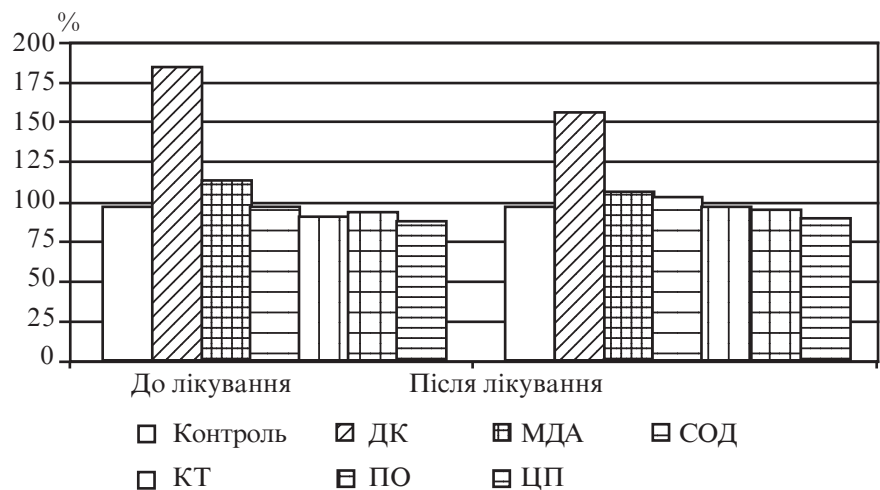


Рис. 2. Вплив тіотріазоліну на показники прооксидантної й антиоксидантної систем у мезентеріальних лімфатичних вузлах морських свинок при алергічному альвеоліті

няно з першою групою тварин.

Важливим ферментом, який доповнює характеристику інших, попередньо нами досліджених, є ЦП, за допомогою якого можна отримати певне уявлення про зміни АОС. Результати наших досліджень показали, що активність ЦП у мезентеріальних лімфатичних вузлах не змінювалася як у ранній період АА (34-та і 44-та доби), так і на початку пізнього (54-та доба) і лише на 64-ту добу експерименту спостерігається незначне її зниження — на 8,2 % ($P < 0,05$) порівняно з першою групою морських свинок (див. рис. 1).

Таким чином, вивчення окремих показників ПОЛ (ДК і МДА) й активності ферментів АОС (КТ, СОД, ПО і ЦП) у мезентеріальних лімфатичних вузлах дало можливість виявити незначні зрушення функціонального стану прооксидантної й антиоксидантної систем за умов розвитку експериментального АА.

Застосування препарату тіотріазоліну призводило до зниження вмісту ДК і МДА відповідно на 29,2 % ($P < 0,05$) і 8,4 % ($P < 0,05$) і підвищення активності КТ на 8,4 % ($P < 0,05$), ЦП і ПО ($P < 0,05$) у мезентеріальних лімфатичних вузлах порівняно з групою тварин, які

не піддавалися впливу цього препарату, що свідчить про його коригуючу антиоксидантну дію на зазначені показники (рис. 2).

Таким чином, дослідження показників ПОЛ (ДК і МДА) й АОС (СОД, КТ, ПО і ЦП) у мезентеріальних лімфатичних вузлах встановило підвищення рівня ДК і МДА як у ранній (44-та доба), так і в пізній (54-та і 64-та доби) період АА та зниження активності КТ, ПО і ЦП, особливо на 64-ту добу експерименту, що вказує на зрушення функціонального стану прооксидантно-антиоксидантної системи при АА. Використання тіотріазоліну спричинило позитивний коригуючий ефект на зазначені вище показники за умов розвитку цієї експериментальної моделі хвороби.

ЛІТЕРАТУРА

1. Волошин М. А. Застосування тіотріазоліну в гастроентерології / М. А. Волошин, В. А. Візир, І. М. Волошина // Здоров'я України. – 2007. – № 21 (178). – С. 64–65.
2. Гаврилов В. Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме / В. Б. Гаврилов, М. И. Мишкорудная // Лабораторная диагностика ишемической болезни сердца. – К. : Здоров'я, 1989. – С. 170–171.
3. Колб В. Г. Определение активности церулоплазмينا в крови / В. Г. Колб, В. С. Камышников // Справоч-

ник по клинической химии. – Минск : Беларусь, 1982. – С. 290–291.

4. Коробейникова Э. Н. Модификация определения продуктов ПОЛ в реакции с тиобарбитуровой кислотой / Э. Н. Коробейникова // Лабораторное дело. – 1989. – № 7. – С. 8–10.

5. *Определение активности пероксидазы в крови // Методы исследования в профпатологии ; под ред. О. Г. Архиповой. – М. : Медицина, 1988. – С. 153.*

6. Орехов О. О. Патоморфология легких и микроциркуляторного русла малого круга кровообращения при хроническом экспериментальном аллергическом альвеолите / О. О. Орехов, Ю. А. Кириллов // Архив патологии. – 1985. – № 10. – С. 54–61.

7. Регеда М. С. Алергічні захворювання легенів : монографія / М. С. Регеда. – Львів, 2009. – 342 с.

8. Регеда М. С. Экзогенный аллергический альвеолит / М. С. Регеда, Ф. И.

Щепанський // Лікування та діагностика. – 2005. – № 2. – С. 45–71.

9. Fried R. Enzymatic and non-enzymatic assay of super oxide dismutase / R. Fried // Biochemie. – 1975. – N 5. – P. 657–660.

10. Holmes R. Epigenetic interconversions of the multiple forms of mouse liver catalase / R. Holmes, C. Masters // FEBS Lett. – 1970. – Vol. 11, N 1. – P. 45–48.

УДК 616.24-056,3-083.4

В. Й. Кресюн, М. С. Регеда, С. Б. Добрянський, О. А. Ковалишин

ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПРООКСИДАНТНОЇ І АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ У МЕЗЕНТЕРІАЛЬНИХ ЛІМФАТИЧНИХ ВУЗЛАХ МОРСЬКИХ СВИНОК У ДИНАМІЦІ ФОРМУВАННЯ АЛЕРГІЧНОГО АЛЬВЕОЛІТУ ТА КОРЕКЦІЯ ЇХ ТІОТРИАЗОЛІНОМ

В експерименті на морських свинках показано, що алергичний альвеоліт (АА) супроводжується порушенням функціонального стану прооксидантної й антиоксидантної систем. Зростає вміст дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду, знижується активність каталази, пероксидази і церулоплазміну в мезентеріальних лімфатичних вузлах при експериментальному АА. Виявлена антиоксидантна коригуюча дія на вказані показники при АА.

Ключові слова: алергичний альвеоліт, прооксидантна й антиоксидантна системи, мезентеріальні лімфатичні вузли, тіотриазолін.

UDC 616.24-056,3-083.4

V. Y. Kresyun, M. S. Regeda, S. B. Dobryansky, O. A. Kovalyshyn

THE DISTURBANCES OF PROOXIDANT AND ANTI-OXIDANT SYSTEMS' FUNCTIONAL CONDITION IN MESENTERIAL AND LYMPHATIC NODES OF WHITE GUINEA PIGS IN DYNAMICS OF ALLERGIC ALVEOLITIS FORMATION, AND THEIR CORRECTION BY MEANS OF THIOTRIASOLIN

The experiment on guinea pigs showed that an allergic alveolitis (AA) is accompanied by disturbance of prooxidant and antioxidant systems' functional condition. In experimental AA the dienic conjugates and malonic dialdehyde contents increase, and the activity of catalase, peroxidase and ceruloplasmin decreases in mesenterial lymphatic nodes. Antioxidant correcting action upon the pointed out indices, in case of AA is revealed.

Key words: allergic alveolitis, prooxidant and antioxidant systems, mesenterial lymph nodes, thiotriazoline.

УДК 616.33-002.44-084

І. С. Антонян

ПІДВИЩЕННЯ ДОФАМІНЕРГІЧНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ТА ПРИГНІЧЕННЯ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ ЗАПОБІГАЄ ФОРМУВАННЮ СТРЕС-ПРОВОКОВАНИХ ПОРУШЕНЬ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ

Одеський національний медичний університет

Зміни функціонального стану дофамінергічних механізмів супроводжуються значними коливаннями секреції шлункового соку [1], а дефіцит дофамінової регуляції пов'язаний з високим ризиком виникнення виразкових дефектів дванадцятипалої кишки (ДПК), тимчасом як посилення дофамінергічної регуляції знижує вірогідність виникнення виразок [1; 3; 6]. У той же час залишаються недослідженими питання щодо можливості виникнення реактивного

панкреатиту, хоча дія стресогенних факторів, у тому числі флогогенних агентів, пов'язана зі збільшенням протеолітичної активності крові та проявами реактивного неспецифічного запалення підшлункової залози [1]. Однак до останнього часу ці питання не досліджувалися з позицій характеристик стресорних реакцій на фоні пригнічення функції катехоламінергічної системи організму.

Метою дослідження було визначення можливості фор-

мування виразкових уражень слизової оболонки шлунка щурів за умов поєднаного впливу стресорного фактора та резерпіну, який спричинює пригнічення катехоламінергічної системи, а також особливостей розвитку виразкового процесу за умов пригнічення моноамінооксидази типу В (МАО В) уведенням L-депренілу. Додатковим завданням було дослідження поєднаних ефектів L-депренілу та пентоксифіліну (ПТФ), який є антиоксидантом і пригнічує вивільнення проза-

пальних цитокинів [5] щодо виразкових уражень і антиоксидантного стану організму стресованих щурів.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження виконані на 67 щурах-самцях лінії Вістар масою 180–270 г, які знаходилися у віварії ОНМедУ за стандартних умов утримання. Досліди проводили згідно з вимогами GLP і комісії біоетики ОНМедУ (протокол № 84 від 10 жовтня 2008 р.). Резерпін (“Orion”, Фінляндія) застосовували дозою 2,5 мг/кг, внутрішньочеревно щодобово протягом трьох діб. На четверту добу відтворювали іммобілізаційно-електробольовий стрес (ІБС) — 30-хвилинну іммобілізацію, яку поєднували з поодинокими ударами електричним струмом напругою 50 В і тривалістю 5 с, їх наносили з інтервалом у 5 с на сакральну зону. Щурів виводили з експерименту на четверту добу спостереження з моменту стресорного впливу введенням надмірної дози фенобарбіталу (100 мг/кг, в/чер) і визначали площу виразкових дефектів за загальноприйнятою методикою [7]. Як специфічний показник виникнення та розвитку панкреатиту в плазмі крові, яку отримували з хвостової вени тварин, визначали активність трипсину за Ерлангером — Шатерниковим, інгібітора трипсину — за Хавербеком у модифікації Шатерникова, альфа-амілази — за методом Каравая [1].

L-депреніл (0,5 мг/кг, в/чер) («Гедеон Ріхтер», Угорщина), а також ПТФ (“Sigma Aldrich Rus”, Москва) (50 і 100 мг/кг, в/чер) застосовували за 30 хв до ІБС. Контрольній групі тварин вводили аналогічний об’єм фізіологічного розчину NaCl.

Для статистичної обробки даних застосовували критерій з порівняння двох пропорцій, за яким порівнювали кількість тварин у групах із генералізо-

ваними судомними проявами, та метод ANOVA + Newman-Keuls тест для решти досліджуваних показників.

Результати дослідження та їх обговорення

За умов окремого застосування ІБС (30 хв) або резерпіну у щурів були відсутні виразкові зміни з боку слизової оболонки ДПК. У той же час після проведення стресорного впливу (30 хв) на фоні попереднього тридобового застосування резерпіну спостерігалось виникнення виразкових дефектів, які найчастіше були локалізовані в проксимальних відділах ДПК і виявлялися у 94 % експериментальних тварин. У 10 % щурів виникали виразки слизової оболонки шлунка за одночасної наявності виражених петехіальних змін. За умов введення L-депренілу (0,5 мг/кг, в/чер) вираженість середньої площі виразкових дефектів зменшувалася у 3,4 рази порівняно з групою щурів з ІБС і введенням резерпіну ($P < 0,05$) (рис. 1). Кількість щурів із наявністю виразок ДПК становила 4 із 8, тимчасом як у групі нелікованих щурів цей показник становив 15 із 16 ($z = 1,955$, $P = 0,051$). Застосування ПТФ дозою 100,0 мг/кг, в/чер зменшувало середню площу виразок у 4 рази порівняно з контролем ($P < 0,05$). При цьому, однак, виразки спостерігалися у 4 із 6 щурів ($P > 0,05$). За умов застосування ПТФ дозою 50,0 мг/кг, в/чер відповідні показники становили 1,35 рази та 6 із 7 щурів ($P > 0,05$).

При сумісному застосуванні L-депренілу (0,5 мг/кг, в/чер) та ПТФ (50,0 мг/кг, в/чер) ІБС на фоні попереднього введення резерпіну супроводжувався формуванням виразок у одного щура із 9 ($P < 0,05$) (див. рис. 1), а комбіноване використання препаратів дозами відповідно 0,5 мг/кг, в/чер та 100,0 мг/кг, в/чер запобігало формуванню виразок ДПК та шлунка.

На другу добу з моменту припинення стресорного фактора у тварин спостерігалось значне зростання активності трипсину — у 3,7 рази порівняно з контролем ($P < 0,001$) (табл. 1). При цьому рівень інгібітора трипсину знижувався на 21,7 % ($P < 0,01$), а активність амілази збільшувалася на 56,2 % ($P < 0,01$).

За умов самостійного введення L-депренілу (0,5 мг/кг, в/чер) активність трипсину була на 22,7 % меншою, ніж у групі щурів без лікування ($P > 0,05$), однак у 2,9 рази перевищувала таку в групі інтактних щурів ($P < 0,001$). Рівень інгібітора трипсину становив 82 % від такого в інтактних тварин ($P = 0,03$) і на 4,6 % був більшим, ніж у щурів без лікування ($P > 0,05$). Активність амілази за цих умов була на 33,4 % вищою від такої в інтактних щурів ($P = 0,037$) і на 14,6 % меншою, ніж за відсутності лікування ($P > 0,05$). На фоні самостійного застосуван-

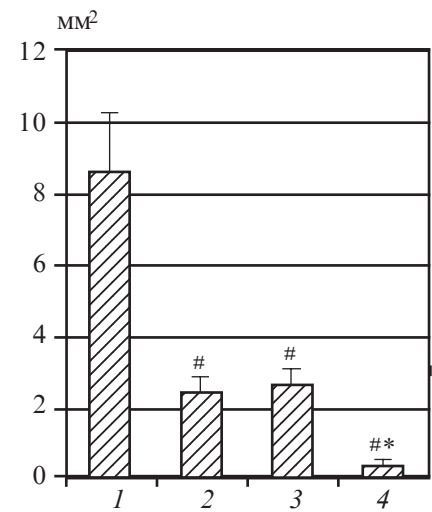


Рис. 1. Прояви виразкового ураження шлунка щурів за різних умов експериментальної терапії: за віссю ординат — площа виразкового ураження; за віссю абсцис — групи спостереження: 1 — контроль; 2 — ПТФ (100 мг/кг); 3 — L-депреніл (0,5 мг/кг); 4 — ПТФ (50 мг/кг) + L-депреніл (0,5 мг/кг); # — $P < 0,05$ порівняно з групою контролю (ІБС + резерпін); * — $P < 0,05$ порівняно з групою з одним лише застосуванням ПТФ або L-депренілу (ANOVA + Newman-Keuls тест)

Ефекти L-депренілу та пентоксифіліну
у щурів-самців зі стрес-провокованим панкреатитом, $M \pm m$

Показник	Інтактні щури, n=15	Контроль (стрес + резерпін), n=10	L-депреніл (0,5 мг/кг, в/чер), n=9	Пентоксифілін (100,0 мг/кг, в/чер), n=9	L-депреніл (0,5 мг/кг, в/чер) + пентоксифілін (50,0 мг/кг, в/чер), n=12
Трипсин, нмоль/(с·л)	29,6±5,3	110,7±23,6***	85,6±17,4***	72,6±15,2***	40,8±7,6##
Інгібітор трипсину, мкмоль/(с·л)	11,1±0,6	8,7±0,4**	9,1±0,5*	9,4±0,5	10,5±0,6#
Амілаза, мг/(год·л)	915,2±77,8	1430,0±135,3**	1220,8±121,4*	1270,9±119,3*	1078,2±98,9#

Примітка. * — $P < 0,05$; ** — $P < 0,01$; *** — $P < 0,001$ порівняно з групою інтактних щурів; # — $P < 0,05$; ## — $P < 0,01$ порівняно з групою контролю (стресовані щури без лікування) (ANOVA + Newman-Keuls тест).

ня ПТФ (100,0 мг/кг, в/чер) активність трипсину й амілази були відповідно в 2,45 разу ($P < 0,001$) і на 38,9 % ($P < 0,01$) вищими, ніж у інтактних тварин. При цьому дані показники були на 34,4 % і на 11,1 % меншими порівняно з такими у щурів, яких не лікували ($P > 0,05$). Рівень інгібітора трипсину був на 15,3 % меншим, ніж у інтактних щурів, і на 8,0 % більшим порівняно зі щурами, які не отримували лікування ($P > 0,05$).

За умов поєднаного застосування L-депренілу (0,5 мг/кг, в/чер) і ПТФ (50,0 мг/кг, в/чер) активність трипсину була на 37,8 % більшою, ніж у інтактних щурів ($P > 0,05$), і при цьому знижувалась у 2,7 разу порівняно з такою у щурів без лікування ($P = 0,006$). Рівень інгібітора трипсину за даних умов був на 5,4 % меншим, ніж у інтактних щурів ($P > 0,05$), і на 20,7 % вищим, ніж у щурів, які не отримували лікування ($P = 0,027$). Активність амілази на 17,8 % перевищувала ту, що виявлялася в інтактних щурів, і була на 34,6 % меншою, ніж у щурів за відсутності лікування ($P = 0,045$) (див. табл. 1).

Таким чином, результати даного дослідження свідчать про те, що під впливом комбінованого застосування стресорного фактора (ІБС) та резерпіну, що спричинює пригнічення функціонального стану катехоламінергічної системи мозку, в експериментальних тварин виникають виразки ДПК і шлунка. Подібний

ефект потенціювання патогенного впливу можна пояснити тим, що резерпін спричинює ефект зниження продукції муцину, який здатен захищати слизову оболонку від ушкоджуючого впливу компонентів шлункового соку [4]. Окремим механізмом виникнення стрес-спричиненого запалення може бути активація системи прозапальних цитокінів, зокрема продукції фактора некрозу пухлин-альфа (ФНП-альфа), який, у свою чергу, підтримує механізми стресу, впливаючи на гіпоталамус і активуючи гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозну вісь [1]. Причому для дії прозапальних цитокінів характерним є посилення процесів перекисного окиснення ліпідів, виснаження систем антиоксидантного захисту [6].

Указані патогенетичні механізми формують основні ланки, на які ефективно впливають L-депреніл, здатний активувати центральні дофамінергічні механізми за рахунок пригнічення активності MAO типу B, і ПТФ, що спричинює ефект пригнічення системи прозапальних цитокінів [4]. Виникнення протекторного ефекту щодо утворення виразок шлунково-кишкового тракту спостерігається в результаті застосування самостійно неефективних доз препаратів, що свідчить про механізм потенціації їх лікувальної дії.

Отримані результати також свідчать, що за умов деструк-

ції центральних дофамінергічних систем, які створювали шляхом застосування резерпіну, ІБС, у щурів реєструються значні зміни з боку підшлункової залози, що проявляються у збільшенні протеолітичної, амілолітичної активності плазми крові, зниженні рівня інгібітора трипсину. Подібні прояви можна розцінювати як реактивний панкреатит, і виникнення таких форм ураження підшлункової залози може бути зумовлене зниженням функціонального стану дофамінергічної ланки регуляції шлунково-кишкового тракту. Очевидно, що стресорна реакція, яка супроводжується надмірною продукцією інтерлейкіну-1-бета і ФНП-альфа, може виконувати подібну ушкоджуючу роль щодо паренхіми травних залоз [1; 6].

Слід також наголосити, що спричинені стресом порушення діяльності шлунково-кишкового тракту у резерпінізованих щурів супроводжувалися значними парасимпатикотонічними впливами, це проявлялось у неконтрольованому виділенні рідких фекалій. Подібне домінування системи блукаючого нерва може також виступати як самостійний патогенетичний фактор реактивного панкреатиту, а також спричинювати вивільнення холецистокініну, який здатен активувати зимозан безпосередньо в паренхімі підшлункової залози [1]. Ефективність L-депренілу при даній формі пато-

логічного процесу свідчить про провідну роль зрушень з боку дофамінергічної медіації, високій тонус якої спричинює гальмування вивільнення холецистокініну [1; 6].

Висновки

1. Імобілізаційно-електробольовий стрес у щурів, який здійснено за умов пригнічення катехоламінергічної системи шляхом застосування резерпіну (2,5 мг/кг, в/чер) щодобово протягом трьох діб, супроводжується збільшенням протеолітичної активності плазми крові, що є характерним для розвитку панкреатиту, а також формуванням виразкових уражень ДПК і шлунка.

2. Застосування депренілу та пентоксифіліну (0,5 і 50,0 мг/кг,

в/чер) запобігає формуванню стрес-провокованих порушень з боку підшлункової залози та слизової оболонки шлунково-кишкового тракту.

ЛІТЕРАТУРА

1. Хендерсон Дж. М. Патологія органів пищеварення / Дж. М. Хендерсон. – М. : Бином ; СПб. : Невський Діалект, 1997. – 272 с.

2. Эффективность сочетанного применения электрофореза 5-фторурацила и магнитотерапии экспериментального острого панкреатита / В. В. Кенц, В. М. Мавродий, Т. Д. Цымпилова, Л. С. Годлевский // Вопросы курортологии. – 1994. – № 3. – С. 17–19.

3. Desai J. K. Characterization of dopamine receptor subtypes involved in experimentally induced gastric and duodenal ulcers in rats / J. K. Desai, R. K. Goyal, N. S. Parmar // J. Pharm. Pharmacol. – 1999. – Vol. 51, N 2. – P. 187–192.

4. Effect of acute bilateral adrenalectomy and reserpine on gastric mucus secretion and mucosal injury in pyloric ligated rats / S. Yusuf, A. B. Adelaiye, A. J. Nok [et al.] // African J. of Biotechnology. – 2008. – Vol. 7, N 17. – P. 3143–3148.

5. Effects of pentoxifylline on TNF- α production by peripheral blood mononuclear cells in patients with non-alcoholic steatohepatitis / D. G. Duman, F. Ozdemir, E. Birben [et al.] // Digestive Diseases and Sciences. – 2007. – Vol. 52, N 10. – P. 2520–2524.

6. Ramakrishnan K. Peptic ulcer disease / K. Ramakrishnan, R. C. Salinas // Am. Fam. Physician. – 2007. – Vol. 76, N 7. – P. 1005–1012.

7. Szabo S. Structure-activity relations between alkyl nucleophilic chemicals causing duodenal ulcer and adrenocortical necrosis / S. Szabo, E. S. Reynolds, S. H. Unger // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1982. – Vol. 223. – P. 68–76.

УДК 616.33-002.44-084

І. С. Антонян

ПІДВИЩЕННЯ ДОФАМІНЕРГІЧНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ТА ПРИГНІЧЕННЯ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ ЗАПОБІГАЄ ФОРМУВАННЮ СТРЕС-ПРОВОКОВАНИХ ПОРУШЕНЬ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ

Застосування резерпіну (2,5 мг/кг, в/чер) щодобово протягом трьох діб у поєднанні з імобілізаційно-електробольовим стресом спричинює розвиток виразкових уражень дванадцятипалої кишки та шлунка, підвищує активність трипсину, амілази разом зі зниженням вмісту інгібітора трипсину в плазмі крові щурів. Застосування L-депренілу (0,5 мг/кг, в/чер) та пентоксифіліну (50,0 мг/кг, в/чер) спричинює потенційований протекторний ефект щодо появи стрес-провокованих порушень шлунково-кишкового тракту.

Ключові слова: імобілізаційний електробольовий стрес, дофамінергічна система, виразка дванадцятипалої кишки, панкреатит, L-депреніл, пентоксифілін.

UDC 616.33-002.44-084

I. S. Antonyan

INCREASE OF DOPAMINERGIC REGULATION AND SUPPRESSION OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES PREVENTS STRESS-INDUCED DETERIORATIONS OF GASTROINTESTINAL TRACT

In experiments on Wistar male rats it was established that combined usage of reserpine (2.5 mg/kg, i. p., for three days) and immobilizing and electropain stress causes the appearance of duodenal and ulcers and increases trypsin, amylase activity along with the decreasing of the level of trypsin inhibiting factor in blood plasma. Administration of L-deprenyl (0.5 mg/kg, i. p.) and pentoxifylline (50.0 mg/kg, i. p.) renders protective effect to appearance of stress-induced disturbances of the gastrointestinal tract.

Key words: stress, dopaminergic system, duodenal ulcer, pancreatitis, L-deprenyl, pentoxifylline.

УДК 616.13-018.74

А. В. Петелкаки, канд. мед. наук, доц.

ОСОБЕННОСТИ ПЛАВАТЕЛЬНОГО И АГРЕССИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ КРЫС С СУБАРАХНОИДАЛЬНЫМ КРОВОТЕЧЕНИЕМ В УСЛОВИЯХ ПРИМЕНЕНИЯ L-АРГИНИНА И ПЕНТОКСИФИЛЛИНА

Одесский национальный медицинский университет

Субарахноидальное кровоизлияние (САК) сопровождается не только локальными морфофункциональными из-

менениями со стороны прилегающих нейрональных образований, но и разнообразными устойчивыми формами нару-

шения поведения животных и человека, в частности, возникает синдром агрессивности [1]. При этом в патогенезе пове-

денческих расстройств важными являются механизмы, связанные с нарушением генерирования оксида азота и развитием вазоконстрикции в ткани мозга [1; 5; 10]. Однако до последнего времени не проводилось исследований особенностей поведения, обусловленных САК, в условиях применения комплексной терапии, направленной на предотвращение вазоспазма и снижение продукции провоспалительных цитокинов.

Поэтому целью настоящего исследования было изучение плавательного поведения в тесте, позволяющем изучать способность животных к генерированию двигательных программ, реализующуюся за счет нейромедиаторных взаимодействий в стриатуме [2; 11], а также агрессивного поведения крыс, перенесших САК. Дополнительной задачей работы было изучение особенностей САК-индуцированных нарушений в условиях применения аргинина — предшественника оксида азота — и пентоксифиллина (ПТФ), обладающего способностью снижать продукцию провоспалительных цитокинов и проявляющего антиоксидантную активность [9].

Материалы и методы исследования

Исследования проводились на 150 половозрелых белых крысах линии Вистар массой от 180 до 220 г, которые находились в стандартных условиях содержания вивария ОНМедУ. Исследования выполнены в соответствии с требованиями GLP и комиссии биоэтики ОНМедУ (протокол № 84 от 10 октября 2008 г.). С целью приручения, крыс перед началом эксперимента держали в руках по 2–3 мин в течение 5 дней, что облегчало последующие экспериментальные исследования с животными. Работу с лабораторными животными проводили с соблюдением основных нормативных и этических требований к проведе-

нию лабораторных и иных опытов с участием экспериментальных животных разных видов. Данные исследования были одобрены комиссией ОНМедУ по этическому проведению экспериментов.

Под нембуталовым наркозом (40,0 мг/кг, в/бр) у экспериментальных животных создавали модель САК путем стереотаксического введения аутокрови в теменно-височную зону обоих полушарий (150 мкл) по координатам (AP=2,7; L=3,5; H=5,7) [6], а после завершения микроинъекций и герметизации отверстий в черепе в большую цистерну мозга вводили 0,3 мл аутокрови [10]. Наблюдения проводили через 24 ч с момента создания модели САК. Исследовали животных, которые в этот период сохраняли вертикальную позу и осуществляли локомоторную активность.

Изучение плавательного поведения проведено по методу М. С. Vrijmoed de Vries, A. R. Cools [11]. Бассейн для исследования плавательного поведения представлял собой стеклянный цилиндр высотой 45 см, диаметром 30 см, наполненный на 2/3 водой при температуре 37 °С. Метод заключался в наблюдении характера плавания животных в течение 6 мин после их помещения в бассейн. По окончании плавательного теста определяли способность крыс к переключению на активно-адаптивное поведение, для чего определяли интенсивность внешнего раздражения, индуцирующего у животного целенаправленный заверченный двигательный акт. С этой целью в бассейн с водой опускали веревку диаметром 1 см, фиксированную на Г-образном кронштейне высотой 65 см. Степень контакта с веревкой, необходимая для выхода животного из воды, выражали в баллах. Крыса осуществляет выход из воды: 1) после того, как заметила веревку (визуальный кон-

такт) — 0 баллов; 2) после контакта с веревкой кончиком морды — 1 балл; 3) после контакта с веревкой кончиком морды и передними лапами — 2 балла; 4) после контакта с веревкой кончиком морды и всеми конечностями — 3 балла. Если при контакте с веревкой мордой, передними и задними конечностями крыса не осуществляет выход из воды — 4 балла.

Агрессивность животных изучали у крыс, находящихся в цилиндрической коробке (25 × 45 × 30 см) с токопроводящим полом [2]. Пары животных помещали в такую коробку, через 10–15 с пропускали электрический ток, начальная сила которого составляла 0,2 мА. Силу тока плавно увеличивали до появления четкого агрессивного поведения (драки). Животным контрольной группы осуществляли введение физиологического раствора NaCl и ложное воздействие источником магнитных импульсов.

L-аргинин применяли в дозах 200 и 500 мг/кг, в/бр, ПТФ — 25,0 и 50,0 мг/кг, в/бр (препараты фирмы “Sigma-Aldrich”, Германия). Крысам контрольной группы в/бр применяли 0,9%-й физиологический раствор NaCl.

Все результаты исследований обрабатывали статистически с применением общепринятых в медико-биологических исследованиях критериев.

Результаты исследования и их обсуждение

Плавание интактных крыс сопровождалось развитием пассивно-адаптивных плавательных паттернов через 1,5–2,5 мин с момента их помещения в бассейн с водой. При этом 9 из 15 крыс демонстрировали от трех до пяти плавательных паттернов (60,0 %).

Исследование плавательного поведения крыс с САК через 30 мин с момента его воспроизведения показало, что

только 25,0 % всех животных демонстрировало более 3 пассивно-адаптивных плавательных элементов (рис. 1). В условиях применения L-аргинина (200,0 и 500,0 мг/кг, в/бр) число крыс с числом пассивно-адаптивных плавательных элементов более 3 составляло соответственно 30 и 40 %, что оставалось достоверно меньше по сравнению с показателями плавания у интактных животных ($P < 0,05$). Вместе с тем, число животных с 3 и более паттернами пассивно-адаптивного плавательного поведения в группе с применением L-аргинина в дозе 500,0 мг/кг (6 из 15, 40,0 %) было достоверно большим, чем в группе крыс с САК без лечения (4 из 16, 25,0 %). В группе крыс с САК, которым применяли ПТФ в дозах 25,0 и 50,0 мг/кг, число животных, демонстрировавших три и более плавательных пассивно-адаптивных паттерна, составило соответственно 5 из 18 (27,8 %) и 6 из 17 (35,3 %), что не отличалось от соответствующих показателей в группе крыс с САК без лечения ($P > 0,05$) (см. рис. 1).

В условиях сочетанного применения L-аргинина (200,0 мг/кг) и ПТФ (25,0 мг/кг) крысам с моделированным САК число животных, которые демонстрировали три и более паттерна пассивно-адаптивных плавательных элементов, составило 7 из 13 (53,8 %), а сочетанное применение аналогичной дозы L-аргинина и ПТФ в дозе 50,0 мг/кг сопровождалось развитием трех и более паттернов пассивно-адаптивного плавания у 9 из 15 крыс (60,0 %) (см. рис. 1). В обеих группах исследуемый показатель превышал таковой в группе крыс с САК без лечения ($P < 0,05$) и не отличался от аналогичного показателя в группе интактных животных (см. рис. 1).

Порог развития выхода крыс из бассейна у животных с САК составил $(1,92 \pm 0,15)$ мА, что было в 4,3 раза больше по

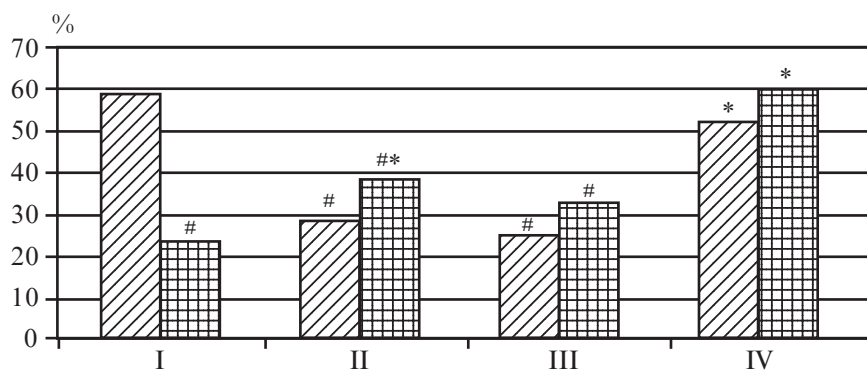


Рис. 1. Плавательное поведение крыс в тесте М. С. Vrijmoed de Vries, A. R. Cools (1986) в условиях экспериментального купирования САК с помощью L-аргинина и ПТФ: по оси абсцисс: I — интактные крысы (первый столбик) и крысы через 24 ч с момента моделирования САК; II — 30 мин с момента применения L-аргинина (соответственно в дозах 200 и 500 мг/кг, в/бр); III — применение ПТФ в дозах 25 и 50 мг/кг, в/бр (соответственно первый и второй столбики); IV — сочетанное применение L-аргинина и ПТФ (первый столбик — 200 мг/кг L-аргинина + 25 мг/кг ПТФ и второй столбик — 200 мг/кг L-аргинина и 50 мг/кг ПТФ); по оси ординат — % от числа животных; # — $P < 0,05$ по сравнению с показателями у интактных крыс; * — $P < 0,05$ по сравнению с показателем у крыс с САК без экспериментального лечения

сравнению с соответствующим показателем в группе интактных животных ($P < 0,05$) (рис. 2). Через 30 мин с момента применения L-аргинина в дозе 200,0 и 500,0 мг/кг, в/бр пороги выхода оставались в 3,82 и в 3,47 раза более высокими по сравнению с таковыми в группе интактных животных ($P < 0,05$). Однако в группе крыс с применением более высокой дозы препарата исследуемый показатель был достоверно меньшим, чем в груп-

пе крыс с САК без лечения (на 83,2 %, $P < 0,05$). Применение ПТФ в обеих дозах (25,0 и 50,0 мг/кг) вызывало уменьшение порогов выхода животных из бассейна — на 78,7 и на 123,7 % по сравнению с аналогичным показателем в группе крыс с САК без лечения соответственно ($P < 0,05$) (см. рис. 2). В то же время, сочетанное применение L-аргинина в дозе 200,0 мг/кг и ПТФ в дозах 25,0 и 50,0 мг/кг вызывало выраженное уменьше-

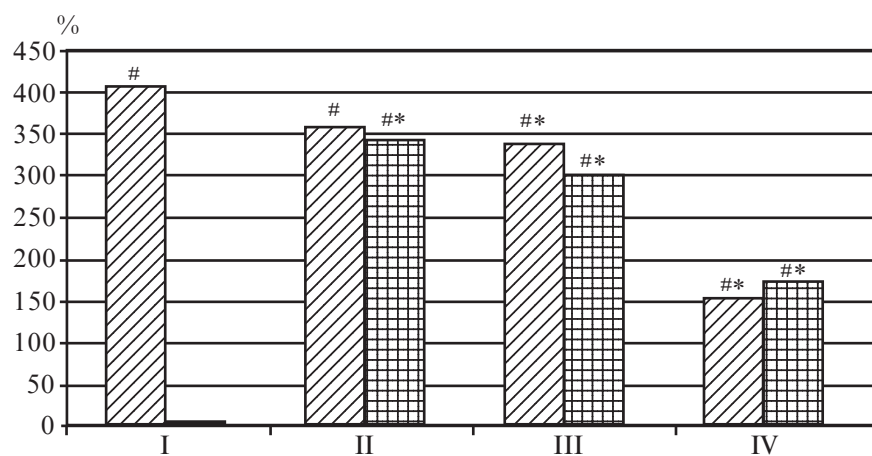


Рис. 2. Показатели выхода крыс из бассейна в тесте М. С. Vrijmoed de Vries, A. R. Cools (1986) в условиях применения L-аргинина и ПТФ: по оси абсцисс — то же, что на рис. 1; по оси ординат — порог выхода (в процентах по отношению к таковому в группе интактных животных — 100 %); # — $P < 0,05$ по сравнению с контролем (интактные крысы); * — $P < 0,05$ по сравнению с киндинговыми животными (ANOVA + Newman-Keuls тест)

ние порогов выхода животных — в 2,53 и в 2,26 раза по сравнению с крысами с САК без лечения соответственно ($P < 0,05$). При этом животные взбирались по веревке в большинстве случаев после касания ее мордой, а порог реакции выхода оставался большим, чем у интактных животных, соответственно в 1,71 и 1,92 раза ($P < 0,05$) (см. рис. 2).

Исследование порога развития агрессивных реакций у крыс с САК на электродном полу показало, что у интактных крыс этот показатель составил $(1,9 \pm 0,2)$ мА. У крыс с САК отмечалось уменьшение порога развития агрессивных реакций — на 46,7 % по сравнению с таковым у интактных животных ($P < 0,05$) (рис. 3). На фоне применения L-аргинина в дозах 200,0 и 500,0 мг/кг пороги развития драк увеличивались по сравнению с таковыми в группе крыс с САК без лечения соответственно на 9,1 % ($P > 0,05$) и 19,3 % ($P < 0,05$). Причем в обеих группах исследуемый показатель оставался меньшим, чем у интактных животных — соответственно на 34,9 и на 27,7 % ($P < 0,05$). Под влиянием ПТФ также регистрировалось увеличение порога агрессивного поведения животных — на 8,0 % ($P > 0,05$) и 27,9 % ($P < 0,05$) по сравнению с показателем у животных с САК без лечения. При этом пороги драк были достоверно меньшими, чем у интактных крыс — соответственно на 38,8 и на 19,1 % ($P < 0,05$) (см. рис. 3). На фоне сочетанного применения L-аргинина (200,0 мг/кг, в/бр) и ПТФ (25,0 и 50,0 мг/кг) пороги развития драк возрастали соответственно в 1,7 и в 2,1 раза по сравнению с показателем у крыс с САК без лечения ($P < 0,05$), при этом они не отличались от соответствующего показателя у интактных животных ($P > 0,05$) (см. рис. 3).

Таким образом, представленные результаты показали,

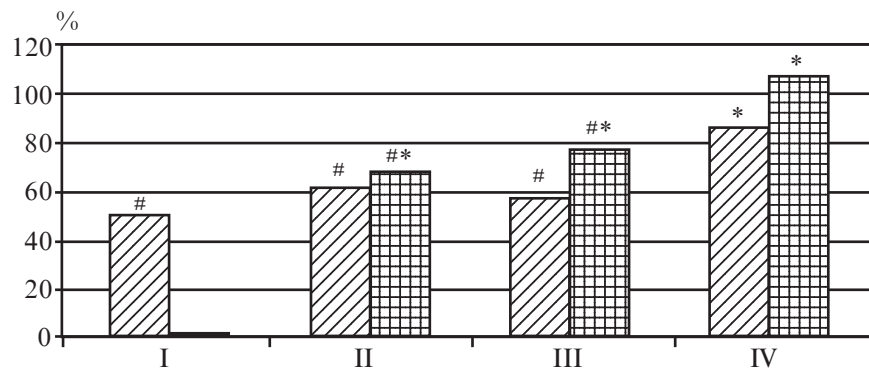


Рис. 3. Порог развития агрессивных реакций крыс с САК в условиях применения L-аргинина и ПТФ: по оси абсцисс — то же, что на рис. 2; по оси ординат: порог развития агрессивных реакций в процентах по отношению к пороговой величине развития драк в группе контроля (100 %); # — $P < 0,05$ по сравнению с контролем (интактные крысы); * — $P < 0,05$ по сравнению с киндлинговыми животными (ANOVA + Newman-Keuls тест)

что через 24 ч с момента воспроизведения САК у животных, которые сохраняли вертикальное положение тела, а также проявляли двигательную исследовательскую активность, в тесте плавания по М. С. Vrijmoed de Vries, A. R. Cools [11] выявляется редукция числа пассивно-адаптивных плавательных элементов — число крыс, способных продемонстрировать три и более паттерна подобного плавания, сокращалось по сравнению с контролем в 2,4 раза. Самостоятельное применение как L-аргинина, так и ПТФ снижало выраженность данных нарушений. Учитывая тот момент, что плавательный тест ориентирован на двигательные проявления, детерминированные нейромедиаторными изменениями в стриатуме, можно полагать, что действие препаратов в конечном счете может повышать дофаминергическую медиацию и/или увеличивать ГАМК-ергическое торможение, для которых характерно снижение числа пассивно-адаптивных элементов плавания [11].

Положительный эффект L-аргинина в отношении САК-индуцированных нарушений поведения крыс согласуется с результатами, представленными [3], которые установили снижение проявлений САК-ин-

дуцированных дегенеративных изменений со стороны нейронов коры головного мозга в условиях применения L-аргинина в дозе 500 мг/кг, в/бр.

Вместе с тем, в наших исследованиях выявлено потенцирование положительного действия L-аргинина под влиянием ПТФ. Подобное потенцирование может объясняться способностью ПТФ угнетать высвобождение провоспалительных цитокинов, играющих существенную роль в патогенезе САК-вызванных нарушений [9]. Весьма важным является и антиоксидантное действие ПТФ, снижающее действие свободных радикалов, образующихся в зоне кровоизлияния [1].

Представленные результаты также показали, что в структуре САК-вызванных поведенческих расстройств важным является патологическое усиление агрессивного поведения крыс, проявляющееся в снижении порога драк в парах животных на электродном полу. Причем раздельное применение L-аргинина и ПТФ повышало порог агрессивных реакций. Эти данные согласуются с результатами [8], показывающими, что потеря генов, кодирующих нейрональную синтазу оксида азота, сопровождалась более высокой агрессивностью мышей.

В отношении порога агрессивных реакций также выявлялся потенцированный антиагрессивный эффект сочетанного применения L-аргинина и ПТФ, в развитии которого, по видимому, могут принимать участие механизмы уменьшения продукции провоспалительных цитокинов, антиоксидантное действие препаратов. Возможно значение и других нейромедиаторных систем, реализующих действие на уровне стриатума, в частности ГАМК, усиление высвобождения которой отмечено под влиянием оксида азота [4].

Выводы

1. У крыс, перенесших САК, отмечалось снижение числа паттернов пассивно-адаптивного плавания, увеличение порогов выхода из бассейна. Сочетанное применение L-аргинина (200,0 мг/кг) и ПТФ (25,0 и 50,0 мг/кг) сопровождалось возрастанием числа животных, демонстрировавших три и более паттерна пассивно-адаптивного плавания, в 2,15 и в 2,4 раза по сравнению с крысами с САК без лечения, а редукция порогов выхода отме-

чалась соответственно в 2,53 и в 2,26 раза.

2. Самостоятельное применение L-аргинина в дозе 500,0 мг/кг и ПТФ в дозе 50,0 мг/кг вызывает увеличение порога драк крыс на 19,3 и 27,9 %. В то же время, сочетанное применение препаратов (200,0 мг/кг L-аргинина и ПТФ в дозах 25,0 и 50,0 мг/кг) обеспечивает увеличение исследуемого показателя в 1,7 и в 2,1 раза по сравнению с аналогичным показателем у животных с САК без лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Завгородняя А. Н. Эндотелиальные механизмы патогенеза цереброваскулярной патологии / А. Н. Завгородняя, В. А. Малахов // Украинский медицинский часопис. – 2006. – № 2 (52). – С. 32–39.
2. Моделирование и механизмы подавления экспериментального эпилептического синдрома / Л. С. Годлевский, Е. В. Коболев, В. Ф. Мустяца, Г. А. Дроздова. – Одесса, 2010. – 352 с.
3. L-arginine improves cerebral blood perfusion and vasomotion of microvessels following subarachnoid hemorrhage in rats / B. Sun, S. Zhang, Z. Xia [et al.] // Clinical Hemorheology and Microcirculation. – 2003. – Vol. 29, N 3/4. – P. 391–400.
4. Vincent S. R. Nitric oxide neurons and neurotransmission / S. R. Vincent

// Prog. Neurobiol. – 2010. – Vol. 90 (2). – P. 246–255.

5. Ayer R. E. Oxidative stress in subarachnoid haemorrhage: significance in acute brain injury and vasospasm / R. E. Ayer, J. H. Zhang // Acta Neurochirurgica Supplementum. – 2008. – Vol. 104. – P. 33–41.
6. Paxinos G. The rat brain in stereotaxic coordinates / G. Paxinos, C. Watson. – Sydney : Academic Press Inc., 1998.
7. Pentoxifylline and propentofylline are inhibitors of TNF-alpha release in monocytes activated by advanced glycation endproducts / I. Meiners, S. Hauschildt, K. Nieber, G. Munch // J. Neural. Transm. – 2004. – Vol. 111, N 3. – P. 441–447.
8. Pleiotropic contributions of nitric oxide to aggressive behavior / R. J. Nelson, B. C. Trainor, S. Chiavegatto, G. E. Demas // Neurosci. Biobehav. Rev. – 2006. – Vol. 30, N 3. – P. 346–355.
9. Role of interleukin-1β in early brain injury after subarachnoid hemorrhage in mice / T. Sozen, R. Tsuchiama, Y. Hasegawa [et al.] // Stroke. – 2009. – Vol. 40. – P. 2519–2525.
10. The effects of resveratrol on vasospasm after experimental subarachnoidal hemorrhage in rats / A. Karaoglan, O. Akdemir, S. Barut [et al.] // Surg. Neurol. – 2008. – Vol. 70, N 4. – P. 337–343.
11. Vrijmoed de Vries M. C. Differential effects of striatal injections of dopaminergic, cholinergic and GABAergic drugs upon swimming behavior of rats / M. C. Vrijmoed de Vries, A. R. Cools // Brain Res. – 1986. – Vol. 364, N 1. – P. 77–90.

УДК 616.13-018.74

А. В. Петелкаки

ОСОБЕННОСТИ ПЛАВАТЕЛЬНОГО И АГРЕССИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ КРЫС С СУБАРАХНОИДАЛЬНЫМ КРОВОТЕЧЕНИЕМ В УСЛОВИЯХ ПРИМЕНЕНИЯ L-АРГИНИНА И ПЕНТОКСИФИЛЛИНА

Через 24 ч с момента моделирования субарахноидального кровотечения (САК) число крыс, способных продемонстрировать более трех паттернов пассивно-адаптивных плавательных элементов, сокращалось в 2,4 раза по сравнению с контролем. Сочетанное применение L-аргинина (200,0 мг/кг, в/бр) и пентоксифиллина (25,0 и 50,0 мг/кг, в/бр) сопровождалось возрастанием числа животных, демонстрировавших три и более паттерна пассивно-адаптивного плавания в 2,15 и в 2,4 раза по сравнению с крысами с САК без лечения, что было выше, чем при раздельном применении больших доз препаратов. Потенцированный эффект отмечался также в отношении увеличения способности крыс выходить из бассейна — редукция порога выхода составляла 2,53 и в 2,26 раза, а порог агрессивных реакций увеличивался в 1,7 и в 2,1 раза по сравнению с аналогичным показателем у животных с САК без лечения.

Ключевые слова: субарахноидальное кровотечение, L-аргинин, оксид азота, пентоксифиллин.

UDC 616.13-018.74

A. V. Petelkaki

PECULIARITIES OF SWIMMING AND AGGRESSIVE BEHAVIOR OF RATS WITH SUBARACHNOIDAL BLEEDING UNDER CONDITION OF TREATMENT WITH L-ARGININ AND PENTOXYPHYLLIN

The number of rats in 24 h from the moment of modeling subarachnoidal bleeding (SAB), which were able to demonstrate more than three elements of passive-adaptive patterns of swimming, was shortened 2.4 times as much when compared with the control. Combined usage of L-arginin (200.0 mg/kg, i. p.) and pentoxifyllin (PTPh) (25.0 and 50.0 mg/kg, i. p.) was followed by the raising of the number of rats, which demonstrated three and more patterns of passive-adaptive swimming by 2.15 and 2.4 times correspondently when compared with rats which have not been treated, and that index was greater than in case of separate usage of pharmacons. Potentiated effect of treatment was observed with the respect of ability of rats to escape from pool, and the reduction of the threshold of escape was 2.53 and 2.26 times. Combined usage of pharmacons increased the threshold of aggressive reactions 1.7 and 2.1 times as much in comparison with the analogous indices registered in rats with SAB without treatment.

Key words: subarahnoidal bleeding, L-arginin, nitrogen oxide, pentoxifyllin.

ПОСИЛЕННЯ ПРОТИЕПІЛЕПТИЧНОЇ ДІЇ ДІАЗЕПАМУ ПІД ВПЛИВОМ КЕТОГЕННОЇ ДІЄТИ НА ВОГНИЩЕВІЙ МОДЕЛІ ЕПІЛЕПТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ

Одеський національний медичний університет

Застосування кетогенної дієти є ефективним фактором контролю епілептогенного збудження як за умов експерименту, так і у хворих на епілепсію, у тому числі на резистентну форму захворювання [2; 5]. Встановлено, що в основі протиепілептичної дії кетогенної дієти знаходиться комплексний вплив, який включає антиоксидантну дію, корекцію нейромедіаторних механізмів контролю збудливості нейрональних утворень мозку [5]. Однак залишаються не з'ясованими питання патогенезу вогнищевго епілептичного синдрому за умов поєднання кетогенної дієти з активацією бензодіазепінових механізмів мозку.

Тому метою цього дослідження було визначення особливостей динаміки активності епілептичних вогнищ, спричинених у корі головного мозку інтактних щурів аплікацією розчину натрієвої солі бензилпеніциліну за умов кетогенної дієти та її поєднання із застосуванням діазепаму.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводилося під час гострого експерименту на щурах-самцях лінії Вістар масою 180–250 г за стандартних умов їх утримання у виварію згідно з вимогами GLP та комісії з біоетики ОНМедУ (протокол № 84 від 10 жовтня 2008 р.).

До складу кетогенної дієти входило 80 % ліпідів, а також 3,3 % вуглеводів і 16,7 % білків

[4]. На вказаній дієті щурів утримували протягом 4 тиж., починаючи з моменту відтворення моделі кіндлінгових судом; наприкінці кожного тижня застосовували тестувальну дозу коразолу.

Щурам під нембуталовим наркозом (40,0 мг/кг, внутрішньочеревинно) за умов їх фіксації в стереотаксичному апараті СЕЖ-5 експонували фронтальні відділи кори головного мозку обох півкуль, де розташовували активний електрод. Індиферентний електрод фіксували в нових кістках черепа. Через 30 хв експериментальним тваринам вводили d-тубокурарин («Оріон», Фінляндія, 0,15 мг/кг, внутрішньовенно) і переводили їх на штучне дихання. Місця розсікання тканин голови і точки тиску деталей стереотаксичного апарату інфільтрували розчином новокаїну (0,25 %).

Вогнища епілептичної активності (ЕПА) створювали методом аплікації на поверхню мозку шматочків фільтрувального паперу (2 × 2 мм), які змочували в свіжоприготовленому розчині натрієвої солі бензилпеніциліну (20 000 МО/мл) [3].

Електричну активність структур мозку реєстрували через 1,5 год з моменту оперативного втручання за допомогою комп'ютерної системи «DX-5000» (Харків, Україна). При цьому частота опитування каналів становила 256 імпульсів/с, дані візуалізували на дисплеї та записували на жорсткий диск для подальшої обробки off-line, яку

проводили за допомогою програми «Matlab 7,0». Частотний діапазон сигналів становив 0,5–40 Гц.

Діазепам («Гедеон Ріхтер», Угорщина) використовували в дозах 0,05 і 1,0 мг/кг, внутрішньочеревинно. Тваринам контрольної групи за аналогічних умов застосовували 0,9%-й фізіологічний розчин NaCl. Ін'єкції препаратів проводили безпосередньо перед аплікацією розчину епілептогену.

Виразність вогнищевго ЕПА оцінювали за частотно-амплітудними характеристиками спайкових потенціалів, а також за загальною тривалістю існування вогнищ [2].

Статистичну обробку результатів досліджень (латентний період і потужність біоелектричної активності) проводили із використанням методу one-way ANOVA та критерію Newman–Keuls. Тяжкість судом оцінювали за допомогою критерію Kruskal–Wallis.

Результати дослідження та їх обговорення

Створення вогнищ епілептогенезу за допомогою аплікації розчину пеніциліну на кору головного мозку у щурів групи контролю супроводжувалося формуванням інтеріктальних спайкових потенціалів, латентний період розвитку яких становив від 2,5 до 6,5 хв. Протягом 5–10 хв з моменту виникнення розрядів спостерігалось збільшення їх частоти й амплітуди відповідно до 25–45 за 1 хв і 1,5–2,0 мВ. Стійка за частотою й ампліту-

дою ЕпА у вогнищах реєструвалася протягом 15–25 хв, після чого у наступні 30–50 хв відбувалося поступове зниження величини та частоти спайкових потенціалів. Тривалість існування вогнищ у групі контролю становила від 60 до 95 хв (у середньому $(73,4 \pm 10,2)$ хв).

Через 30 хв від моменту аплікації епілептогену у щурів, яких утримували на кетогенній дієті протягом 4 тиж., частота генерування у вогнищах дорівнювала $(18,6 \pm 2,3)$ розрядів за 1 хв і була на 19,2 % менше, ніж у групі контролю ($P < 0,05$; рис. 1). Вірогідні відмінності між групами зберігалися протягом наступних 30 хв спостереження. Крім того, через 50 хв із початку аплікації розчину бензилпеніциліну амплітуда розрядів також була меншою, ніж у контролі, на 18,3 % і становила $(1,41 \pm 0,27)$ мВ ($P < 0,05$) (див. рис. 1). Тривалість існування вогнищ за умов 4-тижневого утримання щурів на кетогенній дієті сягала від 45 до 80 хв (у середньому $(64,8 \pm 8,3)$ хв) і не відрізнялася від відповідного показника в групі контролю ($P > 0,05$).

На 30-й хвилині з моменту застосування діазепаму в дозі 1,0 мг/кг, внутрішньочеревинно спостерігалася вірогідне зниження частоти генерування спайкових потенціалів у вогнищах ЕпА на 27,7 % порівняно з відповідними показниками в групі контролю ($P < 0,05$; рис. 2, а). Подальше безперервне спостереження протягом 30 хв засвідчило збереження вірогідних відмінностей між групами, які на 60-й хвилині дорівнювали 37,5 % ($P < 0,05$; див. рис. 2, а). Під впливом діазепаму (1,0 мг/кг) на 40-й хвилині спостерігалася зменшення амплітуди розрядів, порівняно з показником у групі контролю, на 21,8 % ($P < 0,05$; рис. 2, б). Вірогідні відмінності між групами зберігалися до кінця спостереження і на 60-й хвилині різниця становила 25,3 % ($P < 0,05$) (див. рис. 2, б). Застосування діазепаму не

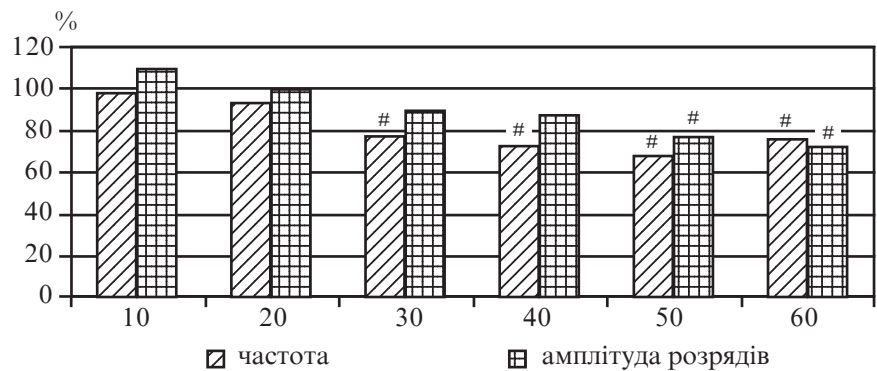


Рис. 1. Динаміка частоти й амплітуди пеніцилін-індукованих вогнищ епілептичної активності в корі головного мозку інтактних щурів за умов їх утримання на кетогенній дієті: за віссю абсцис — час від моменту аплікації епілептогену (розчин натрієвої солі бензилпеніциліну, 20 000 МО/мл) на кору головного мозку (хв); за віссю ординат — досліджувані показники (у відсотках) порівняно з групою контролю (прийнято за 100 %); # — $P < 0,05$ порівняно з показником у групі контролю

змінювало тривалості існування пеніцилін-індукованих вогнищ, яка була меншою від відповідного показника у групі контролю на 7,7 і 12,4 % при введенні діазепаму в дозах 0,05 та 1,0 мг/кг, внутрішньочеревинно ($P > 0,05$).

За умов застосування діазепаму в самостійно неефектив-

ній дозі (0,05 мг/кг, внутрішньочеревинно) і кетогенної дієти тривалістю 2 тиж., яка також не спричинювала впливу на показники вогнищового епілептогенезу, уже через 20 хв з моменту застосування діазепаму частота генерування спайкових потенціалів зменшувалася на 23,7 % порівняно з відповід-

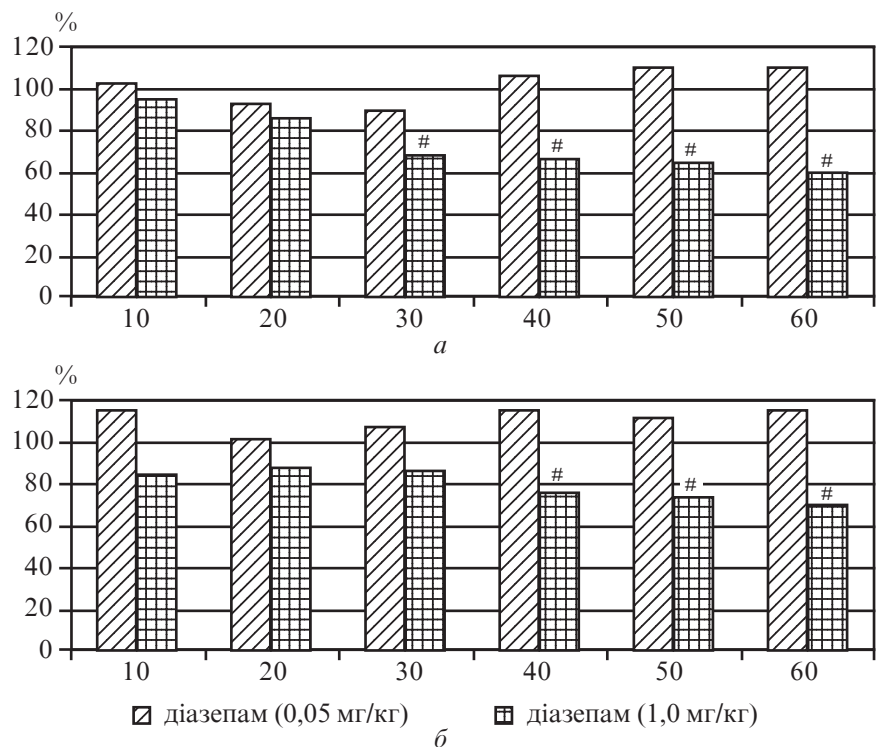


Рис. 2. Динаміка частоти (а) й амплітуди (б) пеніцилін-індукованих вогнищ епілептичної активності в корі головного мозку щурів за умов застосування діазепаму: за віссю абсцис — час від моменту аплікації епілептогену (розчин натрієвої солі бензилпеніциліну, 20 000 МО/мл) і від моменту застосування діазепаму (хв); за віссю ординат — досліджувані показники (у відсотках) порівняно з групою контролю (прийнято за 100 %); # — $P < 0,05$ порівняно з показниками у групі контролю

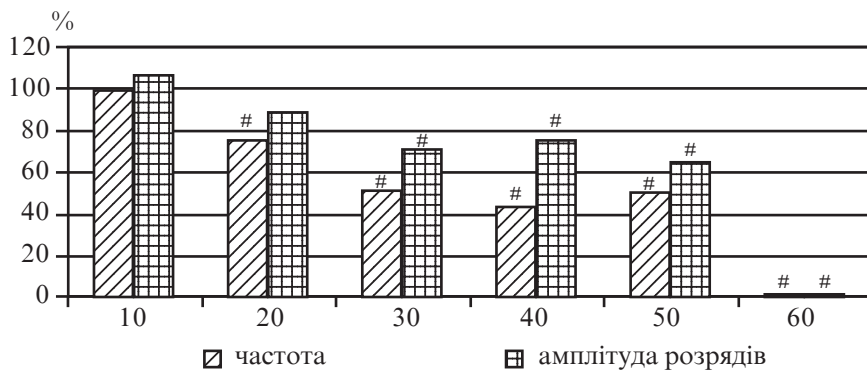


Рис. 3. Динаміка частоти й амплітуди пеніцилін-індукованих вогнищ епілептичної активності в корі головного мозку щурів за умов застосування діазепаму на фоні попереднього утримання щурів на кетогенній дієті: за віссю абсцис — час від моменту введення діазепаму (хв); за віссю ординат — досліджувані показники (у відсотках) порівняно з групою контролю (прийнято за 100 %); # — $P < 0,05$ порівняно з показниками у групі контролю

ними показниками у групі контролю і дорівнювала ($17,1 \pm 1,4$) розрядів за 1 хв ($P < 0,05$; рис. 3). Вірогідне зменшення амплітуди розрядів на 25,8 % спостерігалось на 30-й хвилині з моменту застосування діазепаму ($P < 0,05$). При цьому вірогідні відмінності між групами зберігалися до кінця спостереження, а тривалість існування вогнищ скорочувалася до ($45,7 \pm 5,6$) хв (з коливаннями від 27,5 до 63,5 хв; $P < 0,05$).

Отже, наведені результати показали, що створення вогнищ ЕпА за допомогою аплікації на фронтальні відділи кори головного мозку щурів розчину пеніциліну (на фоні попереднього утримання тварин на кетогенній дієті протягом 2 тиж.) супроводжується вірогідним зниженням динаміки амплітудно-частотних характеристик спайкових потенціалів. За умов формування пеніцилін-індукованої вогнищевої форми епілептогенезу було неефективним застосування кетогенної дієти протягом 2 тиж., а також діазепаму в дозі 0,05 мг/кг, що свідчить про достатньо високу потужність вогнищ ЕпА, їх резистентність до протіепілептичних впливів. Слід зазначити, що вогнища ЕпА, які відтворювали аплікаціями на кору мозку менш концентрованих розчинів пеніциліну, були чутливими до протіепілептичної

дії діазепаму, який застосовували в дозах 0,01 і 0,05 мг/кг, внутрішньочеревинно [1; 3]. Отримані результати також засвідчили, що більш висока доза діазепаму (1,0 мг/кг, внутрішньочеревинно) викликала пригнічення амплітудно-частотних характеристик вогнищевої активності, хоча і не приводила до скорочення загальної тривалості їх існування.

Застосування діазепаму в самостійно неефективній дозі (0,05 мг/кг, внутрішньочеревинно), але на фоні попереднього утримання щурів на кетогенній дієті, тривалість якої (2 тиж.) не спричинювала модулюючого ефекту щодо вогнищевої ЕпА, супроводжувалося виникненням протисудомного ефекту. Цей ефект проявлявся пригніченням амплітуди та частоти епілептичних потенціалів, а також скороченням загальної тривалості існування епілептичних вогнищ. Такий результат свідчить про можливість підвищення чутливості епілептизованих нейронів кори головного мозку до протисудомної дії діазепаму (бензодіазепінів) на фоні застосування кетогенної дієти.

Можна вважати, що дія кетогенної дієти на функціональний стан нейронів є комплексною та здійснюється як завдяки збільшенню тону ГМК-ергічної гальмівної сис-

теми, антиоксидантного потенціалу, у тому числі за рахунок продукції оксиду азоту, так і шляхом пригнічення впливу збуджувальних амінокислот [4; 5]. Як відомо, посилення ГАМК-ергічної медіації забезпечує підвищення нейротропних ефектів діазепаму та феназепаму, в тому числі протисудомної дії препаратів [1; 3].

Висновки

1. Утримання інтактних щурів на кетогенній дієті протягом 2 тиж. приводить до розвитку протіепілептичних ефектів на моделі вогнищевої форми ЕпА, індукованої в корі головного мозку аплікацією розчину натрієвої солі бензилпеніциліну.

2. Застосування діазепаму (у дозі 0,05 мг/кг, внутрішньочеревинно) та 2-тижневе утримання щурів на кетогенній дієті, які не викликають протисудомної дії самостійно, супроводжуються формуванням протіепілептичного ефекту щодо пеніцилін-індукованої вогнищевої форми ЕпА.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Моделирование* и механизмы подавления экспериментального эпилептического синдрома / Л. С. Годлевский, Е. В. Кобелев, В. Ф. Мустаца, Г. А. Дроздова. – Одесса : КП ОГТ, 2010. – 350 с.
2. *Кетогенная* диета в лечении фармакорезистентных эпилепсий / Е. Л. Усачева, С. О. Айвазян, Т. Н. Сорвачева [и др.] // *Лечащий врач*. – 2004. – № 5. – С. 46–50.
3. *Шандра А. А.* Киндлинг и эпилептическая активность / А. А. Шандра, Л. С. Годлевский, А. И. Брусенцов. – Одесса : Астропринт, 1999. – 272 с.
4. *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.
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.

ПОСИЛЕННЯ ПРОТІЕПІЛЕПТИЧНОЇ ДІЇ ДІАЗЕПАМУ ПІД ВПЛИВОМ КЕТОГЕННОЇ ДІЄТИ НА ВОГНИЩЕВІЙ МОДЕЛІ ЕПІЛЕПТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ

У дослідях на щурах-самцях лінії Вістар за умов гострого експерименту на моделі пеніцилін-індукованих вогнищ у корі головного мозку досліджували ефекти 4-тижневого застосування кетогенної дієти (80 % ліпідів, 3,3 % вуглеводів і 16,7 % білків) і діазепаму (0,05 і 1,0 мг/кг, внутрішньочеревинно). Установлено розвиток виразного протисудомного ефекту діазепаму в самостійно неефективній дозі (0,05 мг/кг) на фоні утримання щурів на кетогенній дієті.

Ключові слова: кетогенна дієта, судомний синдром, діазепам.

INCREASING OF ANTI-EPILEPTIC ACTION OF DIAZEPAM CAUSED BY KETOGENIC DIET ON FOCAL MODEL OF EPILEPTIC ACTIVITY

The effects of rats experiments ketogenic diet usage (80% of lipids, 3.3% of carbohydrates and 16.7% of proteins) and diazepam (0.05 and 1.0 mg/kg, i. p.) of male Wistar upon penicillin-induced foci of epileptogenesis have been investigated under acute conditions. The precipitation of pronounced antiseizure effects after administration of diazepam in independent non-effective dosage (0.05 mg/kg, i. p.) in rats under ketogenic diet was described.

Key words: ketogenic diet, seizure syndrome, diazepam.

УДК 612.0014.42+577.3

С. Л. Цевелев

ВПЛИВ НАДВИСОКОЧАСТОТНОГО ЕЛЕКТРОМАГНІТНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ НА ЕПІЛЕПТИЧНІ ВОГНИЩА РІЗНОЇ ПОТУЖНОСТІ

Одеський національний медичний університет

Відомо, що наслідком активації утворень антиепілептичної системи мозку, яка може здійснюватися електричним подразненням окремих нейрональних структур або застосуванням більш загального впливу на мозок преформованими факторами фізичної природи, може бути як ослаблення, так і посилення рівня епілептогенного збудження [2; 5]. Протилежний характер ефектів, який можна спостерігати за умов активації утворень антиепілептичної системи мозку, можна пояснити явищами на рівні стану гальмівних механізмів у вогнищах епілептогенного збудження, залежністю характеру ефекту від сили подразника, особливостей обраної для тестування ефектів моделі епілептичного синдрому, а також функціонального стану мозку піддослідної тварини [2; 4]. Досі не було досліджено залежності впливів надвисоко-частотного (НВЧ) електромагнітного випромінювання (ЕМВ) від рівня епілептогенного збудження структур мозку.

Метою цього дослідження є вивчення ефектів впливів НВЧ ЕМВ різної тривалості на активність вогнищ вихідної слабкої та високої потужності. Крім того, досліджували особливості впливів у двох режимах — до створення вогнищ і на фоні їх формування.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведене на щурах-самцях лінії Вістар масою 270–320 г. В умовах ефірного рауш-наркозу тваринам здійснювали трахеостомію, трепанацію черепа, експонували лобно-тім'яні відділи кори головного мозку. Ніхромові електроди для реєстрації електричної активності кріпили до кісток черепа за допомогою зуботехнічної пластмаси типу «Норакрил». Тварин переводили на штучне дихання введенням d-тубокурарину (0,25 мг/кг, внутрішньочеревинно) («Orion», Фінляндія). Спостереження починали через 2,5 год з моменту припинення ефірного наркозу.

Після розтину твердої мозкової оболонки за допомогою аплікації шматочка фільтрувального паперу (2 × 2 мм) на фронтальні відділи кори головного мозку, змоченого у свіжо-приготовленому розчині натрієвої солі бензилпеніциліну (10 000 МО/мл), створювали вогнища епілептичної активності (ЕпА). Активність цих вогнищ реєстрували за допомогою комп'ютерного електроенцефалографа («DX-5000», Харків) монополярно, для чого індиферентний електрод кріпили в носових кістках черепа.

Потужність вогнищ ЕпА виражали в умовних одиницях, взявши за 1 одиницю середню амплітуду в 1,0 мВ при частоті генерування розрядів 1 за хвилину. Для оцінки рівня ЕпА брали епоху генерування розрядів тривалістю 1 хв, тривалість існування вогнищ визначали від першого до останнього спайка [2]. Показники потужності, що розраховували в динаміці ЕпА, брали за 100 % і порівнювали з такими, що спостерігали у відповідні

проміжки часу в усіх групах спостереження.

Вплив НВЧ здійснювали за допомогою апарата «Явь-1» (Фрязіно, РФ), а також «Рамед-експерт» (Дніпропетровськ) при робочій довжині хвилі 7,1 мм; частоті випромінювання 42,3 ГГц; щільності потоку потужності 0,1 мВт/см²; частоті модуляції (10,0±0,1) Гц.

Для дослідження ефектів безпосереднього впливу НВЧ ЕМВ на вогнища ЕпА його здійснювали на момент досягнення стабільного за частотою й амплітудою розрядів рівня активності вогнищ, що спостерігалось у вогнищах слабкої потужності через 15–20 хв, а у вогнищах високої потужності — через 10–15 хв з моменту початку аплікації розчину епілептогену. Причому для коректного зіставлення результатів у групах із різною за тривалістю експозицією ЕМВ 5-хвилинні впливи здійснювали за формулою: момент досягнення максимальної потужності вогнища + 10,0 хв.

Потужність вогнищ ЕпА оцінювали із застосуванням методу ANOVA (Analysis of Variance) з подальшою обробкою за критерієм Newman–Keuls. Для оцінки тривалості існування вогнищ застосовували критерій Вілкоксона — Уїтні. Вірогідність відмінностей визначали при P<0,05. Для оцінки кількості щурів з генералізованими судомами використовували точний критерій Фішера при P<0,025.

Результати дослідження та їх обговорення

Аплікацію розчину бензилпеніциліну натрію (10 000 МО/мл) на кору головного мозку здійснювали після попереднього 5-хвилинного впливу НВЧ ЕМВ безпосередньо на зону формування вогнища епілептогенезу, що супроводжувалося виникненням перших спайкових потенціалів, латентний період яких був більшим, ніж у групі контролю, на 18,9 % (P>0,05;

табл. 1). Латентний період формування більш потужних вогнищ за подібних умов впливу НВЧ перевищував відповідний показник у групі контролю на 13,3 % (P>0,05). Максимальна потужність вогнищ ЕпА, яку було зареєстровано в динаміці активності відносно слабких вогнищ ЕпА, була меншою від контролю на 43,1 % (P<0,05), тимчасом як у потужних вогнищах епілептогенезу цей показник був меншим, ніж у відповідній групі контролю, на 18,5 % (P>0,05; див. табл. 1). Загальна тривалість існування вогнищ слабкої та високої потужності мала тенденцію до скорочення — відповідно на 14,1 і 17,8 % (P>0,05).

Попередній вплив НВЧ ЕМВ протягом 15,0 хв з подальшою аплікацією розчину епілептогену (10 000 МО/мл) супроводжувався виникненням судомних розрядів, латентний період яких перевищував відповідний показник у групі контролю в 1,4 рази (P>0,05), а в групі щурів із аплікацією більш концентрованого розчину епілептогену (50 000 МО/мл) — в 1,3 рази (P>0,05; див. табл. 1).

На висоті генерування ЕпА її потужність у групі щурів, у яких було модельовано відносно слабкі за потужністю вогнища, виявилася меншою за відповідний показник у групі контролю на 46,1 % (P<0,05). У групі щурів, у яких моделювали більш потужні вогнища ЕпА, цей показник був меншим на 44,8 % (P<0,05). Тривалість існування вогнищ за умов попереднього опромінення зони їх створення НВЧ ЕМВ протягом 15,0 хв була меншою, ніж у групах контролю при утворенні слабких і потужних вогнищ, відповідно на 22,6 і 20,0 % (P>0,05).

Латентний період виникнення перших спайкових потенціалів у щурів, яким на кору мозку впливали протягом 30,0 хв при застосуванні розчину бензилпеніциліну концентрацією 10 000 МО/мл, був більшим, ніж у контролі, на 27,0 % (P>0,05), а при застосуванні епілептогену в концентрації 50 000 МО/мл — на 23,3 % (P>0,05; див. табл. 1). Відповідно потужність вогнищ на максимумі їх розвитку була меншою, порівняно з відповідними показниками контрольних груп,

Таблиця 1

Характеристики вогнищевої активності різного рівня потужності за умов попереднього впливу НВЧ ЕМВ на кору головного мозку щурів, M±m

Показник	Умови експерименту			
	Контроль	Тривалість впливу, хв		
		5,0	15,0	30,0
Латентний період виникнення вогнищ, хв				
СВ ЕпА	3,7±0,6	4,4±0,8	5,3±0,9	4,7±0,7
ПВ ЕпА	3,0±0,6	3,4±0,7	4,0±0,8	3,7±0,5
Потужність вогнищ ЕпА, ум. од.				
СВ ЕпА	56,4±8,7	32,1±5,4 [#]	30,4±6,0 [#]	27,8±4,6 [#]
ПВ ЕпА	89,2±10,3	72,7±8,1	49,3±6,2 [#]	58,6±7,7
Тривалість існування вогнищ ЕпА				
СВ ЕпА, хв	212,2±22,3	182,4±14,6	164,2±12,5	153,6±14,0
ПВ ЕпА, год	4,5 (3,1–6,5)	3,7 (2,9–5,6)	3,6 (3,0–6,1)	3,9 (4,2–6,7)

Примітка. [#] — P<0,05 порівняно з відповідним показником у групі контролю (ANOVA + Newman–Keuls). У табл. 1, 2: СВ ЕпА — слабкі вогнища епілептичної активності; ПВ ЕпА — потужні вогнища епілептичної активності.

Динаміка епілептичної активності за умови впливу на сформовані вогнища різної потужності, $M \pm m$

Показник	Умови експерименту		
	Контроль	Тривалість впливу, хв	
		5,0	15,0
Вихідний рівень потужності ЕпА			
СВ ЕпА	55,3±7,5, n=7	57,3±6,7, n=6	61,4±7,0, n=7
ПВ ЕпА	91,3±10,2, n=7	88,4±7,6, n=6	90,3±8,2, n=7
Час з моменту припинення впливу НВЧ ЕМВ			
15,0 хв			
СВ ЕпА	51,2±6,4	42,3±5,5	53,4± 6,2
ПВ ЕпА	86,7±7,1	91,2±9,0	95,5±11,7 (2/7)
30,0 хв			
СВ ЕпА	48,6±4,6	26,3±3,1*	30,1±3,1*
ПВ ЕпА	75,8±6,9	88,5±7,3	95,2±87,4 (5/7)#
60,0 хв			
СВ ЕпА	35,9±3,3	12,1±1,7*	19,6±2,1*
ПВ ЕпА	63,3±5,1	70,6±6,8	88,4±6,2

Примітка. У дужках у знаменнику вказано кількість випадків виникнення іктальних потенціалів; * — $P < 0,05$ (ANOVA + Newman-Keuls); # — $P < 0,025$ (точний критерій Фішера) порівняно з вихідними значеннями відповідних показників.

на 50,8 % ($P < 0,05$) і на 34,3 % ($P > 0,05$). За цих умов також спостерігалось скорочення загального часу реєстрації ЕпА — відповідно на 27,4 і 13,3 % ($P > 0,05$; див. табл. 1).

Контрольні спостереження засвідчили, що протягом 1 год з моменту припинення впливу НВЧ на вогнище ЕпА (у контролі — експозиція без включення випромінювання) спостерігалось зниження потужності ЕпА на 35,1 % порівняно з вихідним рівнем вогнищ слабкої вихідної потужності ($P < 0,05$) і на 30,7 % — відносно потужних вогнищ епілептогенезу ($P < 0,05$) (табл. 2).

Безпосередній вплив НВЧ на сформовані вогнища слабкого рівня епілептогенезу, який здійснювали з експозицією 5,0 хв, уже через 15 хв з моменту припинення впливу супроводжувався зниженням досліджуваного показника, порівняно з вихідним значенням, на 26,2 %, тимчасом як у контролі зниження показника потужності становило 7,4 % ($P > 0,05$). Через 30,0 хв з моменту припинення впливу НВЧ зниження досліджуваного показника сягало 54,1 % від вихідного значення (у контролі — 12,1 %) і він був вірогідно меншим, ніж у групі контролю, на 45,9 % ($P < 0,05$; див. табл. 2). Через 1 год з моменту припинення 5-хвилинного впливу НВЧ потужність слабких вогнищ зменшувалась порівняно з вихідним значенням у 4,7 рази і була меншою, ніж у контролі, у 3,0 рази ($P < 0,05$; див. табл. 2).

Вплив НВЧ протягом 5,0 хв на активність вогнищ відносно високої потужності супроводжувався збільшенням досліджуваного показника, який через 15,0 хв з моменту припинення впливу перевищував вихідний рівень на 3,2 % ($P > 0,05$), а через 60,0 хв знижувався на 20,1 % ($P > 0,05$) і водночас перевищував відповідний показник у групі контролю на 11,5 % ($P > 0,05$; див. табл. 2).

Вплив НВЧ ЕМВ (15,0 хв), який здійснювали на вогнища слабкої потужності, через 15,0 хв з моменту його припинення супроводжувався зниженням досліджуваного показника на 13,0 % порівняно з вихідним його значенням ($P > 0,05$; див. табл. 2). Через 30,0 хв показник потужності зменшувався відповідно вдвічі ($P < 0,05$), а через 1 год — у 3,2 рази ($P < 0,05$). Причому показник потужності, зареєстрований через 30,0 та 60,0 хв з моменту припинення впливу НВЧ, був відповідно меншим, ніж у групі контролю, на 38,1 і 45,4 % ($P < 0,05$).

Вплив НВЧ ЕМВ, який здійснювали протягом 15,0 хв на вогнища високої вихідної потужності, супроводжувався збільшенням досліджуваного показника, який порівняно з його вихідним значенням зростає через 15,0 хв на 5,8 % ($P > 0,05$). Причому в цей період у 2 шурів із 7 виникали іктальні епілептичні потенціали (рис. 1). Через 30,0 хв з моменту припинення впливу НВЧ іктальні епілептичні потенціали

реєструвались у більшості експериментальних тварин — у 5 із 7 ($P < 0,025$) (див. табл. 1). Через 1 год з моменту припинення впливу у вогнищах реєструвалася спайкова інтеріктальна активність, потужність якої перевищувала відповідний показник у групі контролю в 1,4 рази ($P > 0,05$; див. табл. 2).

Отже, отримані результати свідчать про те, що попередній вплив НВЧ ЕМВ сприяє зниженню судомної чутливості структур кори головного мозку до епілептогенного впливу розчину натрієвої солі бензилпеніциліну. Протиепілептичний ефект проявляється у вигляді вірогідного зниження максимальної потужності вогнищевої ЕпА, тенденціями до збільшення латентностей виникнення перших спайкових розрядів, а також тенденціями до скорочення загального часу генерування вогнищевої ЕпА. Протиепілептичні ефекти НВЧ ЕМВ виникають при всіх досліджуваних експозиціях ЕМВ (5,0–30,0 хв) за умов моде-

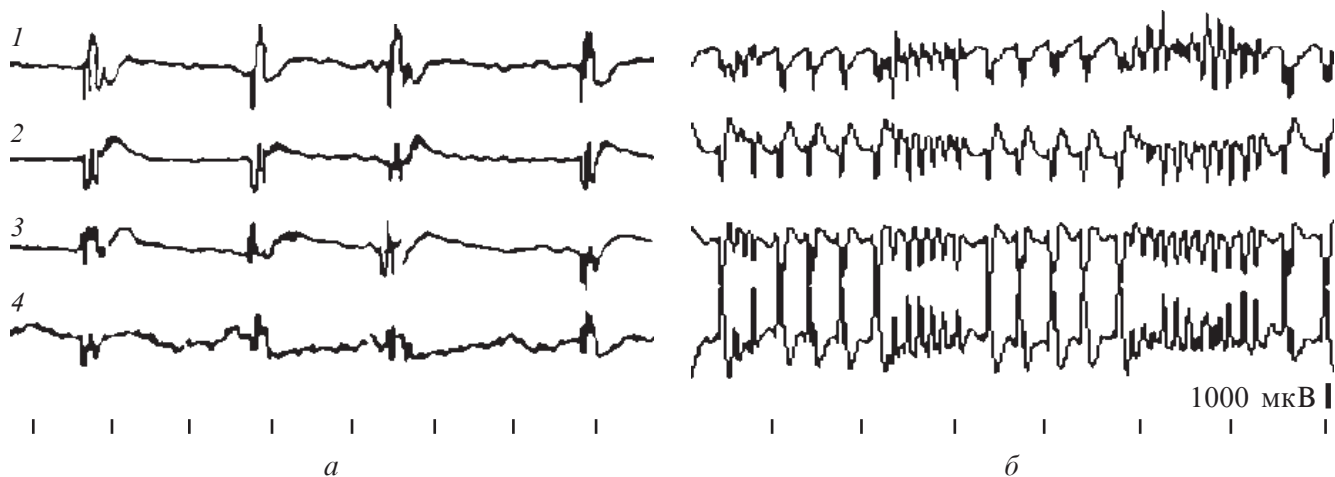


Рис. 1. Провокація генералізованої епілептичної активності, індукованої НВЧ ЕМВ, у пеніцилін-індукованих вогнищах з вихідним високим рівнем епілептогенного збудження: 1 — лобна кора; 2 — вентральний гіпокамп; 3 — стріатум; 4 — дорзальний гіпокамп правої півкулі головного мозку; а — через 23,5 хв з моменту аплікації на лобну кору розчину бензилпеніциліну натрію (50 000 МО/мл); б — через 41,5 хв після 25,0 хв з моменту припинення впливу НВЧ тривалістю 15,0 хв; калібрувальний сигнал — 1000 мкВ; відмітка часу — 1 с

лювання вогнищ відносно слабкої потужності, а також при середньому значенні експозиції (15,0 хв) за умов моделювання потужних вогнищ епілептогенезу.

Тим же часом вплив НВЧ ЕМВ на сформовані вогнища вихідної відносно слабкої потужності вирізняється розвитком ефекту пригнічення амплітудно-частотних характеристик розрядів, виразність ефекту зростає протягом 1 год з моменту припинення впливу, а сам ефект пригнічення не залежить від тривалості експозиції ЕМВ і є більш виразним при експозиції впродовж 5,0 хв. Вплив НВЧ ЕМВ на вогнища з вихідною високою потужністю епілептогенного збудження супроводжується підвищенням амплітудно-частотних характеристик спайкових розрядів, що здебільшого трапляється при експозиції НВЧ тривалістю 15,0 хв. За цих умов впливу НВЧ також спостерігається виникнення іктальних потенціалів.

Таким чином, отримані результати свідчать, що попередній вплив НВЧ на кору мозку — зону формування вогнищ ЕпА — характеризується виникненням протиепілептичної

дії при тривалості експозиції 15,0 хв на моделі потужного вогнища, тимчасом як аналогічний вплив на вже сформоване вогнище спричинює посилення ЕпА. Оскільки в основі дії бензилпеніциліну натрію є порушення ГАМК-ергічного гальмування [3], основним фактором розвитку протиепілептичного впливу НВЧ можна вважати посилення функціонального стану цієї системи [1]. Разом із тим, зменшення ЕпА вогнищ відносно високої вихідної потужності свідчить про виникнення певних збуджувальних впливів під дією НВЧ, які реалізуються в нейрональних ланцюгах зони епілептизації у вигляді додаткового посилення генерування спайкових розрядів.

Залежність характеру дії НВЧ від вихідної потужності вогнищ епілептогенезу при безпосередньому впливі випромінювання на зону формування вогнищ у корі головного мозку відповідає результатам проведених раніше досліджень, які засвідчили подібний характер ефектів при застосуванні електричних подразнень кори мозочка (палеоцеребелума) [2]. При цьому механізм виникнення протиепілептич-

них впливів пов'язаний зі збереженням функціональної активності гальмівних нейронів та їх додатковим збудженням під час активації утворень антиепілептичної системи, тимчасом як колапс місцевого гальмування у вогнищах високої потужності призводить до того, що аферентні імпульси здатні лише підсилювати первинне епілептогенне збудження [3]. Така роль стану гальмівних механізмів мозку підтверджується отриманими в цьому дослідженні результатами — застосуванням різних концентрацій епілептогену: використання низької концентрації дозволяє моделювати слабкий рівень епілептогенного збудження і, відповідно, є пов'язаним із відносним збереженням місцевих гальмівних механізмів мозку.

Висновки

1. Протиепілептичний вплив НВЧ ЕМВ виявляється за умов попередньої дії ЕМВ різної тривалості (5,0–30,0 хв) на зону кори головного мозку, у якій формували пеніцилін-індуковані вогнища ЕпА відносно слабкої потужності. Попередній вплив НВЧ ЕМВ на

моделі потужних вогнищ ЕпА виявляє протиепілептичну дію при експозиції 15,0 хв.

2. Вплив НВЧ ЕМВ на активність потужних пеніцилін-індукованих вогнищ характеризується пригніченням амплітудно-частотних характеристик ЕпА слабких за потужністю вогнищ та активацією ЕпА вогнищ високої потужності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Влияние электромагнитного поля низкой интенсивности на генераторы возбуждения в коре головного мозга / Л. С. Годлевский, В. Н. Низов, В. Н. Запорожан, Т. Б. Реброва // Миллиметровые волны в медицине. – М., 1991. – Т. 1. – С. 257–264.

2. Годлевский Л. С. Стимуляция мозга: механизмы прекращения судорожной активности / Л. С. Годлевский, Е. В. Коболев, И. В. Смирнов. – Одесса : Н. Технология, 2006. – 183 с.

3. Крыжановский Г. Н. Общая патофизиология нервной системы / Г. Н. Крыжановский. – М. : Медицина, 1997. – 345 с.

4. Моделирование и механизмы подавления экспериментального эпилептического синдрома / Л. С. Годлевский, Е. В. Коболев, В. Ф. Мустьяца, Г. А. Дроздова. – Одесса, 2010. – 350 с.

5. Cause and effect relations in disease; lessons from epileptic syndromes in animals / L. S. Godlevsky, E. L. J. M. van Luijtelaaar, A. A. Shandra, A. M. L. Coenen // Medical Hypotheses. – 2002. – Vol. 58. – P. 237–243.

УДК 612.0014.42+577.3

С. Л. Цевелев

ВПЛИВ НАДВИСОКОЧАСТОТНОГО ЕЛЕКТРОМАГНІТНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ НА ЕПІЛЕПТИЧНІ ВОГНИЩА РІЗНОЇ ПОТУЖНОСТІ

Аплікацією натрієвої солі бензилпеніциліну різної концентрації (10 000 та 50 000 МО/мл) моделювали вогнища відповідно слабкої та потужної активності в корі головного мозку щурів лінії Вістар. Вплив надвисокочастотного впливу (НВЧ) електромагнітним випромінюванням (ЕМВ) низької інтенсивності (7,1 мм, 0,1 мВт/см²) безпосередньо на зону генерування епілептичних розрядів супроводжувався пригніченням потужності епілептичної активності (ЕпА) слабких вогнищ епілептогенезу (експозиція 5,0 та 15,0 хв) і посиленням генерування ЕпА в потужних вогнищах (експозиція 15,0 хв). Застосування впливу на кору мозку до нанесення епілептогену супроводжувалося виникненням ефекту зниження потужності слабких вогнищ ЕпА при різних експозиціях ЕМВ і зниженням потужності вогнищ високої активності при експозиції НВЧ 15,0 хв.

Ключові слова: надвисокочастотне (міліметрове) електромагнітне випромінювання, вогнищева епілептична активність.

UDC 612.0014.42+577.3

S. L. Tsevelev

ACTION OF EXTREMELY HIGH FREQUENCY (EHF) ELECTROMAGNETIC RADIATION (EMR) ON EPILEPTIC FOCI OF VARIOUS INTENSITY

Using application of sodium salt of benzilpenicillin of various concentration (10.000 and 50.000 IU/ml), foci of correspondingly weak and strong intensity were modeled in brain cortex of Vistar line rats. Action of extremely high frequency (EHF) electromagnetic radiation (EMR) of low intensity (7.1 mm, 0.1 mW/cm²) directly on the zone of generation of epileptic discharges was accompanied by depression of intensity of epileptic activity (EpA) of weak foci of epileptogenesis (exposition 5.0 and 15.0 minutes) and increased generation of EpA in strong foci (exposition 15.0 minutes). The influence on brain cortex before epileptogen application was accompanied by appearance of EpA weak foci intensity depression effect in various expositions of EMR and strong intensity foci depression under exposition of EHF of 15.0 minutes.

Key words: extremely high frequency (millimeter) electromagnetic radiation, focal epileptic activity.

УДК 616.314-17-008.1-084-085

Л. С. Кравченко, канд. біол. наук,

С. В. Щербаков, канд. хім. наук,

О. А. Бас, канд. мед. наук, доц.,

Н. А. Івченко, канд. мед. наук, доц.

ПРОТИЗАПАЛЬНИЙ І РАНОЗАГОЮВАЛЬНИЙ ЕФЕКТИ НОВОГО ЛІКУВАЛЬНОГО ГЕЛЮ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ СТОМАТИТІ

Одеський національний медичний університет

Захворювання слизової оболонки порожнини рота (СОПР) характеризуються широкою розповсюдженістю, великим діапазоном клінічних проявів, частим поєднанням з іншими захворюваннями організму, що надає цій проблемі загаль-

номедичного та соціального значення [1]. Засоби, які сьогодні застосовуються для лікування захворювань СОПР, не завжди виявляються ефективними. Це висуває перед експериментаторами завдання, що полягають у вивченні па-

тогенезу уражень СОПР і пошуку нових лікувальних засобів для лікування ерозивно-виразкових уражень.

Мета даного дослідження — вивчення впливу новоствореного лікувального гелю на рівень біохімічних маркерів за-

палення та репараційні процеси у слизовій оболонці порожнини рота щурів в умовах моделюваного стоматиту.

Матеріали та методи дослідження

Експеримент проведено на 33 щурах лінії Вістар віком 3 міс., середня маса (230 ± 54) г. Травматичний стоматит моделювали нанесенням на слизову оболонку правої щоки щурів під наркозом (каліпсол у дозі 20 мг/кг внутрішньочеревинно) дозованої травми за допомогою очного трепана діаметром 3 мм. Відтворена модель травматичного стоматиту відповідала загальноприйнятим вимогам адекватності стану патологічного процесу за стандартною площиною та глибиною ураження.

Усі тварини були розподілені на три групи. До I групи увійшли інтактні тварини. У щурів II групи моделювали травматичний стоматит. Тваринам III групи після моделювання травматичного стоматиту, починаючи з другого дня, на місце ураження накладали ватний тампон із лікувальним гелем протягом 3 хв. Тваринам II групи травматичні виразки у тому ж режимі обробляли фізіологічним розчином. Усі досліджувані тварини знаходилися на стандартному раціоні віварію. У процесі досліджень визначалася дія новоствореного лікувального гелю, до складу якого входять прополіс, віск, кедрова олія, аргінін натрію та інші біологічно активні речовини, на стан слизової оболонки порожнини рота щурів в умовах травматичного стоматиту.

Наприкінці експерименту щурів виводили з дослідження шляхом тотального кровопускання з серця під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг). Відокремлювали слизову оболонку щоки, гомогенізували якої отримували, центрифугуючи на центрифугі РС-6 при 3000 об/хв впродовж 15 хв при температурі

+4 °С. У гомогенатах слизової оболонки визначали рівень біохімічних маркерів запалення: концентрацію малонового діальдегіду (МДА) тіобарбітуровим методом [2], активність кислотої фосфатази (КФ) за методом Bessay et al. у модифікації А. П. Левицького [3] та загальну протеолітичну активність (ЗПА) [4]. Стан фізіологічної антиоксидантної системи (ФАС) оцінювали за активністю каталази [5] та супероксиддисмутази (СОД) [6].

Процес загоювання визначали за клінічними ознаками запалення (наявність набрякання, гнійного вмісту, кровоточивості), відторгнення некротичних мас, формування молодої грануляційної тканини, зменшення ранової поверхні внаслідок епітелізації тканини.

Огляд ранової поверхні проводили щодня, починаючи з 2-го дня заподіяння травми, фіксували клінічні ознаки перебігу ранового процесу. Тваринам, у яких визначалося одужання, подальший огляд не проводили.

Результати експерименту обробляли статистично з використанням критеріїв вірогідності розходжень за Стьюдентом.

Результати дослідження та їх обговорення

Відтворення травматичного стоматиту у щурів призвело до змін біохімічних показників у СОПР. У табл. 1 подані результати визначення біохімічних даних, отриманих за результатами дослідження слизової оболонки щоки у тварин із травматичним стоматитом і після лікування новим гелем. Як видно, із двох маркерів запалення (МДА та ЗПА) останній вірогідно збільшувався, що свідчило про наявність запального процесу в цій тканині, але при лікуванні цей показник визначався в межах інтактних значень. Активність маркерного ферменту запалення — КФ у щурів із травматичним стоматитом — підвищувалася у середньому втричі, при лікуванні виявлялося незначне її підвищення, що свідчило про більш значні за-

Таблиця 1

Вплив лікувального гелю на біохімічні показники слизової оболонки щоки щурів при травматичному стоматиті

Показник	Інтактні тварини	Травматичний стоматит	Травматичний стоматит + лікування гелем
МДА, мкмоль/г P ₁ P ₂	27,90±5,20	34,60±4,23 >0,05	28,60±4,80 >0,05 >0,05
ЗПА, мкат/г P ₁ P ₂	26,00±2,90	44,80±3,80 <0,05	32,60±2,40 >0,05 <0,05
Активність КФ, нмоль/(с·г) P ₁ P ₂	1,46±0,54	4,42±1,22 <0,05	2,16±1,06 >0,05 >0,05
Активність СОД, у. о. P ₁ P ₂	1,04±0,67	0,76±0,32 >0,05	0,96±0,52 >0,05 >0,05
Активність каталази, мкат/г P ₁ P ₂	40,20±4,82	26,80±2,98 <0,05	37,40±2,54 >0,05 <0,05
АПІ	1,44	0,77	1,31

Примітка. P₁ — показник вірогідності щодо інтактних тварин; P₂ — показник вірогідності між нелікованими та лікованими тваринами.

пальні явища у нелікованих тварин.

Водночас активність захисних ферментів ФАС, каталази та СОД у щурів зі стоматитом знижувалася. Найбільш виразно знижувалася активність каталази — майже в 1,5 рази, при лікуванні це зниження було не вірогідним.

Отже, визначено, що у щурів із травматичним стоматитом у тканинах ротової порожнини відбувається підсилення перекисного окиснення ліпідів і запалення за даними збільшення локального вмісту МДА і, особливо, ЗПА й активності КФ у слизовій оболонці щоки. Одночасно знижувалася активність захисних ферментів антиоксидантного захисту. При локальному застосуванні на тканини ротової порожнини новий гель сприяв зниженню запальних явищ у слизовій оболонці щоки щурів і нормалізації антиоксидантних ферментів.

Після травмування слизової оболонки щоки у всіх тварин щодня клінічно оцінювали стан рани. Як «виразка» оцінювали рану, яка являла собою типову виразку з травматичним набряком, рановим запаленням і лейкоцитарною інфільтрацією; «епітелізація» — початок відновлення епітеліального покриву слизової оболонки щоки; «загоювання» — повна відсутність дефекту сполучної тканини й епітелію.

Спостереження за станом дозованої травми слизової оболонки щоки показали, що, починаючи з другого дня експерименту, у всіх тварин із травматичним стоматитом слизова оболонка була сильно набрякла, гіперемована, поранена поверхня вкрита гнійним видільним. Слизова оболонка поверхні правої щоки у всіх щурів до 5-го дня залишалася значно гіперемованою, у більшості щурів нелікованої групи визначався набряк із кровоточивістю. На 5-й день огляду набряк, кровоточивість і гнійний вміст ранової поверхні змен-

шувалися у щурів, яким проводили аплікації новоствореним гелем. Уже з 3-го дня спостереження у цій групі гнійний вміст і кровоточивість ранової поверхні зареєстровано у 5 із 9 тварин (у середньому у 55,5 %). Гнійний вміст рани і кровоточивість відмічали на 5-й день у двох тварин (22,2 %). Тим же часом набрякання спостерігалось у всіх щурів цієї групи до 8-го дня експерименту. Відторгнення некротичних мас визначалося у більшості тварин з 4-го дня спостереження і закінчувалося у всіх щурів на 8-й день. Формування молодої грануляційної тканини у цій групі починалося на 6-й день у 3 (33,3 %) щурів, на 7–8-й день — у 7 (77,7 %) і на 9-й день завершувалося.

Результати досліджень свідчать про те, що новий гель виявляє стимулювальну дію на процеси регенерації травматичної рани слизової оболонки щоки. Так, на 9-ту добу після нанесення травматичних виразок і застосування гелю рани загоїлися у всіх тварин, а у щурів зі стоматитом, яким проводили аплікації фізіологічним розчином, у цей термін загоїлося лише 28 % виразок. У групі нелікованих щурів повне загоювання відмічалось на 18-й день.

Динаміка загоювання травматичних виразок показує, що при застосуванні лікувального гелю на ранніх стадіях загоювання швидше відбувається регенерація слизової оболонки порожнини рота, що, можливо, пов'язано і з пригніченням перекисного окиснення ліпідів.

Висновки

1. При локальній дії на тканини ротової порожнини при травматичному стоматиті у щурів новий гель знижував запальні явища в слизовій оболонці щоки та нормалізовував активність антиоксидантних ферментів.

2. В умовах травматичного стоматиту новий гель локаль-

но виявляв захисну дію на перебіг ранового процесу і сприяв ранозагоюванню слизової оболонки порожнини рота.

3. Отримані результати вказують на доцільність застосування нового гелю для лікування ерозивно-виразкових елементів ураження слизової оболонки порожнини рота.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Заболевания слизистой оболочки полости рта* / Н. Ф. Данилевский, В. К. Леонтьев, А. Ф. Несин, Ж. И. Разный. – Москва, 2001. – 271 с.

2. *Стальная И. Д.* Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили // *Современные методы в биохимии*. – М. : Медицина, 1977. – С. 66–68.

3. *Левицкий А. П.* Сравнительная оценка трех методов определения активности фосфатаз слюны / А. П. Левицкий, А. И. Марченко, Т. Л. Рыбак // *Лабораторное дело*. – 1973. – № 10. – С. 624–625.

4. *Барабаш Р. Д.* Казеинолитическая и БАЭЭ-эстеразная активность слюны и слюнных желез у крыс в постнатальном онтогенезе / Р. Д. Барабаш, А. П. Левицкий // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 1973. – № 8. – С. 65–67.

5. *Метод определения активности каталазы* / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, Н. Т. Майорова, К. Е. Токарев // *Лабораторное дело*. – 1988. – № 1. – С. 16–18.

6. *Чевари С.* Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологическом материале / С. Чевари, И. Чаба, Й. Секей // *Лабораторное дело*. – 1985. – № 11. – С. 678–681.

ПРОТИЗАПАЛЬНИЙ І РАНОЗАГОЮВАЛЬНИЙ ЕФЕКТИ НОВОГО ЛІКУВАЛЬНОГО ГЕЛЮ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ СТОМАТИТИ

У досліджах на білих щурах вивчали захисний вплив нового лікувального гелю на процеси регенерації в слизовій оболонці рота при експериментальному травматичному стоматиті. Аплікації розробленого лікувального гелю прискорювали терміни лікування, нормалізуючи біохімічні показники, які характеризують стан перекисного окиснення ліпідів і рівень маркерів запалення слизової оболонки порожнини рота, та чинили захисну дію на перебіг ранового процесу і загоювання слизової оболонки рота у щурів.

Ключові слова: перекисне окиснення ліпідів, маркери запалення, травматичний стоматит, лікування, процеси регенерації.

ANTI-INFLAMMATORY AND WOUND HEALING EFFECTS OF NEW TREATMENT GEL UNDER EXPERIMENTAL STOMATITIS

The protective effects of the new treatment gel upon the regenerative processes in oral mucous membrane under the experimental trauma stomatitis were studied during the experiments of white rats. The application of the elaborated treatment gel shortened the terms of treatment, improved the biochemical indices, that characterize LPO state and the level of markers of inflammation in the oral mucosa, and made protective influence upon the course of wound process and healing of rats' oral mucosa.

Key words: lipids peroxidation, inflammatory markers, trauma stomatitis, treatment, regenerative processes.

УДК 577.152.3+616+546

І. І. Гринюк, канд. біол. наук,
С. В. Прилуцька, канд. біол. наук,
С. М. Гребіник,
А. Г. Михайлова,
Д. В. Франкевич,
О. П. Матишевська, д-р біол. наук, проф.

ПОКАЗНИКИ АКТИВНОСТІ АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ У НОРМАЛЬНИХ І ТРАНСФОРМОВАНИХ КЛІТИНАХ

Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Вступ

Внаслідок окисно-відновних реакцій в організмі людини та тварини постійно відбувається генерація активних форм кисню (АФК), які відіграють важливу роль у багатьох процесах — клітинній проліферації, синтезі біологічно активних речовин, передачі сигналів у регуляторних системах, індукції апоптозу [1].

Для запобігання надмірному утворенню АФК у клітині та нейтралізації їх ушкоджувальної дії в організмі існує антиоксидантна система (АОС) захисту, важливими складовими якої є антиоксидантні ферменти (АОЕ) — супероксиддисмутаза (СОД, КФ 1.15.1.1) і глутатіон-залежні глутатіонпероксидаза (ГП, КФ 1.11.1.9), глутатіонредуктаза (ГР, КФ 1.8.1.7)

та глутатіон-S-трансфераза (ГТ, КФ 2.5.1.18). Антиоксидантні ферменти характеризуються високою специфічністю дії та здатні перехоплювати АФК, перетворюючи їх на менш шкідливі сполуки, або ж нейтралізувати джерело їх виникнення.

Надмірна активація процесів вільнорадикального переокищення спричинює каскад негативних реакцій і патологічних змін, які лежать в основі багатьох захворювань людини та тварин. Зокрема, вільні радикали залучені до порушення експресії генів, які контролюють ріст і диференціації клітин і відіграють важливу роль у розвитку злоякісних пухлин [2].

Відомо, що ракові клітини посилено продукують АФК і зазнають більшого оксидатив-

ного стресу порівняно з нормальними через підвищену метаболічну активність, онкогенну стимуляцію та порушення у функціонуванні електрон-транспортного ланцюга мітохондрій [3]. Загалом трансформованим клітинам властивий підвищений антиоксидантний потенціал як пристосування до внутрішнього оксидативного стресу, проте дані щодо функціонального стану окремих АОЕ суперечливі, оскільки їх експресія й активність залежать від типу, походження та ступеня диференціації клітин [4–8]. Дослідження стану АОЕ та пошук способів модуляції їх активності в онкотрансформованих клітинах є актуальними, оскільки можуть сприяти розробці стратегій пригнічення пухлинного росту.

Сьогодні значну зацікавленість викликає новий клас вуглецевих наноструктур — фулерени C_{60} , яким притаманні унікальні фізико-хімічні властивості та біологічна активність. Завдяки сферичній формі, малим розмірам (0,72 нм у діаметрі) та гідрофобним властивостям молекула C_{60} може локалізуватись у клітинній мембрані та проникати всередину клітин [9; 10], а через наявність кон'югованої системи подвійних міжвуглецевих зв'язків — взаємодіяти з вільними радикалами та нейтралізувати їх.

Мета роботи — порівняльна оцінка активності антиоксидантних ензимів у клітинах різних типів і походження — нормальних попередників Т-лімфоцитів (ізолювані тимоцити щура), трансформованих Т-лімфоцитах L1210 і клітинах асцитної карциноми Ерліха у контролі та за умови преінкубації з фулереном C_{60} .

Матеріали та методи дослідження

Тимоцити одержували шляхом протирання тимуса щурів (маса 120–150 г) лінії Вістар через чотири шари нейлонової сітки у середовище RPMI-1640 рН 7,4. Отриману суспензію центрифугували (600 г, 10 хв), а осад клітин ресуспендували до концентрації $2-5 \cdot 10^6$ кл/мл.

Клітини лінії L1210 (лімфоїдної лейкемії) й асцитної карциноми Ерліха (АКЕ) (рак молочної залози) отримували з банку клітинних ліній Інституту експериментальної патології, онкології та радіобіології імені Р. Є. Кавецького НАН України. Клітини L1210 прищеплювали мишам гібридів F_1 DBA2, а клітини АКЕ — безпородним мишам масою 20 г. При роботі з тваринами дотримувалися Міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин.

Кількість клітин підраховували за допомогою мікроско-

па «ЛОМО» Р12 (РФ) у камері Горяєва з використанням 0,4%-го розчину трипанового синього.

Стабільні водні колоїдні розчини фулеренів C_{60} (чистота більше 99,5 %) отримано у хімічній лабораторії Технічного університету м. Ільменау (ФРН) [11].

Клітини ($0,5-2 \cdot 10^6$ кл/мл) інкубували впродовж 1 год при температурі 37°C у середовищі RPMI-1640 за відсутності фулерену C_{60} або за його присутності у кінцевій концентрації 10^{-5} М. Після цього клітини осаджували (600 г, 5 хв), переводили у 10 мМ трис-НСІ буфер (рН 8,0) і заморожували у скрапленому азоті. Після розморожування лізат обробляли у гомогенізаторі Поттера, отриманий після центрифугування (1500 г, 15 хв) супернатант (клітинний екстракт) використовували для спектрофотометричного визначення ензиматичної активності.

Активність СОД визначали за здатністю ензиму інгібувати реакцію відновлення нітросинього тетразолію (НСТ) [12], активність ГП — за нагромадженням окисненого глутатіону (GSSG), утвореного при нейтралізації H_2O_2 [13], активність ГТ — за швидкістю утворення кон'югата глутатіону з 1-хлор-2,4-динітробензолом [13].

Кількість білка оцінювали за методом Бредфорд.

Розрахунки, статистичну обробку даних і побудову графіків проводили на IBM PC з використанням загальноприйнятих методів варіаційної статистики та спеціалізованих прикладних програм Excel і Origin.

Результати дослідження та їх обговорення

Представником першої лінії антиоксидантного захисту є СОД, яка здійснює реакцію дисмутації супероксидних аніон-радикалів, перетворюючи їх на менш реакційно здатні молекули H_2O_2 . На рис. 1 наведено кінетику реакції відновлення НСТ у контролі (без білка) та за умови внесення у пробу клітинних екстрактів (100 мкг білка). Лінійна залежність відновлення НСТ спостерігається у часовому діапазоні до 2 хв, після чого криві виходять на плато. У разі внесення екстрактів клітин L1210 і АКЕ ступінь пригнічення реакції відновлення НСТ є більшою (у 2,1 та 1,7 разу відповідно), ніж у разі внесення екстракту тимоцитів (у 1,2 разу). Відомо, що СОД конкурує з індикаторною молекулою — нітросинім тетразолієм за супероксидний аніон-радикал, тому що більше пригнічується відновлення НСТ, то вищою є супероксиддисмутазна активність препарату. Отримані дані вказують, що супероксиддисмутазна активність транс-

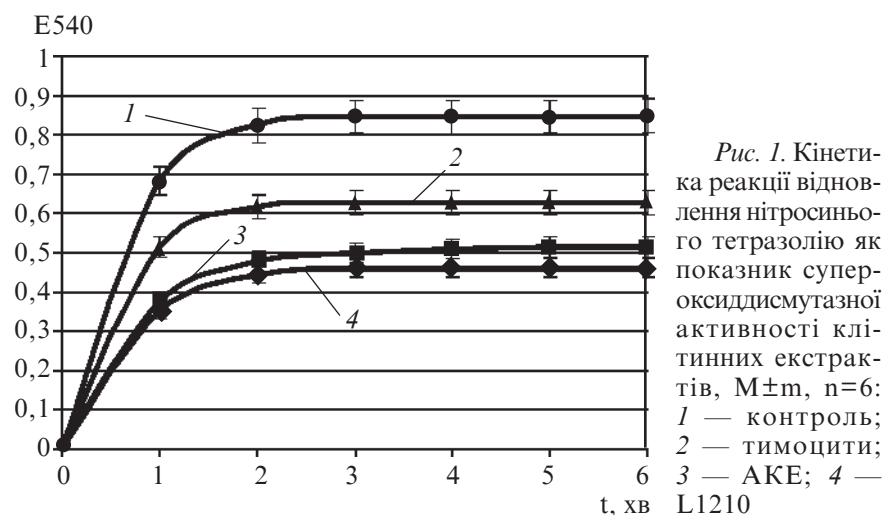
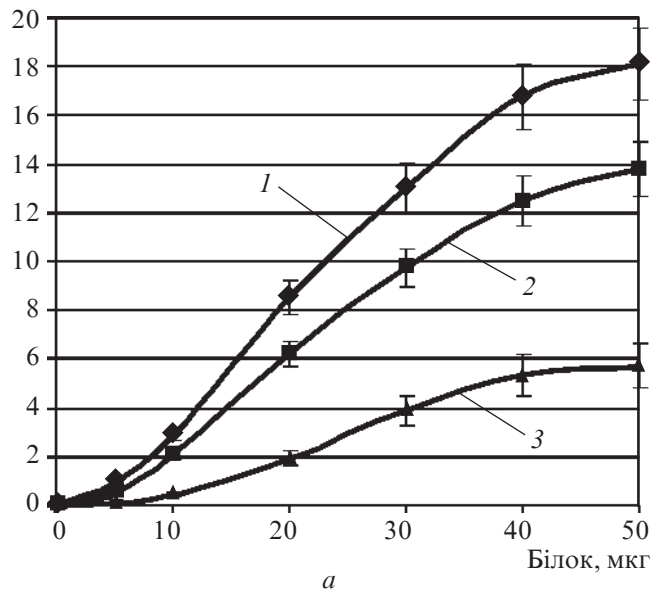


Рис. 1. Кінетика реакції відновлення нітросинього тетразолію як показник супероксиддисмутадної активності клітинних екстрактів, $M \pm m$, $n=6$: 1 — контроль; 2 — тимоцити; 3 — АКЕ; 4 — L1210

мкмоль GSSG / хв



нмоль глутатіонового кон'югату / хв

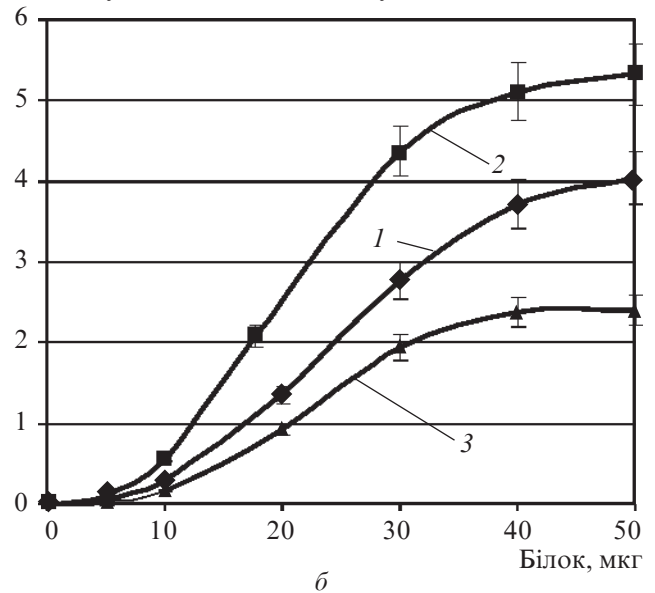


Рис. 2. Залежність швидкості глутатіонпероксидазної (а) та глутатіонтрансферазної (б) реакції від концентрації білка, $M \pm m$, $n=6$: 1 — L1210; 2 — АКЕ; 3 — тимоцити

формованих клітин L1210 і АКЕ є вищою, ніж у нормальних Т-клітин.

Для кількісної оцінки величини супероксиддисмутазної активності клітинних екстрактів реакцію проводили впродовж 2 хв, тобто за умови розвитку її початкової швидкості.

Важливу роль у знешкодженні АФК у клітині відіграє глутатіон-залежна АОС. Глутатіонпероксидаза каталізує відновлення утвореного у супероксиддисмутазній реакції H_2O_2 до води, а органічних гідропероксидів — до гідросполук і перериває ланцюгові реакції внутрішньоклітинного переокиснення. Таким чином, ГП запобігає нагромадженню токсичних вторинних продуктів пероксидації, але не забезпечує їх знешкодження. Цю функцію виконує інший ензим глутатіон-залежної АОС — ГТ, яка забезпечує кон'югацію глутатіону з електрофільними субстратами — продуктами пероксидного окиснення ліпідів, а також використовує глутатіон (GSH) для утворення змішаних дисульфідів з окисненими SH-групами білків та їх подальшого відновлення.

На рис. 2 подано залежність швидкості глутатіонпероксидазної (а) та глутатіонтрансферазної (б) реакцій від концентрації білка клітинного екстракту у пробі. Лінійний приріст швидкості реакції спостерігається за підвищення вмісту білка до 30 мкг. Слід зазначити, що рівень продуктів, нагромаджених як у глутатіонпероксидазній, так і глутатіонтрансферазній реакціях, був вищим у разі внесення у пробу екстрактів трансформованих клітин.

Для кількісної оцінки величини активності глутатіон-залежних ензимів у пробі вносили 25 мкг білка клітинних екстрактів.

Дані щодо розрахованої питомої активності АОЕ у досліджуваних клітинах наведено у табл. 1. У трансформованих клітинах L1210 і АКЕ активність антиоксидантних ензимів була вищою, порівняно з тимоцитами: активність СОД — у 3,9 та 3,6 разу, активність ГП — у 3,1 та 2,9 разу, а ГТ — у 1,9 та 2,5 рази відповідно.

Таблиця 1

Супероксиддисмутазна, глутатіонпероксидазна та глутатіонтрансферазна активність екстрактів тимоцитів, клітин L1210 та АКЕ у контролі та за умови преінкубації з фулереном C_{60} (10^{-5} M), $M \pm m$, $n=5$

Тип клітин	Ензиматична активність		
	супероксиддисмутазна, ум. од./мг білка	глутатіонпероксидазна, мкмоль GSSG/(мг білка · хв)	глутатіонтрансферазна, нмоль кон'югату/(мг білка · хв)
Тимоцити	$2,91 \pm 0,10$	$98,80 \pm 5,50$	$41,90 \pm 2,07$
+ C_{60}	$2,45 \pm 0,09$	$81,00 \pm 3,40$	$44,10 \pm 2,09$
L1210	$11,31 \pm 0,54$	$307,80 \pm 9,24$	$81,30 \pm 3,72$
+ C_{60}	$6,02 \pm 0,31^*$	$306,10 \pm 9,45$	$86,58 \pm 3,48$
АКЕ	$10,51 \pm 0,45$	$288,30 \pm 8,90$	$106,00 \pm 4,75$
+ C_{60}	$12,35 \pm 0,58$	$278,60 \pm 4,10$	$111,30 \pm 5,47$

Примітка. * — $p < 0,05$ порівняно з пробую, інкубованою без C_{60} .

Відомо, що АФК здатні активувати низку кіназ, фосфатаз і транскрипційних факторів та діяти як вторинні месенджери, що прискорюють клітинну проліферацію. Посилена генерація АФК у трансформованих клітинах — це ендогенне джерело ДНК-ушкоджувальних агентів, які спричиняють генетичну нестабільність і прискорюють малігнізацію. Так, показано пригнічення динаміки пухлинної трансформації клітин у разі посилення експресії СОД [4].

Низька активність АОЕ характерна для малодиференційованих клітин, що швидко проліферують, а також для первинних ракових клітин, яким властива висока швидкість поділу. Це пов'язано зі здатністю АФК активувати низку кіназ, фосфатаз і транскрипційних факторів та діяти як вторинні месенджери, що прискорюють клітинну проліферацію.

Активність АОЕ може змінюватись у процесі набуття клітиною злоякісного фенотипу. Підвищену активність АОС виявлено у багатьох малігнізованих клітинах. У хворих на лейкемію показано підвищене продукування супероксиданіона лейкоцитами на фоні підвищеної супероксиддисмутазної та глутатіонпероксидазної активності, що свідчить про м'який оксидативний стрес [5]. Супероксиддисмутазна активність підвищена, зокрема, у клітинах ниркової аденокарциноми [6] та колоректального раку [7] порівняно з гістологічно незміненою тканиною, а також у андроген-нечутливих малігнізованих клітинах простати РС-3 та DU145 [8]. При дослідженні загальної супероксиддисмутазної активності й активності мітохондріальної MnСОД у клітинних лініях панкреатичної аденокарциноми встановлено, що показники залежать від ступеня диференціації клітин і є значно вищими у диференційованих метастазуючих клітинах

Сапан 1 порівняно з показниками у нормальних первинних культурах [4]. Припускають, що посилення антиоксидантної активності є не лише адаптацією до стресу, але й однією з умов виникнення стійкості трансформованих клітин до лікарських препаратів.

Оскільки АОЕ відіграють важливу роль у канцерогенезі та забезпеченні життєздатності трансформованих клітин, не виключено, що шляхом модуляції антиоксидантно-прооксидантної рівноваги можна впливати на ці процеси. У зв'язку з цим нами було досліджено активність АОЕ у клітинах, що були преінкубовані з фулереном C_{60} упродовж 1 год. Згідно з даними літератури, час, необхідний для проникнення фулерену C_{60} і його похідних через плазматичну мембрану та нагромадження всередині клітин різних типів, коливається від 30 хв до 4 год [14].

Преінкубація з фулереном C_{60} не впливала на активність АОЕ у тимоцитах і клітинах АKE, але призводила до вірогідного (на 55,4 %, див. табл. 1) зниження активності СОД у клітинах L1210.

Виявлена вибірковість дії фулерену C_{60} свідчить скоріше не про безпосередню взаємодію наночастинок з ензимами, а про втручання фулерену у процес продукування АФК у клітинах. Відомо, що фулерен C_{60} є вловлювачем АФК, зокрема супероксиданіона. Молекулярними механізмами реалізації антиоксидантної дії фулерену є або безпосередня взаємодія O_2^- з системою висококон'югованих подвійних зв'язків з утворенням радикала C_{60}^- , або каталітична дисмутація супероксиданіона на поверхні наночастинок, що показано, зокрема, для мономалоніл-похідного C_{60} , яке розглядають як міметик СОД [15]. Пригнічення активності СОД у преінкубованих з C_{60} клітинах L1210 може бути спричинене

зниженням вмісту АФК у клітинах за дії C_{60} і, як наслідок, зниження експресії СОД як індукбельного ензиму. Такі властивості фулеренів C_{60} указують на можливість їх використання для контролювання внутрішньоклітинної прооксидантно-антиоксидантної рівноваги у трансформованих клітинах.

Висновки

Показано, що трансформовані клітини лімфоїдного лейкозу L1210 і асцитної карциноми Ерліха характеризуються вищим рівнем активності СОД, ГП, ГТ порівняно з нормальними попередниками Т-лімфоцитів. Виявлено зниження супероксиддисмутазної активності у клітинах L1210 після їх преінкубації з фулереном C_{60} , що вказує на можливість використання цих вуглецевих наноструктур для модуляції активності АОС у трансформованих клітинах.

Робота виконана за підтримки гранту НАН України № 0110U005962.

ЛІТЕРАТУРА

1. Gamaley I. A. Roles of reactive oxygen species: signaling and regulation of cellular functions / I. A. Gamaley, I. V. Klyubin // *International Review of Cytology*. – 1999. – Vol. 188. – P. 203–255.
2. Бурлака А. П. Радикальні форми кисню та оксиду азоту при пухлинному процесі / А. П. Бурлака, Є. П. Сидорик. – К.: Наук. думка, 2006. – 227 с.
3. Лю Б. Н. Старение, возрастные патологии и канцерогенез / Б. Н. Лю. – Алматы: Казахстанский НТУ. – 2003. – С. 209–220.
4. The role of magnese superoxide dismutase in the growth of pancreatic adenocarcinoma / J. Cullen, C. Weydert, M. Hinchouse [et al.] // *Cancer Research*. – 2003. – Vol. 63. – P. 1297–1303.
5. Free radicals antioxidant enzymes and lipid peroxidation in different types of leukemias / G. Sandhya Devi, M. Hema Prasad, I. Saraswathi [et al.] // *Clinica Chimica Acta*. – 2000. – Vol. 293, Is. 1–2. – P. 53–62.
6. Oberley T. Antioxidant enzyme levels in cancer / T. Oberley, L. Oberley // *Histol. Histopathol.* – 1997. – Vol. 12 (2). – P. 525–535.

7. *Antioxidant status and lipid peroxidation in colorectal cancer* / E. Skrzydewska, A. Stankiewicz, M. Sulikowska [et al.] // *Mediators of inflammation*. – 2005. – P. 233–234.

8. *Antioxidant enzymes in malignant prostate cell lines and in primary cultured prostatic cells* / K. Jung, B. Seidel, B. Rudolph [et al.] // *Free Radical Biology and Medicine*. – 1997. – Vol. 23, Is. 1. – P. 127–133.

9. *Cellular localization of a water-soluble fullerene derivative* / S. Foley, C. Crowley, M. Smahli [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2002. – Vol. 294. – P. 116–119.

10. *Biological effects of C₆₀ fullerenes in vitro and in a model system* / S. V. Prylutska, O. P. Matyshevska, I. I. Grynyuk [et al.] // *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* – 2007. – Vol. 468. – P. 265–274.

11. *Structure of C₆₀ fullerene in water: spectroscopic data* / P. Scharff, K. Risch, L. Carta-Abelmann [et al.] // *Carbon*. – 2004. – Vol. 42. – P. 1203–1206.

12. *Чевари С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах* / С. Чевари, И. Чаба, Й. Секей // *Лабораторное дело*. – 1985. – № 12. – С. 678–681.

13. *Власова С. Н. Активность глутатион-зависимых ферментов эритроцитов при хронических заболеваниях печени у детей* / С. Н. Власова, Е. И. Шабунина, И. А. Переслегина // *Там же*. – 1990. – № 8. – С. 19–22.

14. *C₆₀-Fullerenes: detection of intracellular photoluminescence and lack of cytotoxic effects* / N. Levi, R. Hantgan, M. Lively [et al.] // *Journal of Nanobiotechnology*. – 2006. – Vol. 4. – P. 14.

15. *A biologically effective fullerene (C₆₀) derivative with superoxide dismutase mimetic properties* / S. Ali, J. Hardt, K. Quick [et al.] // *Free Radical Biology & Medicine*. – 2004. – Vol. 37, N 8. – P. 1191–1202.

УДК 577.152.3+616+546

І. І. Гринюк, С. В. Прилуцька, С. М. Гребіник, А. Г. Михайлова, Д. В. Франкевич, О. П. Матишевська
ПОКАЗНИКИ АКТИВНОСТІ АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ У НОРМАЛЬНИХ І ТРАНСФОРМОВАНИХ КЛІТИНАХ

Показано, що у трансформованих лімфоцитах (лейкоз L1210) і клітинах асцитної карциноми Ерліха активність супероксиддисмутаз, глутатіонтрансферази та глутатіонпероксидази є вищою, ніж у нормальних Т-лімфоцитах (ізолювані тимоцити щура). У разі обробки клітин L1210 фулереном C₆₀ (10⁻⁵ М) виявлено зниження супероксиддисмутазної активності, що свідчить про здатність фулерену C₆₀ модифікувати антиоксидантну активність трансформованих клітин.

Ключові слова: тимоцити, клітини L1210, асцитна карцинома Ерліха, супероксиддисмутаза, глутатіонпероксидаза, глутатіон-S-трансфераза, фулерен C₆₀.

UDC 577.152.3+616+546

I. I. Grynyuk, S. V. Prylutska, S. M. Grebinyk, A. G. Mykhailova, D. V. Franskevich, O. P. Matyshevska
PARAMETERS OF ANTIOXIDANT ACTIVITY IN NORMAL AND TRANSFORMED CELLS

Activity of superoxide dismutase (SOD) and glutathione-dependent enzymes — peroxidase and transferase are shown to be increased both in transformed lymphocytes (leucosis L1210) and Erlich ascitic carcinoma cells as compared with normal T-lymphocytes (isolated rat thymocytes). Treatment of L1210 cells with 10⁻⁵ M fullerene C₆₀ was followed by decrease of SOD activity, indicating on ability of fullerene C₆₀ to modify antioxidant activity of transformed cells.

Key words: thymocytes, L1210 cells, ACE, superoxide dismutase, glutathione peroxidase, glutathione-S-transferase, fullerene C₆₀.

УДК 616.441-008.61:612.465:614.449

А. В. Скрипніченко

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ КАПТОПРИЛУ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ГІПЕРТИРЕОЇДНОЇ НИРКИ У ЩУРІВ

Одеський національний медичний університет

Вступ

Останніми роками вивчення патології щитоподібної залози, зокрема гіпертиреозу, та можливості її корекції з кожним днем набувають усе більшої актуальності, тому що в Україні проблеми, пов'язані з цією патологією, стрімко поширюються серед населення як дорослого, так і дитячого віку [1]. У патогенезі гіпертиреозу важливу роль відіграють не

тільки патологічні зміни щитоподібної залози, але й дисфункція інших внутрішніх органів. У першу чергу, заслуговують на увагу та потребують ретельного вивчення морфофункціональні особливості нирок, які є еферентною ланкою у підтримці водно-сольової та кислотно-лужної рівноваги, головним органом виділення проміжних продуктів обміну, які утворюються в організмі при тиреотоксикозі. Відомо,

що на фоні гіпертиреоїдного статусу організму спостерігається активізація основних компонентів ренін-ангіотензинової системи (РАС): підвищення біосинтезу ангіотензиногену, стимуляція активності реніну плазми крові, ріст експресії АТ1 субпопуляції рецепторів ангіотензину-II в нирках і серці [2; 3]. У дослідженнях *in vitro* доведено, що тиреоїдні гормони безпосередньо стимулюють біосинтез і секрецію

реніну клітинами юкстагломерулярного апарату (ЮГА), що їх культивують [4]. Висловлюється думка про те, що реєстрована в умовах гіпертиреозу тривала стимуляція РАС може бути розглянута як один із патофізіологічних механізмів порушення роботи серцево-судинної системи та нирок [5–8]. Тож вплив підвищення рівня тиреоїдних гормонів на паренхіму нирки за посередництвом активації РАС шляхом посилення секреції реніну й ангіотензиногену, який реалізується за рахунок підвищення чутливості рецепторів до ангіотензину-II в нирках і серці, спричинює зумовлену ангіотензином-II перебудову діяльності нирок [9; 10]. Як наслідок, це негативно впливає на стан іонорегулюючої й осморегулюючої функції нирок, процес фільтрації та сприяє росту ренальних втрат протеїнів [11–15]. Таким чином, активація РАС є однією з основних ланок у патогенезі гіпертиреоїдної нирки. Ці та інші спостереження дали поштовх до розвитку досліджень, спрямованих на вивчення можливості використання блокаторів РАС з метою нормалізації функції гіпертиреоїдної нирки.

Метою нашого дослідження було вивчення ефективності застосування блокатора РАС, а саме інгібітора АПФ — каптоприлу для корекції ренальних дисфункцій на фоні експериментально створеного гіпертиреозу.

Матеріали та методи дослідження

В експерименті брали участь безпородні щури масою 180–200 г. Гіпертиреоз моделювали введенням натрієвої солі L-тироксину (Т4) (виробництва Берлін Хемі, Німеччина). Першій групі тварин Т4 вводили одноразово інтрагастрально в складі 1%-го крохмально-го гелю в кількості 50 мкг на 100 г маси тіла, а II групі щурів за 24 год до одноразового вживання Т4 призначали кап-

топрил у складі питної води (20 мг/л). Функціональні тести нирок проводили через 1 год та 24 год після введення Т4. Третій групі призначали каптоприл протягом 24 год з моменту надходження Т4. Функціональні тести нирок проводили через 24 год після введення Т4. Четверта група щурів отримувала Т4 дозою 50 мкг на 100 г маси тіла на добу протягом 7 днів. П'яту групу утворили тварини, яким Т4 призначали комбіновано з каптоприлом протягом 7 днів.

Діяльність нирок вивчали за результатами водного навантаження (Берхін, Іванов, Пахмурний), здійсненого шляхом інтрагастрального введення води об'ємом 5 % від маси тіла щура. Потім тварин поміщали в індивідуальні обмінні клітки та збирали сечу протягом 2 год. Тварин виводили з експерименту на 10-й день шляхом декапітації під легкою ефірною анестезією. Забирали кров, стабілізували гепарином і центрифугували протягом 20 хв при 3000 об/хв. В отриманих зразках сечі та плазми крові визначали концентрацію креатиніну в реакції з пікриновою кислотою фотометричним методом на спектрофотометрі СФ-46 (Росія) та величину осмоляльності кріоскопічним методом на осмометрі 3D3 (США). У сечі також визначали вміст білка в реакції з сульфосаліциловою кислотою фотометричним методом на СФ-46. На підставі отриманих результатів були розраховані показники діяльності нирок піддослідних тварин [16; 17]. Параметри екскреції нирками речовин розраховували на 100 г маси тіла. Стандартизовані показники екскреції речовин розраховували на 1 мл клубочково-го фільтрату.

Крім того, вилучали нирки піддослідних тварин і фіксували в 10%-му розчині формальдегіду. Потім робили парафінові зрізи тканини та забарвлювали гематоксилін-еозином,

за Ван Гізон. Оцінювали морфологічний стан органів за допомогою світлового мікроскопа “Leika DLMS”.

Результати дослідження та їх обговорення

У результаті вивчення діяльності нирок щурів I групи встановлено, що через годину після отримання Т4 відбувається помірне зниження величини концентрації креатиніну в сечі, збільшення темпів виділення нирками осмотично активних речовин (ОАР), зменшення значень кліренсу креатиніну та виражене посилення протеїнурії порівняно з контрольними рівнями (табл. 1). Поряд з цим, показано, що протягом перших годин після введення Т4 реєструється чітка тенденція до зниження рівня осмоляльності плазми крові.

У тварин II групи спостерігається підвищення об'єму діурезу, зниження вмісту ОАР і протеїнів у сечі та підвищення рівня осмоляльності плазми крові порівняно з I групою.

У III групі щурів відбувається збільшення значень осмоляльності сечі та ренальних втрат ОАР на фоні несуттєвих змін стандартизованого показника екскреції ОАР, спостерігається збільшення кліренсу креатиніну порівняно з щурами I групи (табл. 2). Також не виявлено статистично значущих міжгрупових відмінностей рівня білка в сечі та параметрів виділення протеїнів.

Подальші спостереження показали, що, порівняно з IV групою, у тварин V групи зберігаються більш високі значення осмоляльності сечі та темпів виведення нирками ОАР, проте стандартизований показник екскреції ОАР знижується. Поряд із цим, виявляється незначне зменшення інтенсивності протеїнурії, зниження рівня білка в сечі й абсолютного та стандартизованого показників екскреції білка. Відмічається також сут-

**Функція нирок щурів I та II груп
через годину після одноразового призначення T4.
Водне навантаження, M±m**

Таблиця 1

Досліджуваний показник	Контроль, n=15	I група, n=10	II група, n=10
Діурез, мл/(год · 100 г м. т.)	1,7±0,1	1,8±0,1	2,4±0,1 p ₁ <0,05
Креатинін сечі, мкмоль/л	1598±49	1106±65 p<0,05	973±53
Екскреція креатиніну, мкмоль/(год · 100 г м. т.)	2,6±0,2	2,0±0,2	2,3±0,1
Осмоляльність сечі, мосмоль/кг H ₂ O	101±5	137±7	91±2 p ₁ <0,01
Екскреція ОАР, мосмоль/(год · 100 г м. т.)	0,164±0,005	0,244±0,007 p<0,01	0,209±0,005 p ₁ <0,05
Білок сечі, мг/л	20±3	78±5 p<0,05	61±2 p ₁ <0,05
Екскреція білка, мг/(год · 100 г м. т.)	0,032±0,002	0,139±0,016 p<0,05	0,145±0,005
Кліренс креатиніну, мкл/хв	653±22	403±9 p<0,05	418±23
Креатинін плазми крові, мкмоль/л	63±2	82±2 p<0,05	93±5
Осмоляльність плазми крові, мосмоль/кг H ₂ O	299±1	291±1 p<0,01	299±1 p ₁ <0,01

Примітка. p — показник вірогідності відмінностей показників контрольної та I групи щурів; p₁ — показник вірогідності відмінностей показників тварин I та II груп; n — кількість спостережень.

**Функція нирок щурів I та III груп
через 24 год після одноразового призначення T4.
Водне навантаження, M±m, n=10**

Таблиця 2

Досліджуваний показник	I група	III група
Діурез, мл/(год · 100 г м. т.)	1,8±0,1	2,2±0,1
Осмоляльність сечі, мосмоль/кг H ₂ O	115±4 p<0,05	149±7
Екскреція ОАР, мосмоль/(год · 100 г м. т.)	0,209±0,008 p<0,01	0,322±0,004
Стандартизована екскреція ОАР, мосмоль/мл КФ	(7,9±0,4) · 10 ⁻³	(7,2±0,3) · 10 ⁻³
Білок сечі, мг/л	36±2	35±3
Екскреція білка, мг/(год · 100 г м. т.)	0,068±0,005	0,077±0,007
Стандартизована екскреція білка, мг/мл КФ	(2,4±0,1) · 10 ⁻³ p<0,05	(1,6±0,1) · 10 ⁻³
Кліренс креатиніну, мкл/хв	439±19 p<0,01	741±32
Осмоляльність плазми крові, мосмоль/кг H ₂ O	300±1	304±1

Примітка. У табл. 2 і 3: p — показник вірогідності міжгрупових відмінностей; n — кількість спостережень.

тевий приріст величини кліренсу креатиніну (табл. 3).

Морфологічне дослідження показало, що в нирках тварин I групи виявляються дистрофічні зміни, а саме: зернистість і колагенізація капсули клубочків, набряклість капілярних петель і вакуолізація епітелію.

Нирки тварин II та III груп за структурою практично не відрізняються від інтактного контролю.

У тварин IV групи в нирках відмічаються значні патоморфологічні зміни, які уражують судини та всі відділи нефрону. Так, клубочки нирок більшою мірою склерозовані, капілярні петлі розширені та набряклі, епітеліоцити збільшені та знаходяться у стані каламутного набухання. Базальна мембрана набрякла, помірно виражена проліферація мезангіальних клітин. Спостерігається колагенізація капсули клубочка. Просвіт багатьох артерій звужений, стінка склерозована з вираженою колагенізацією адвентиції. Різко виражені периваскулярний набряк і лімфогістіоцитарна інфільтрація, подекуди деструкція тканини нирки. Вени паретично розширені, заповнені гемолізованими еритроцитами. Прямі каналці розширені з фрагментами десквамованих клітин у просвіті. Епітелій проксимальних відділів звивистих каналців у стані вираженого набухання, візуалізується відкладання кристалів гемосидерину в цитоплазмі окремих епітеліоцитів і базальної мембрани, каламутне набухання та зернистість. В окремих ділянках виражені некротичні зміни, інфільтрати, трансудація рідкої частини плазми. Дистальні відділи звивистих каналців вакуолізовані (рис. 1).

У нирках тварин V групи суттєво змінюється патоморфологічна характеристика. Так, клубочки нирок однакового розміру та конфігурації, у капсулі тонкі колагенові волокна.

**Функція нирок щурів IV та V груп.
Водне навантаження, $M \pm m$, $n=10$**

Досліджуваний показник	IV група	V група
Діурез, мл/(год · 100 г. м. т.)	2,0±0,2	2,1±0,1
Осмоляльність сечі, мосмоль/кг H ₂ O	108±3 p<0,01	151±4
Екскреція ОАР мосмоль/(год · 100 г м. т.)	0,215±0,006 p<0,01	0,317±0,009
Стандартизована екскреція ОАР, мосмоль/мл КФ	(8,91±0,14) · 10 ⁻³ p<0,01	(5,27±0,11) · 10 ⁻³
Білок сечі, мг/л	93±7 p<0,01	43±2
Екскреція білка, мг/(год · 100 г м. т.)	0,188±0,011 p<0,01	0,086±0,005
Стандартизована екскреція білка, мг/мл КФ	(7,7±0,5) · 10 ⁻³ p<0,01	(1,5±0,3) · 10 ⁻³
Кліренс креатиніну, мкл/хв	407±21 p<0,01	982±46
Осмоляльність плазми крові, мосмоль/кг H ₂ O	299±1 p<0,01	283±1

Зберігаються зернистість і каламутне набухання епітеліоцитів, капілярний набряк. Однак майже не спостерігаються некротичні зміни у нирковій паренхімі та практично відсутні інфільтрати (рис. 2).

У ході експерименту було з'ясовано, що як одноразове, так і тривале введення тироксину тваринам погіршує морфофункціональний стан нирок. Так, у тварин I групи виявляються ознаки незначної перебудови ниркової паренхіми у вигляді дистрофічних змін. У тварин V групи має виражений характер деструкція тканини:

некроз, каламутне набухання, вакуолізація, патологія судин. Такі зміни займають більшу площу кіркової речовини нирки. Тож експериментальне створення гіпертиреїдної нирки є патоморфологічно обґрунтованим.

У тварин, які приймали каптоприл, незалежно від схеми введення, спостерігається покращання морфофункціонального стану нирок. Відбувається відновлення структури паренхіми та судин і, як наслідок, збільшується кількість повноцінно функціонуючих нефронів. Це підтверджується результатами функціональних

тестів. Так, у I групі тварин спостерігається чітке зниження величини кліренсу креатиніну, посилення ренальних втрат протеїнів і ОАР. Попереднє пригнічення АПФ у тварин II групи помітно не впливає на показник кліренсу креатиніну й інтенсивність виділення нирками протеїнів, проте знижує величину екскреції нирками ОАР і спричинює зростання швидкості утворення кінцевої сечі та сприяє відновленню значень осмоляльності плазми крові. Це дозволяє зробити висновок про те, що ангіотензин-II бере участь у гострій реакції нирок на епізодичне порушення тиреоїдного статусу організму, що моделюється одноразовим введенням T4. Можливо, індуковані T4 ранні зміни діяльності нирок, в основному, відмічаються у канальцевому відділі нефрону. При цьому важливою особливістю діяльності нирок тварин III групи є збільшення значень кліренсу креатиніну та зниження стандартизованого показника екскреції нирками протеїнів порівняно з тваринами I групи. У свою чергу, результати вивчення функції нирок тварин V групи підтверджують позитивний ренотропний ефект блокатора РАС, про що свідчать вищі рівні кліренсу креатиніну, які поєднуються з ослабленням протеїнурії та вираженим зниженням величини стандартизованої екскреції.

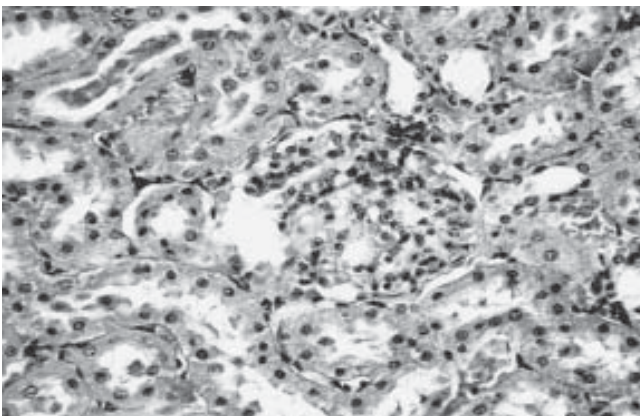


Рис. 1. Структура нирок тварин IV групи. Забарвлення гематоксилін-еозином. 36. × 200

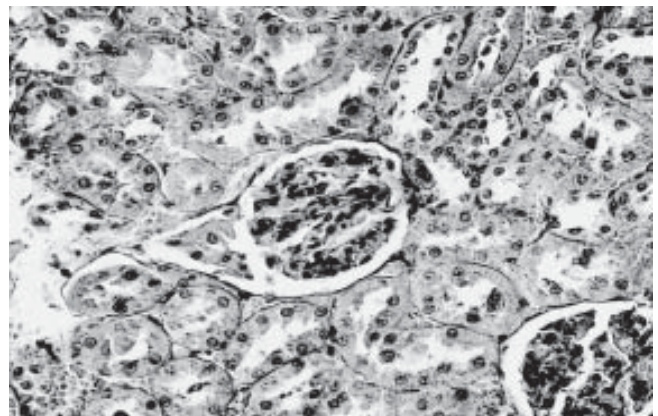


Рис. 2. Структура нирок тварин V групи. Забарвлення гематоксилін-еозином. 36. × 200

креції нирками ОАР, порівняно з групою гіпертиреодних щурів.

У тварин II групи в перші години не виявлено чітко виражених змін величини швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) порівняно з тваринами I групи, тимчасом як у III і IV групах відбувається значне збільшення значень ШКФ. Можливо, сила нефротропного ефекту ангіотензину-II й основний вектор його дії на відділі нефрону на різних етапах перебігу експериментального гіпертиреозу може зазнавати певних змін. Дійсно, якщо гостра реакція нирок на екзогенний T4 в II групі тварин, порівняно зі щурами I групи, характеризується помірним зниженням екскреції нирками ОАР на фоні приросту об'єму діурезу та незначними змінами інтенсивності протеїнурії, то в III групі реєструється зниження стандартизованого параметра екскреції нирками протеїнів. Разом з тим, у даній групі не виявлено істотних міжгрупових відмінностей величини діурезу. На наш погляд, індукований каптоприлом приріст екскреції нирками ОАР може бути пов'язаний з підвищенням каналцевого навантаження ОАР унаслідок значного збільшення ШКФ. Оскільки значення стандартизованої екскреції нирками ОАР, порівняно зі щурами, що отримували лише T4, істотно не змінюються, то вища інтенсивність каналцевого навантаження ОАР супроводжуватиметься посиленням ренальних втрат осмолітів. Привертає увагу той факт, що в V групі тварин виявляється істотне ослаблення протеїнурії та зниження стандартизованого показника екскреції нирками ОАР.

Отримані результати дозволяють встановити найвираженіші ренальні ефекти блокатора РАС у групах тварин, які отримували каптоприл протягом 24 год після введення T4, і в групі щурів, які піддавали-

ся тривалій комбінованій дії блокатора АПФ і T4.

Узагальнюючи отримані результати, слід відзначити, що РАС бере активну участь у адаптації нирок до введення екзогенного T4 та відіграє важливу роль на всіх етапах перебудови діяльності нирок, яка перебігає під впливом одноразового та тривалого введення щурам тироксину. Отже, застосування блокатора РАС — каптоприлу для корекції даного морфофункціонального стану можна визнати ефективним.

Висновки

1. За схемами, що їх було застосовано, каптоприл сприятливо діє на морфофункціональний стан гіпертиреодної нирки, а саме зменшує дистрофічні процеси, запально-інфільтративні явища, судинні зміни та відновлює її структурну цілісність.

2. Каптоприл коригує зниження величини кліренсу креатиніну та ріст ренальних втрат ОАР і протеїнів, які реєструються в умовах експериментального гіпертиреозу.

3. Каптоприл збільшує об'єм діурезу та знижує екскрецію активних речовин за умов його введення перед тироксином, а також збільшує кліренс креатиніну та ослаблює протеїнурію за умов його призначення протягом 24 год після тироксину.

4. Найбільш позитивні зрушення відмічаються в групах тварин, які отримували каптоприл протягом 24 год після введення T4, і в групі щурів, яка підлягала тривалій комбінованій дії блокатора АПФ і T4.

5. Застосування каптоприлу за умов експериментального гіпертиреозу є ефективним і може бути рекомендовано для корекції ренальної дисфункції.

ЛІТЕРАТУРА

1. Стан ендокринологічної служби України в 2007 р. та перспективи розвитку медичної допомоги хворим з ендокринною патологією / З. М.

Митник, М. Г. Жданова, З. Г. Крушинська [та ін.] // Статистично-аналітичний довідник МОЗ України та Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин. – К., 2008. – 49 с.

2. Marchant C. Renin-angiotensin system in thyroid dysfunction in rats / C. Marchant, L. Brown, C. Sernia // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1993. – Vol. 22, N 3. – P. 449–455.

3. Klein I. Thyroid Disease and the Heart / I. Klein, S. Danzi // Circulation. – 2007. – Vol. 116. – P. 1725–1735.

4. Kobori H. Thyroid Hormone Stimulates Renin Gene Expression Through the Thyroid Hormone Response Element / H. Kobori, M. Hayashi, T. Saruta // Hypertension. – 2001. – Vol. 37, N 1. – P. 99–104.

5. Thyroxine-induced cardiac hypertrophy: influence of adrenergic nervous system versus renin-angiotensin system on myocyte remodeling / L. W. Hu, L. A. Benvenuti, E. A. Liberti [et al.] // Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol. – 2003. – Vol. 285, N 6. – P. R1473–1480.

6. Impaired Endothelium-Dependent Vasodilatation in Subclinical Hypothyroidism: Beneficial Effect of Levothyroxine Therapy / S. Taddei, N. Caraccio, A. Viridis [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2003. – Vol. 88, N 8. – P. 3731–3737.

7. Correlation between severity of thyroid dysfunction and renal function / J. G. Den Hollander, R. W. Wulkan, M. J. Mantel, A. Berghout // Clinical Endocrinology. – 2005. – Vol. 62, N 4. – P. 423–427.

8. Vascular and renal function in experimental thyroid disorders / F. Vargas, J. M. Moreno, I. Rodriguez-Gomez [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2006. – Vol. 154, N 2. – P. 197–212.

9. Thyroid hormone replacement normalizes renal renin and angiotensin receptor expression in thyroidectomized fetal sheep / K. Chen, L. C. Carey, N. K. Valego, J. C. Rose // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2007. – Vol. 293. – P. 701–706.

10. Thyroid hormone modulates renin and ANG II receptor expression in fetal sheep / K. Chen, L. C. Carey, N. K. Valego [et al.] // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2005. – Vol. 289. – P. 1006–1014.

11. Ruster Ch. Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Progression of Renal Disease / Ch. Ruster, G. Wolf // J. Am. Soc. Nephrol. – 2006. – Vol. 17. – P. 2985–2991.

12. The Internal Renin-Angiotensin System: From Physiology of Hyper-

tension and Kidney Disease / H. Kobori, M. Nangaku, L. G. Navar, A. Nishiyama // *Pharmacol. Rev.* – 2007. – Vol. 59. – P. 251–287.

13. *Запорожан В. Н.* Роль ренин-ангіотензинової системи і цикла оксида азота в патогенезі гіпертиреоїдної почки / В. Н. Запорожан, С. И. Доломатов // *Нефрология (Санкт-Петербург)*. – 2007. – Т. 11, № 1. – С. 92–99.

14. *Vascular and renal function in experimental thyroid disorders / F. Vargas, J. M. Moreno, I. Rodriguez-Gomez [et al.] // European Journal of Endocrinology.* – 2006. – Vol. 154, N 2. – P. 197–212.

15. *Increased pressor sensitivity to chronic nitric oxide deficiency in hyperthyroid rats / I. Rodriguez-Gomez, J. Sainz, R. Wangenstein [et al.] // Hypertension.* – 2003. – Vol. 42, N 2. – P. 220–225.

16. *Берхин Е. Б.* Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена / Е. Б. Берхин, Ю. И. Иванов. – Барнаул : Алтайское кн. изд., 1972. – 199 с.

17. *Пахмурный Б. А.* О механизме действия сердечных гликозидов на функцию почек и водно-солевой обмен : автореф. дис. на соискание учен. степени д-ра мед наук / Б. А. Пахмурный. – Новосибирск, 1969. – 29 с.

УДК 616.441-008.61:612.465:614.449

А. В. Скрипніченко

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ КАПТОПРИЛУ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ГІПЕРТИРЕОЇДНОЇ НИРКИ У ЩУРІВ

Метою дослідження було вивчення ефективності застосування блокатора ренин-ангіотензивної системи каптоприлу для корекції ренальних дисфункцій на фоні гіпертиреозу, створеного в експерименті введенням тироксину. З'ясовано, що каптоприл сприятливо впливає на морфофункціональний стан гіпертиреοїдної нирки, зменшуючи дистрофічні, некротичні та судинні зміни, корегуючи зниження величини кліренсу креатиніну та ріст ренальних втрат осмотично активних речовин і протеїнів. Також встановлено, що каптоприл збільшує об'єм діурезу та знижує екскрецію активних речовин за умов його попереднього призначення, а також збільшує кліренс креатиніну та ослаблює протеїнурію за умов його призначення протягом 24 год після тироксину.

Ключові слова: щури, гіпертиреоз, каптоприл, морфофункціональний стан нирок.

UDC 616.441-008.61:612.465:614.449

G. V. Skrypnichenko

EFFICIENCY OF CAPTOPRIL USAGE FOR CORRECTION OF MORPHOFUNCTIONAL CONDITION OF A HYPERTHYROID KIDNEY IN RATS

The aim of investigation was the study of efficiency of the renin-angiotensin system blocker captopril usage in order to correct renal dysfunction on the background of hyperthyrosis created experimentally by the thyroxin administration. It's established that captopril has a good influence on the morphofunctional state of hyperthyroid kidney decreasing dystrophic degeneration, necrosis and vascular changes, correcting the decrease of creatinine clearance and increase of the renal loss of the osmotically active substances and proteins. It's also revealed that captopril raises diuresis and lowers the excretion of active substances under condition of its previous administration and increases creatinine clearance and weakens proteinuria under condition of its administration during 24 hrs after thyroxin.

Key words: rats, hyperthyrosis, captopril, morphofunctional state of kidneys.

УДК 546.48-566.173-591.84

Г. М. Ерстенюк, *д-р біол. наук, проф.*,

С. Б. Геращенко, *д-р мед. наук, проф.*,

Н. С. Хопта

ВПЛИВ ХЛОРИДУ КАДМІЮ ТА НІТРИТУ НАТРИЮ НА СТРУКТУРНО-МЕТАБОЛІЧНІ ПРОЦЕСИ У КІСТКОВІЙ ТКАНИНІ

Івано-Франківський національний медичний університет

Метаболічні процеси в кістковій тканині (КТ), ступінь її мінералізації, збалансованість процесів де- та ремінералізації великою мірою визначаються вмістом життєво необхідних макро- та мікроелементів [1]. Деякі автори [2; 3] вказують на порушення структури кісток скелета під впливом факторів зовнішнього та внутрішнього середовища. Зважаючи на зростаюче техногенне й антропогенне забруднення довкілля, сьогодні є актуальним вивчен-

ня поєднаної дії на КТ найпоширеніших ксенобіотиків, до яких належать солі важких металів, зокрема кадмію (Cd), нітрати та нітрیتی [4; 5]. Механізм токсичного впливу Cd пов'язаний з його здатністю активувати процеси пероксидації ліпідів і білків при одночасному зниженні активності системи антиоксидантного захисту, порушувати цілісність мембран, пригнічувати активність ферментів, блокуючи –SH групи [5; 6]. Відомо, що

токсичність нітратів пов'язана з їх відновленою формою — нітритами, які, згідно з даними літератури [4], сприяють окисненню гемоглобіну до метгемоглобіну, зумовлюючи розвиток гемічної гіпоксії. Нітрیتی можуть бути джерелом високореакційного оксиду NO та його похідних, що змінює параметри вільнорадикального гомеостазу. Є дані [7], що нітрیتی впливають на процеси репаративної регенерації кісток.

Стосовно поєднаної дії сполук кадмію та нітритів у наукових джерелах [6; 8] показано їх вплив на показники білкового обміну і стан захисних систем організму. Однак нез'ясованими залишаються біохімічні механізми роздільного та поєднаного впливу цих токсикантів на обмінні процеси і структуру кісткової тканини. Дослідження виконувалося в рамках науково-дослідної роботи «Вивчення стану стоматологічного здоров'я населення Західного регіону України та розробка пропозицій щодо його збереження і покращання», № держреєстрації 0107V004631.

Метою даної роботи було експериментально дослідити біохімічні механізми впливу нітриту натрію та комбінованої дії хлориду кадмію та нітриту натрію на показники метаболічних процесів і структурні зміни у кістковій тканині тварин.

Матеріали та методи дослідження

Експерименти проводили на білих щурах-самцях масою 180–220 г, яких утримували в стандартних умовах виварію. Тварин було поділено на три групи: 1-ша — інтактні; 2-га — тварини, які одержували роз-

чин нітриту натрію (NaNO_2) з питною водою дозою $1/10 \text{LD}_{50}$ (21 мг/кг маси тіла); 3-тя група — тварини одержували розчин NaNO_2 з питною водою дозою $1/10 \text{LD}_{50}$, а також їм внутрішньом'язово вводили розчин хлориду кадмію (CdCl_2) дозою $1/10 \text{LD}_{50}$ (1,2 мг/кг маси тіла). Інтактним тваринам вводили фізіологічний розчин відповідного об'єму. Інтотоксикацію тварин здійснювали протягом 10 діб. З метою вивчення різних періодів адаптації тварин до дії ксенобіотиків взяття матеріалу (кров, стегові кістки) проводили після декапітації під легким ефірним наркозом на 1-шу, 14-ту та 28-му добу після завершення введення токсикантів. Експеримент проводили з дотриманням вимог біоетики згідно з Європейською конвенцією із захисту хребетних тварин (Страсбург, 1986).

Вивчали вплив досліджуваних ксенобіотиків на гісто-структурні зміни в стегових кістках, а також визначали вміст біоелементів Ca, Mg, Zn, Cu і токсичного важкого металу Cd на атомно-абсорбційному спектрофотометрі С-115ПК. У плазмі крові досліджували концентрацію загального та іонізованого кальцію, магнію,

рівень фосфатів, активність лужної (ЛФ) та кислої (КФ) фосфатази за допомогою уніфікованих методик із використанням стандартних наборів реактивів. Отримані результати піддавали статистичній обробці з використанням t-критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

Визначення активності загальної ЛФ сироватки крові для оцінки процесу утворення кістки застосовується доволі часто [3]. Лужна фосфатаза асоціюється із кістковим формуванням і є одним із найбільш ранніх маркерів діяльності остеобластів. Кістково-специфічна ЛФ становить приблизно 50 % активності загальної ЛФ; період її напіврозпаду 24–48 год [9]. За рівнем активності ЛФ плазми крові можна певною мірою судити про функціональний стан остеобластів. Результати проведеного дослідження (табл. 1) показали вірогідне зниження активності ферменту протягом усього періоду спостереження після десятиденної як нітритної, так і поєднаної з CdCl_2 інтоксикації порівняно з інтактними тваринами. Найнижчі значення спостерігалися на 28-му

Таблиця 1

Біохімічні показники плазми крові білих нелінійних щурів-самців, що піддавалися нітритній і кадмієво-нітритній інтоксикації, n=71, M±m

Досліджуваний показник	Група тварин						
	1-ша група (інтактні), n=12	2-га група (уражені NaNO_2)			3-тя група (уражені $\text{NaNO}_2 + \text{CdCl}_2$)		
		1-ша доба, n=13	14-та доба, n=11	28-ма доба, n=11	1-ша доба, n=8	14-та доба, n=8	28-ма доба, n=8
Кальцій, ммоль/л	2,340±0,079	2,434±0,138	2,110±0,091	1,931±0,079*	2,681±0,128	2,833±0,140	2,077±0,174
Ca^{2+} , ммоль/л	0,680±0,016	1,236±0,056*	0,711±0,048*	0,730±0,035*	0,430±0,036**	0,384±0,019**	0,348±0,024**
Активність КФ, мкмоль/(с·л)	0,930±0,228	0,973±0,174	1,788±0,102**	0,459±0,045	1,870±0,176**	2,469±0,132*	4,171±0,485*
Активність ЛФ, мкмоль/(с·л)	15,070±0,084	11,606±1,935**	9,262±0,739*	5,903±0,564*	10,842±2,277	9,300±1,230*	9,118±1,954*
Фосфати, мкг/мл	41,170±1,575	74,924±7,073*	40,896±2,760	49,390±3,229**	66,872±7,552**	44,141±2,402**	4,616±4,773**
Магній, ммоль/л	0,719±0,083	0,399±0,054**	0,321±0,059*	0,358±0,047*	0,433±0,019**	0,309±0,028*	0,331±0,033**

Примітка. У табл. 1 і 2: * — $p < 0,001$ — ступінь вірогідності порівняно з інтактними тваринами; ** — $p < 0,01$ — ступінь вірогідності порівняно з інтактними тваринами.

добу після завершення введення NaNO_2 , активність ЛФ знижувалась у 2,6 разу. У 3-й групі активність ЛФ знижувалася на 28–40 %. За таких обставин важливим є дослідження концентрації іонів металів, які виступають у ролі активаторів ферменту. Відомо [9], що для ЛФ такими активаторами є Zn^{2+} і Mg^{2+} , оскільки в активному центрі двох ідентичних субодиниць ЛФ знаходиться по два іони цинку й одному іону магнію. Дослідження концентрації Mg у плазмі крові уражених NaNO_2 тварин засвідчило її вірогідне зниження у 1,8–2,2 разу, найнижчі значення фіксувалися на 14-ту добу — у 2,3 разу порівняно з контрольною групою тварин. Подібна динаміка вмісту Mg спостерігалась і в 3-й групі дослідних тварин: на 14-ту добу відбулося зниження у 2,3 разу. Такі дані частково можуть пояснити зменшення активності ферменту в плазмі крові уражених тварин. Порушення активності ЛФ у дослідних тварин супроводжувалося неодноточними змінами концентрації неорганічного фосфату плазми крові. Різде вірогідне підвищення вмісту фосфатів спостерігалось на 1-шу добу після 10-денної інтоксикації NaNO_2 — у 1,8 разу порівняно з інтактною групою. У наступні періоди (14-та–28-ма доба) рівень фосфатів вірогідно не відрізнявся від контрольних значень. У 3-й групі тварин концентрація фосфатів підвищувалась у 1,3–1,6 разу. Разом із тим, на 14-ту добу рівень фосфатів вірогідно не відрізнявся від показників інтактних тварин. Як один із можливих механізмів у розвитку ранньої фосфатемії можна розглядати порушення функції нирок і прищитоподібних залоз при нітритному та кадмієвому ураженні.

Кислу фосфатазу вважають індикаторним ферментом діяльності остеокластів, а отже, кісткової резорбції [9]. Прове-

дені дослідження її активності показали зростання цього показника у різні періоди спостереження порівняно з контрольними значеннями. Найбільше активність КФ зростала у тварин 3-ї групи — удвічі на 1-шу добу, а наприкінці експерименту — у 4,5 рази (див. табл. 1).

Стан КТ значною мірою залежить від вмісту кальцію, основна частина якого міститься в скелеті у кристалах гідроксіапатиту $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ і аморфного кальцію фосфату $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, які забезпечують механічну міцність кістки та виконують роль резервуара центрального пулу Ca . Кальцій плазми й екстрацелюлярної рідини становить близько 1–2 % загального вмісту Ca в організмі ссавців. Визначення концентрації загального Ca плазми крові тварин 2-ї групи показало незначне (на 4 %) зростання її на 1-шу добу після десятиденного отруєння тварин нітритом натрію. У наступні періоди концентрація загального Ca вірогідно знижувалась, порівняно з контрольними тваринами, на 12–17 %. Що стосується тварин з поєднаною дією ксенобіотиків, то у перші 14 діб спостереження рівень загального Ca плазми підвищувався на 15–21 %, а на 28-му добу був нижчим на 11 %, порівняно з інтактними тваринами. Відомо, що саме іонізований кальцій (Ca^{2+}) плазми визначає біологічну активність цього елемента: Ca^{2+} бере участь у регуляції проникності мембран, у передачі гормональних сигналів, нервового імпульсу, у функціонуванні міокарда, механізмах м'язового скорочення, згортанні крові тощо. Його рівень регулюється у вузьких фізіологічних межах. Дослідження концентрації Ca^{2+} у плазмі тварин 2-ї групи показало вірогідне зростання її на 82 % на 1-шу добу. У більш віддалений період (14-та і 28-ма доби) вміст Ca^{2+} знижувався, залишаючись, однак,

вищим за показники інтактних тварин на 5–7 %. У тварин 3-ї групи рівень Ca^{2+} був нижчим за контрольні показники на 37–42 %, а порівняно з 2-ю групою — на 41–52 %. Такі зміни рівня Ca^{2+} у плазмі крові можуть свідчити про порушення функції ендокринної системи, оскільки відомо, що регуляція концентрації іонів Ca^{2+} здійснюється паратгормоном і кальцитоніном. Отже, одержані дані вказують, що як за умов нітритної інтоксикації, так і при поєднаному впливі нітриту та кадмію хлориду в дослідних тварин спостерігається порушення концентрації різних форм кальцію у крові. Порушення гомеостазу кальцію може бути спричинене змінами головних регуляторів кальцієвого балансу: паратгормону, кальцитріолу та кальцитоніну [10]. Як наслідок порушення кальцієвого гомеостазу у тварин може розвиватися демінералізація КТ [1].

Для розуміння механізмів розподілу кальцію в організмі експериментальних тварин нами проведено дослідження його вмісту у кістковій тканині (табл. 2). Рівень Ca у стегновій кістці уражених NaNO_2 тварин вірогідно знижувався на 25 % уже на 1-шу добу після завершення введення нітритів. У наступний період вміст Ca дещо зростав, залишаючись, однак, нижчим за контрольні показники на 10–12 %. У тварин, які зазнали поєднаного впливу ксенобіотиків протягом 28-денного спостереження, рівень кальцію знижувався, порівняно з контрольною групою, на 6,3–13,8 %. Фізіологічним антагоністом Ca є Mg . Враховуючи важливу роль магнію в метаболічних процесах кісткової тканини, важливо було з'ясувати його вміст у стегнових кістках у різні терміни експерименту. Нами відзначено зростання його вмісту в уражених Cd^{2+} і NO_2^- тварин на 35,8 % (1-ша доба), на 14-ту добу цей показ-

**Показники вмісту основних макро- та мікроелементів
у стегнових кістках білих безпородних щурів-самців,
що піддавалися нітритній і нітритно-кадмієвій інтоксикації, n=71, M±m**

Досліджуваний показник	Група тварин						
	1-ша група (інтактні), n=12	2-га група (уражені NaNO ₂)			3-тя група (уражені NaNO ₂ + CdCl ₂)		
		1-ша доба, n=13	14-та доба, n=11	28-ма доба, n=11	1-ша доба, n=8	14-та доба, n=8	28-ма доба, n=8
Кальцій, мг/г золи	330,85±6,21	241,93±2,27*	283,23±1,27*	284,330±1,246*	311,08±4,32**	305,65±3,28*	285,06±3,47*
Магній, мг/г золи	38,14±1,40	48,07±1,59*	42,02±1,60**	37,33±1,13	51,80±2,11*	34,62±1,81**	45,61±2,53*
Цинк, мкг/г золи	458,61±37,24	364,33±12,14*	350,49± ±24,25**	411,89±23,31	314,17±25,12*	252,90±32,81*	369,62± ±29,33**
Купрум, мкг/г золи	17,95±0,88	10,729±1,245*	8,725±0,545*	3,420±0,687*	13,56±0,72*	13,12±1,21*	17,70±1,05
Кадмій, мкг/г золи	2,10±0,26	2,179±0,378	2,712±0,229**	4,440±0,575*	8,18±0,43*	8,85±0,52*	37,08±1,02*

ник дещо знижувався, однак на 28-му добу залишався на 19,6 % вищим за значення інтактних тварин. За умов дії нітритів на організм щурів вміст Mg у стегновій кістці змінювався меншою мірою: зростав на 28 % на 1-шу добу спостереження, а потім знижувався до показників інтактних тварин.

Вміст остеотропних мікроелементів Cu та Zn (див. табл. 2) може характеризувати інтенсивність метаболічних процесів у КТ. Відомо [10], що Zn бере участь у процесах кальцифікації, прискорює синтез колагену, а також входить до складу багатьох ферментів-металопротеїназ, зокрема до активного центру ЛФ.

Вміст Zn у стегновій кістці уражених тварин 2-ї та 3-ї груп був нижчим за контрольні показники протягом усього періоду спостереження, зокрема, на 1-шу–14-ту доби відмічено його зниження на 21–24 % у 2-й групі та на 31–45 % у 3-й групі. У віддаленому періоді спостерігалася тенденція до підвищення, однак вміст цинку не досягав показників інтактних тварин.

Вміст Cu у стегнових кістках в уражених NaNO₂ тварин знижувався протягом усього періоду спостережень, а найбільшою мірою на 28-му добу — у 5 разів щодо рівня інтактних. У тварин 3-ї групи спостерігалася зниження рівня Cu

на 24–27 % з поступовим наближенням до рівня інтактних щурів на 28-му добу спостереження. Відомо [1], що дефіцит Cu спричинює деформацію скелета та розлади синтезу колагену через недостатнє утворення міцних поперечних зв'язків між окремими молекулами тропоколагену, оскільки іони Cu²⁺ є активаторами проліл- і лізилгідроксилаз, які забезпечують гідроксилювання проліну та лізину в структурі тропоколагену. Внаслідок недостатньої активності зазначених ферментів синтезується колаген, який є більш лабільним, що призводить до порушення формування колагенової матриці, яка служить основою мінералізації КТ.

Таким чином, одержані результати вказують на розвиток дисмікроелементозу в дослідних тварин як за умов нітритної інтоксикації, так і в поєднанні з кадмієвою. Наведені дані стосуються тільки есенціальних елементів. У зв'язку з цим становить інтерес дослідження рівня токсичного елемента кадмію, який, за даними літератури [5; 6; 8], належить до групи особливо отруйних важких металів і впливає на стан КТ. Йому притаманна значна здатність до кумуляції в організмі, зокрема в печінці, нирках і КТ.

Проведені нами дослідження виявили, що в уражених

NaNO₂ тварин вміст Cd у кістках поступово зростав і на 28-му добу вдвічі перевищував показники інтактних тварин. Найбільшою мірою Cd нагромаджувався у кістках при надходженні його в організм тварин 3-ї групи: починаючи з 1-ї доби спостереження — у 3,9 разу, а на період завершення експерименту цей показник зростав у 17,7 разу порівняно з інтактними. Нагромадження Cd може бути зумовлене порушенням синтезу чи руйнуванням металотіонеїнів, які впливають на його обмін. Як наслідок кумуляції кадмію в кістках тварин можна розглядати порушення процесів їх мінералізації.

При гістологічному дослідженні стегнових кісток дослідних тварин встановлено, що на 14-ту добу після 10-денної інтоксикації CdCl₂ та NaNO₂ у компактній кістковій тканині діафіза визначається порушення структурної організації усіх шарів, яке проявляється дезорганізацією колагенових волокон органічної матриці та впорядкованого розміщення кісткових пластинок. Товщина періосту й ендосту в ділянці діафіза нерівномірна. Межа між шаром зовнішніх генеральних пластинок та окістям нерівна, визначаються поверхневі узурі. В остеонному шарі спостерігаються явища остеопору

з наявністю множинних порожнин, заповнених сполучною тканиною, остеобластами й остеокластами. Кісткові канали містять повнокровні судини та периваскулярно локалізовані остеобласти. Колагенові волокна розміщуються невідповідно, характеризуються нерівномірністю забарвлення. Визначаються поодинокі поздовжні щілини, ділянки злипання та гомогенізації колагенових волокон. Органічна матриця кістки характеризується вираженою анізохромією. У більш інтенсивно забарвлених зонах визначається переважання остеоцитів з видовженими ядрами та тонким обідком оксифільної цитоплазми. Однак розміщуються ці клітини невідповідно, щільність відрізняється на окремих ділянках, їх довга вісь спрямована під різним кутом до поздовжньої осі.

У ділянках, які представлені волокнами, що гірше сприймають барвник, визначаються остеобласти різного ступеня зрілості. Нерідко вони утворюють групи, що складаються з 3–6 клітин, нечітко відмежовані від осеоїда, що їх оточує. Більш виражені зміни візуалізуються в губчастій кістковій тканині епіфіза. Кісткові балки нерівномірно стоншені, деякі з численними узурами. В окремих ділянках відбувається руйнування кісткових перекладин, що супроводжується зростанням площі комірок, заповнених червоним кістковим мозком. Волокна органічної матриці переважно гіпохромні, орієнтовані здебільшого хаотично. Між ними визначаються поодинокі вузькі щілини. Нерідко волокна злипаються, мають вигляд гомогенних мас із явищами анізохромії. Остеоцити нечисленні. Визначаються остеобласти різного ступеня зрілості. В окремих комірках спостерігається розростання тонковолокнистої сполучної тканини з великою кількістю фіброblastів.

На 28-му добу після 10-денної інтоксикації CdCl_2 та NaNO_2 у компактній кістковій тканині діяфіза вираженість порушень структурної організації зменшується. Різко знижується кількість та об'єм остеопоротичних порожнин в остеонному шарі на фоні активації процесів відновлення органічної матриці. Поряд із цим, визначаються порушення архітекtonіки колагенових волокон, кількісних і якісних характеристик клітин, тинкторіальних властивостей волоконного компонента. Товщина періосту в ділянці діяфіза нерівномірна. На окремих ділянках визначається окістя звичайної гістологічної будови, яке межує з різко стоншеним періостом. Зберігаються окремі зони остеокластичної резорбції поверхневих генеральних пластинок. Зазвичай, по периферії узур спостерігається гіперплазія остеобlastів з перифокальним відкладанням гіперхромного новоутвореного осеоїда. Порівняно з попереднім терміном дослідження, визначається тенденція до відновлення структурної організації зовнішнього шару генеральних пластинок. Вони розміщуються більш упорядковано у вигляді концентричних смужок, між якими знаходяться переважно зрілі остеоцити. Волокна органічної матриці більш рівномірно сприймають барвник.

Поряд із цим, визначаються поодинокі групи остеобlastів, оточені новоутвореними гіпохромними хаотично орієнтованими волокнами. Візуалізуються поодинокі тонкі поздовжні щілини, розміщені переважно на межі з остеонним шаром. Більш виражені порушення структурної організації колагенового каркаса спостерігаються в остеонному шарі діяфіза. Зберігаються поодинокі, переважно вузькі порожнини, заповнені сполучною тканиною й остеобластами, оточені вираженими прошарками новоутворених гіперхромних

колагенових волокон. Ділянки з нормальною архітекtonікою колагенових волокон чергуються з хаотично розміщеними волокнами. Визначаються множинні вогнища, у яких колагенові волокна мають вигляд різноспрямованих або концентрично нашарованих довкола каналців пучків, між якими знаходяться гомогенні безструктурні маси осеоїда.

У центральній частині вогнищ локалізовані переважно остеоцити з округлими ядрами, оточені широкою світлою зоною. На периферії знаходяться переважно остеоцити з видовженими ядрами, які нерідко формують групи з 2–5 клітин. Поряд із цим, спостерігаються ділянки з поздовжньо орієнтованими колагеновими волокнами, які формують пластини, що нашаровуються одна на одну у вигляді черепиці. Зберігається анізохромія волокон. Характер морфологічних змін губчастої кісткової тканини, виявлений у попередній термін, зберігається. Кісткові балки нерівномірно стоншені, багато з них зруйновані. Волокна органічної матриці переважно гіпохромні, орієнтовані здебільшого хаотично, розділені щілиноподібними проміжками.

При дослідженні стегнових кісток тварин, уражених нітритами, на 28-му добу після інтоксикації структура компактної кісткової тканини діяфіза суттєво не відрізняється від нормальної. Товщина періосту однакова. Зовнішній шар генеральних пластинок представлений концентричними прошарками колагенових волокон, між якими знаходиться невелика кількість остеоцитів. Волокна органічної матриці рівномірно сприймають барвник. В окремих ділянках між шаром зовнішніх генеральних пластинок та остеонним шаром спостерігаються поздовжні щілини. Колагеновий каркас остеонного шару діяфіза не знає суттєвих змін. Визнача-

ється незначна анізохромія волокон. Подекуди візуалізуються групи остеоцитів або поодинокі клітини різного ступеня зрілості з округлими ядрами, відокремлені від стінок лакун широкою прозорою смужкою. Між ними виявляються гомогенні маси оксифільного осеоїда. Судини кісткових каналців переважно повнокровні. Кісткові балки губчастої речовини збережені, поверхня їх гладка, однак доволі часто визначаються поздовжні щілини між пучками волокон. Кістковомозкові порожнини дрібні, заповнені червоним кістковим мозком. Ознак надмірної активності остеобластів й остеокластів не спостерігається.

Висновки

1. Надходження в організм досліджуваних ксенобіотиків призводить до порушення хімічного складу кісткової тканини, що супроводжується нагромадженням кадмію та різноспрямованими змінами вмісту кальцію, магнію, цинку та купруму.

2. За умов нітритної та кадмієво-нітритної інтоксикації спостерігаються зміни показників плазми крові, зокрема активності кислої та лужної фосфатази, концентрації загально-го й іонізованого кальцію, рівня магнію, фосфатів, що є

відображенням порушень метаболічних процесів у кістковій тканині.

3. Проведені нами дослідження дозволили встановити, що в дослідних тварин за умов ураження нітритом натрію та при поєднаній дії CdCl_2 і NaNO_2 спостерігається порушення структури стегнової кістки, що служить підтвердженням молекулярних змін у кістковій тканині, які виражені найбільшою мірою за умов поєднаного впливу ксенобіотиків.

Подальші дослідження будуть присвячені пошуку ефективних засобів корекції негативної дії нітритів і в поєднанні їх із хлоридом кадмію на метаболічні процеси та структурні зміни у КТ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Пикалюк В. С. Фракційний склад органічного матрикса, мінерального компонента і механіко-пластичні властивості кістки / В. С. Пикалюк // Український морфологічний альманах. – 2008. – Т. 6, № 2. – С. 149–154.

2. Романюк А. М. Особливості реакції кісток скелета при термічному ураженні та впливу солей важких металів / А. М. Романюк, О. С. Моїсеєнко, К. А. Романюк // Український морфологічний альманах. – 2006. – Т. 4, № 2. – С. 95–97.

3. Ферментативний метод оцінки стану кісткової тканини / А. П. Левицький, О. А. Макаренко, І. В. Ходаков [та ін.] // Одеський медичний журнал. – 2006. – Т. 95, № 3. – С. 17–21.

4. Оцінка ендогенної інтоксикації організму за умов експериментальної гемічної гіпоксії / Л. В. Паніна, С. М. Терлецька, С. М. Ковальчук [та ін.] // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2008. – № 2. – С. 72–76.

5. Развитие адаптационных механизмов у самок белых крыс в ответ на воздействие ионов кадмия / Е. В. Степанова, О. В. Слюзова, А. Б. Бучарская [и др.] // Токсикологический вестник. – 2008. – № 3. – С. 23–27.

6. Головка Л. Л. Стан захисних систем організму за умов поєднаної дії солей кадмію і свинцю та нітриту натрію / Л. Л. Головка // Медична хімія. – 2004. – Т. 6, № 3. – С. 176.

7. Должкова К. П. Вплив хронічної інтоксикації нітратом натрію на репаративну регенерацію нижньої щелепи / К. П. Должкова // Вісник української стоматологічної академії. – 2009. – Т. 9, вип. 2. – С. 44–45.

8. Острівка О. І. Вплив комбінованої дії хлориду кадмію та нітриту натрію на показники білкового обміну в крові та печінці щурів, опромінених низькими дозами радіації / О. І. Острівка, Я. І. Гонський // Медична хімія. – 2006. – Т. 8, № 2. – С. 49–52.

9. Baron R. L'osteoclaste et les mecanismes moléculaires de la résorption osseuse / R. Baron // M/S:Med sci. – 2001. – N 12. – С. 1260–1269.

10. Роль гормонів щитовидної і парашитовидної желез в патогенезе глюкокортикоїдного остеопороза і заболіваний пародонта (експериментальное исследование) / С. Е. Золотухин, Г. С. Аусси, М. М. Шпаченко [и др.] // Український морфологічний альманах. – 2008. – Т. 6, № 2. – С. 110–113.

УДК 546.48-566.173-591.84

Г. М. Ерстенюк, С. Б. Геращенко, Н. С. Хопта
ВПЛИВ ХЛОРИДУ КАДМІЮ ТА НІТРИТУ НАТРІЮ
НА СТРУКТУРНО-МЕТАБОЛІЧНІ ПРОЦЕСИ У КІСТКОВІЙ ТКАНИНІ

Вивчали метаболічні показники крові, мінеральний склад і гістологічну структуру стегнових кісток білих щурів в умовах роздільної дії NaNO_2 та разом із CdCl_2 . При цьому встановлено зниження вмісту Са в кістках і зростання його в плазмі крові. Тим же часом рівень Mg в кістках зростав, а в плазмі зменшувався. Активність кислої фосфатази зростала вдвічі в умовах дії NO_2^- та в 4,5 разу в групі тварин, що отримували NaNO_2 і CdCl_2 , а лужної — зменшувалася в 1,5–2,4 разу. Вміст у кістках остеотропних мікроелементів Cu та Zn зменшувався на 21–27% у групі з комбінованою дією ксенобіотиків. У цій же групі тварин значно зростав вміст токсичного елемента Cd, а також зафіксовані явища остеопорозу в остеонному шарі стегнової кістки.

Ключові слова: кісткова тканина, нітрит натрію, хлорид кадмію, остеотропні мікроелементи.

UDC 546.48-566.173-591.84

G. M. Erstenyuk, S. B. Gerashchenko, N. S. Khopta
THE INFLUENCE OF CADMIUM CHLORIDE AND
SODIUM NITRITE ON STRUCTURAL-METABOLIC
PROCESSES IN BONE TISSUE

There was investigated the metabolic indicators of blood, mineral composition and histological structure of white rats' femoral bones in separate action of NaNO_2 and together with CdCl_2 . At a time there was established the reduction of Ca contents in bones and increasing of its contents in blood plasma. At the same time Mg contents increased in bones and decreased in plasma. The activity of acid phosphatase increased twice as much under NO_2^- action and 4.5 times as much — in group of animals who were given NaNO_2 and CdCl_2 , while alkalized one — decreased 1.5–2.4 times as much. Contents of osteotrophic microelements Cu and Zn in bones decreased by 21–27% in the group with combined action of xenobiotics. In the same group of animals the contents of toxic element Cd has grown considerably, as well as osteoporosis in the femoral bone osteon stratum was observed.

Key words: bone tissue, sodium nitrite, cadmium chloride, osteotrophic microelements.

УДК 616.441-002:616.132.2

А. Є. Поляков, *д-р мед. наук, проф.*,
В. В. Шишкін, *канд. мед. наук*,
Л. І. Ковальчук, *канд. мед. наук, доц.*,
І. А. Лаврова*

ЗВ'ЯЗОК СУБКЛІНІЧНИХ КОНЦЕНТРАЦІЙ С-РЕАКТИВНОГО БІЛКА У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ЗІ СТЕНОЗОМ КОРОНАРНИХ СУДИН

*Одеський національний медичний університет,
Одеська національна морська академія

Згідно із сучасними уявленнями, С-реактивний білок (СРБ) є не лише чутливим маркером запалення, але й відіграє важливу роль у патогенезі та прогресуванні процесів судинного ураження, виникненні та дестабілізації атеросклеротичних бляшок і тромботичної оклюзії судин [1; 2]. У численних епідеміологічних дослідженнях доведено, що підвищення в плазмі крові рівня СРБ — предиктор розвитку серцево-судинних захворювань та їх ускладнень [3; 4]. З огляду на загальну біологічну функцію СРБ, потрібно вважати закономірним виявлення цього білка безпосередньо у «вогнищах ураження». Так, під час імуногістохімічних досліджень матеріалів автопсій хворих із гострим інфарктом міокарда СРБ поряд з активованими компонентами комплементу було виявлено в інфарктній зоні міокарда, стінках коронарних судин, атеросклеротичних бляшках [2]. Однак питання, якою мірою рівень маркерів запалення корелює зі структурним станом коронар-

них судин у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС), залишається недостатньо вивченим.

Метою дослідження було вивчення прогностичного значення субклінічних концентрацій СРБ у хворих із різними кількісним та якісним ступенем коронарного стенозу.

Матеріали та методи дослідження

Згідно з метою даної роботи, у 35 хворих на ІХС віком 41–67 ($56,6 \pm 0,73$) року проводили дослідження коронарного русла та кількісне визначення СРБ у сироватці крові. Діагноз ІХС верифіковано на підставі стандартних клінічних критеріїв [5]. Коронарографічне дослідження проводили за методом Сельдингера з використанням устаткування “Siemens Power Mobil”. Як контрастний препарат використовували ультравіст. Кількісну оцінку ступеня ураження кожної з основних чотирьох коронарних артерій проводили за цифрованим зображенням загального стовбура, передньої

міжшлункової артерії, огинаючої артерії та правої коронарної артерії. При аналізі коронарограм враховували кількість уражених атеросклерозом коронарних судин, ступінь і локалізацію стенозів просвіту коронарних судин і розраховували сумарне ураження артерій серця та кількісне ураження коронарного русла. Значущим ураженням вважали стеноз не менше ніж 30 %. Кількісне визначення СРБ у сироватці крові проводили за допомогою імуноферментного методу (використовували фотометр E-Liza Mat 3000, США; набори реактивів CRP ELA KIT, США). Контрольну групу утворили 32 практично здорових чоловіки віком 28–41 ($36,60 \pm 1,07$) року без клінічних ознак стенокардії та з негативними результатами велоергометрії.

Результати дослідження та їх обговорення

В обстежених пацієнтів ($n=35$) верифіковано різні клінічні варіанти перебігу ІХС:

Таблиця 1
Фактори ризику у хворих на ішемічну хворобу серця, які були залучені до дослідження, n = 35

Фактор ризику	Хворі на ІХС, абс. (%)
ГХС (> 5,2 ммоль/л)	19 (54,3)
Паління	11 (31,4)
Артеріальна гіпертензія	29 (82,9)
Ожиріння	13 (37,1)

19 хворих на стабільну стенокардію напруження III та IV ФК, у тому числі 7 пацієнтів із постінфарктним кардіосклерозом (ПК), 16 хворих на прогресуючу стенокардію, у тому числі 7 пацієнтів з ПК. Фактори ризику, які відмічалися у хворих, наведені в табл. 1.

За результатами дослідження найважче ураження коронарних судин відзначалося в першу чергу в передній міжшлуночкової артерії, найменш виражене стенозування — у загальному стовбурі лівої коронарної артерії (табл. 2).

Клінічно значуще (>50 %) ураження однієї артерії виявлено у 12, двох артерій — у 16, трьох — у 6 з 35 хворих. Прояви стенозу коронарних артерій коливалися від 30 до 92 % (60,70±4,57), у тому числі стовбура лівої коронарної артерії — від 30 до 64 % (43,90±3,64), передньої міжшлуночкової артерії — від 30 до 72 % (65,40±4,09), огинаючої артерії — від 30 до 86 % (56,40±4,60), правої коронарної артерії — від 30 до 72 % (57,10±4,56).

Середня величина вмісту СРБ у сироватці крові в групі обстежених хворих (n=35) становила (1,820±0,098) мг/л, у групі контролю (n=32) — (0,210±0,009) мг/л (p<0,001). Розраховано межі трьох класів концентрації СРБ. До I (нормологічного) класу зарахували значення, що перебувають у межах загальноприйнятої норми (<1,0 мг/л), до II класу — значення, які мінімально або

Таблиця 2
Розподіл хворих залежно від ступеня ураження основних коронарних артерій, n=35

Коронарна артерія	Ступінь стенозу, %		
	30–50	50–70	>70
Стовбур лівої коронарної артерії	18	10	3
Передня міжшлуночкова артерія	10	12	12
Огинаюча артерія	11	14	8
Права коронарна артерія	12	11	6

Таблиця 3
Результати порівняльного аналізу ступеня коронарного стенозу та концентрації С-реактивного білка у хворих на ішемічну хворобу серця

Клас коронарного стенозу	Клас концентрації СРБ
I (>50 %)	2,3
II (50–70 %)	2,5
III (>70 %)	2,0

помірно відрізняються від норми — 1,01–3,00 мг/л, до III класу — виражені відхилення від норми (>3,0 мг/л).

Максимальна концентрація СРБ спостерігалася в групі хворих зі стенозом коронарних артерій у межах 50–70 %, мінімальна — з вираженим стенозом, більше ніж 70 % (табл. 3).

За результатами вивчення кореляційного зв'язку між концентрацією СРБ та проявами стенозу коронарних артерій серця показано, що кореляційний зв'язок між названими показниками відсутній (r<0,21, p<0,05).

Висновки

Таким чином, за результатами вивчення кореляційного зв'язку між концентрацією СРБ та даними коронарографії показано, що збільшення ступеня коронарного стенозу не

асоціюється з підвищенням рівня концентрації СРБ. Навпаки, виявлена тенденція до збільшення проявів стенозу при зменшенні концентрації СРБ, що свідчить про те, що на пізніх стадіях розвитку атеросклерозу активність запального процесу зменшується.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ломаковський О. М. Характеристика морфологічного типу стенозів та кількості уражених атеросклерозом коронарних судин залежно від імунного статусу у хворих на стабільну стенокардію / О. М. Ломаковський // Український ревматологічний журнал. – 2008. – № 4. – С. 67–72.

2. Глушко Л. В. С-реактивний білок: діагностичні та прогностичні перспективи визначення в плазмі/сироватці крові й інших біологічних рідинах організму / Л. В. Глушко, Н. М. Коваль, Н. М. Павелко // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2010. – № 7. – С. 58–61.

3. Goldstein J. A. Relation of number of complex coronary lesions to serum C-reactive protein levels and major adverse cardiovascular events at one year / J. A. Goldstein, H. R. Chandra, W. W. O'Neill // Amer. J. Card. – 2005. – Vol. 96, N 1. – P. 56–60.

4. Ming-Jui Hung. Comparison of serum levels of inflammatory markers in patients with coronary vasospasm without significant fixed coronary artery disease versus patients with stable angina pectoris and acute coronary syndromes with significant fixed coronary artery disease / Hung Ming-Jui, Cheng Wen-Jin, Cheng Chi-Wen // Am. J. Card. – 2006. – Vol. 97, N 10. – P. 1429–1434.

5. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / за ред. В. М. Коваленка, М. І. Лутая, Ю. М. Сіренка. – К.: Асоціація кардіологів України, 2007. – 128 с.

ЗВ'ЯЗОК СУБКЛІНІЧНИХ КОНЦЕНТРАЦІЙ С-РЕАКТИВНОГО БІЛКА У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ЗІ СТЕНОЗОМ КОРОНАРНИХ СУДИН

Наведені результати порівняльного аналізу рівня С-реактивного білка (СРБ) у хворих із різними клінічними варіантами перебігу ішемічної хвороби серця і різним ступенем стенозу коронарних артерій. Показано, що збільшення ступеня коронарного стенозу не асоціюється зі збільшенням рівня концентрації СРБ. Виявлена тенденція до збільшення проявів стенозу при зниженні концентрації СРБ, що свідчить про те, що на пізніх стадіях розвитку атеросклерозу активність запального процесу зменшується.

Ключові слова: С-реактивний білок, стеноз коронарних артерій.

CONNECTION OF SUBCLINICAL CONCENTRATIONS OF C-REACTIVE PROTEIN IN PATIENTS SUFFERING FROM ISCHEMIC HEART DISEASE WITH ANGIOSTENOSIS

There were given results of the C-reactive protein levels' comparative analysis in the patients with different clinical forms of the IHD and different levels of coronary stenosis. It was shown that severity of the coronary stenosis doesn't connect with increase in the CRP level. The tendency to increase in stenosis manifestation is revealed at decrease in C-reactive protein concentration, that testifies that activity of inflammatory process decreases at late stages of atherosclerosis.

Key words: C-reactive protein, coronary artery stenosis.

УДК 616.61-036.12-085:611-018.74:546.172.6-03

І. І. Топчій, д-р мед. наук, проф.,
В. Ю. Гальчінська, канд. біол. наук,
Н. В. Єфімова,
О. М. Кирієнко, канд. мед. наук,
П. С. Семенових, канд. мед. наук

ОСОБЛИВОСТІ ФЕНОТИПУ МОНОЦИТІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК У ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ ЗІ СТАНОМ ЕНДОТЕЛІЮ

Державна установа «Інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України», Харків

Хронічна хвороба нирок (ХХН) асоціюється з надзвичайно високим ризиком розвитку серцево-судинної патології [1; 2]. Механізми розвитку серцево-судинних ускладнень при ХХН вважаються надзвичайно важливими й піддаються інтенсивному аналізу в аспекті комбінованих ефектів традиційних і специфічних для ХХН атерогенних факторів ризику, що включають запалення та метаболізм ліпідів. Однак традиційні фактори ризику не можуть повною мірою пояснити високу частоту ІХС при нирковій недостатності, тому, поряд із традиційними факторами ризику, варто розглядати також специфічні фактори, що асоціюються як з порушенням функції нирок, так і з розвитком атеросклерозу.

Розвиток серцево-судинних ускладнень реалізується через процес генералізованої дис-

функції ендотелію судин. Ендотеліальна дисфункція також є важливим фактором й у процесах розвитку мікроангіопатій при ХХН [2; 3]. Порушення бар'єрної функції ендотелію відбувається як за рахунок скорочення клітин і появи міжклітинних щілин, через які вільно проходять молекули будь-якого розміру, так і внаслідок порушення його регенерації при прискореному апоптозі клітин, пов'язаному з наявністю хронічного ендотоксичного дистрес-синдрому [4; 5]. Останнім часом найдоступнішим морфологічним маркером ушкодження ендотелію стали циркулюючі ендотеліальні клітини (ЦЕК), які використовуються як показник порушення цілісності ендотелію при безлічі захворювань [4; 5].

Згідно з клінічними й експериментальними даними, принципову роль у патофізіологіч-

них механізмах ХХН і серцево-судинних ускладнень відіграють процеси запалення, центральними елементами якого є моноцити. Прозапальні медіатори, що секретуються активованими моноцитами (інтерлейкін (ІЛ)-1, фактор некрозу пухлин, ІЛ-6, ІЛ-8), можуть сприяти розвитку захворювань як нирок, так і серцево-судинної системи [6]. Крім того, адгезія моноцитів до ендотелію, подальша їх міграція в інтиму є критичним етапом у розвитку атеросклеротичних ушкоджень. Однак, незважаючи на безсумнівну роль моноцитів у порушеннях функції ендотелію та виникненні атеросклеротичних уражень, їх популяційні характеристики та взаємозв'язок зі станом ендотелію при хронічній патології нирок вивчені недостатньо.

У зв'язку із цим метою нашої роботи було вивчення фено-

типу моноцитів на фоні порушень функції ендотелію у хворих на ХХН.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 40 хворих на ХХН І стадії (12 із хронічним гломерулонефритом і 28 із хронічним піелонефритом). Група порівняння — 24 хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ). Контрольну групу утворили 12 здорових донорів.

Моноцити виділяли шляхом градієнтного центрифугування з периферичної крові хворих на ХХН, ГХ і здорових донорів. Ступінь ушкодження ендотелію оцінювали за кількістю десквамованих ЦЕК. Виділення та кількісний аналіз ЦЕК у збагаченій тромбоцитами плазмі здійснювали за методом Нладовес [7]. Підрахунок кількості ЦЕК проводили під мікроскопом паралельно у двох сітках камери Горяєва та розраховували середню кількість клітин у 10 мкл плазми. Кількість CD14 і CD16 позитивних клітин оцінювали непрямым імуногістохімічним методом із використанням моноклональних антитіл до антигену CD14 (ТОО «Сорбент», Москва).

Математичний аналіз метричних даних проводили з використанням варіаційної статистики за стандартними ліцензійними комп'ютерними програмами. Відмінності між групами середніх величин та їх погрішності ($M \pm m$) оцінювали за допомогою критерію Стьюдента — Фішера. Вірогідною вважалася ймовірна погрішність менше 5 % ($P < 0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення

Як показали наші дослідження, у групі хворих на ГХ вміст ЦЕК підвищувався більш ніж удвічі — ($11,2 \pm 2,8$) кл/10 мкл порівняно з контролем — ($4,1 \pm 2,2$) кл/10 мкл. Найзначніше збільшення кількості ЦЕК спостерігалось у хворих на ХХН,

кількість десквамованих ендотеліальних клітин становила ($17,2 \pm 3,0$) кл/10 мкл. Зразок ЦЕК, виділених у хворого на ХХН, наведено на рис. 1. У нормі злушення ендотеліальних клітин у кров відбувається в певній «фізіологічній» кількості [4; 7]. Надмірна десквамація ендотеліоцитів є одним із найбільш стабільних маркерів дисфункції ендотелію. Це дає можливість розглядати збільшення кількості ЦЕК у крові хворих на ХХН як доказ вираженого порушення стану судинного ендотелію.

Як уже зазначалося вище, у процесах атеросклеротичного ушкодження ендотелію безпосередню участь беруть моноцити/макрофаги. На своїй поверхні ці клітини мають низку рецепторів і адгезивних молекул, які забезпечують ефективне розпізнавання та знешкодження чужорідних агентів, а також є основою взаємодії клітин імунної системи між собою, із судинним ендотелієм і з міжклітинним матриксом. Для вивчення кількості та функціональної активності різних субпопуляцій імунокомпетентних клітин широко використовується визначення CD-маркерів. Основні CD-маркери моноцитів/макрофагів — CD14, CD16, CD26, CD64 [8]. Більшість моноцитів периферичної крові позитивні щодо рецепторів до ліпополісахаридів CD14 і практично не експресують рецептори до Fc γ III (CD16). Моноцити, що експресують CD16, становлять близько 8 % усієї моноцитарної популяції. За своїми характеристиками клітини цієї субпопуляції відповідають тканинним макрофагам, їх кількість значною мірою зростає ($> 20\%$) при гострих і хронічних захворюваннях, які супроводжуються процесами запалення. Серійні визначення прозапальних субпопуляцій CD14⁺/CD16⁺ моноцитів розглядають як ефективний спосіб контролювання

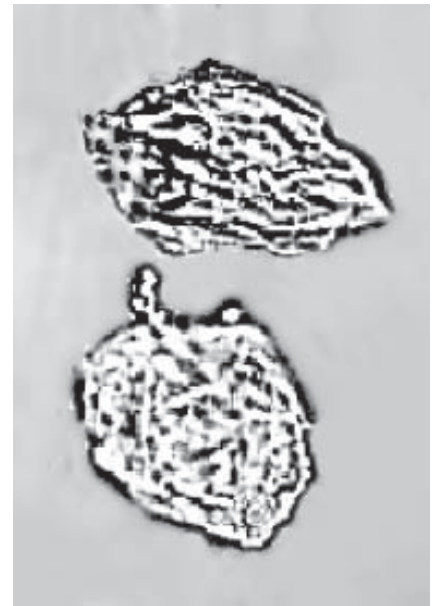


Рис. 1. Десквамовані ендотеліальні клітини. Камера Горяєва. Світлова мікроскопія. $\times 400$

хворих з імуносупресивною і/або антизапальною терапією [8].

Дослідження експресії CD14 і CD16 на мононуклеарах крові хворих на ХХН та ГХ виявило істотне превалювання CD16 позитивних клітин у хворих на ХХН порівняно з контрольною групою (рис. 2, а). Зразки мікрофотографії експресії CD16 антигену моноцитами подано на рис. 2, б.

Що приводить до експансії субпопуляції CD14⁺/CD16⁺ *in vivo* — невідомо, але в експериментах показано, що деякі цитокіни можуть сприяти диференціюванню CD16⁺ моноцитів у CD16⁺ моноцити [6; 8]. Зокрема у дослідженнях, виконаних нами раніше на моноцитах хворих на ХХН, показано істотне підвищення спонтанної й індукованої секреції цими клітинами прозапальних інтерлейкінів [9]. Останнє цілком узгоджується з отриманими в даній роботі даними про зростання експресії CD16 при ХХН. Іншими словами, підвищена експресія моноцитами найбільш значущих поверхневих рецепторів одночасно зі зростанням сироваткових рівнів таких маркерів запалення, як інтерлейкіни,

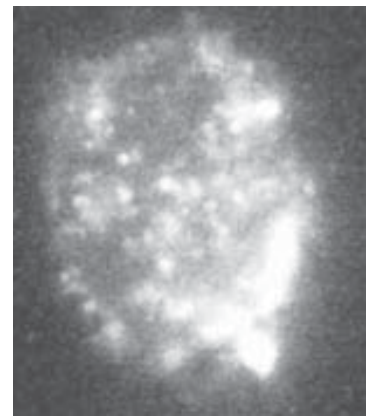
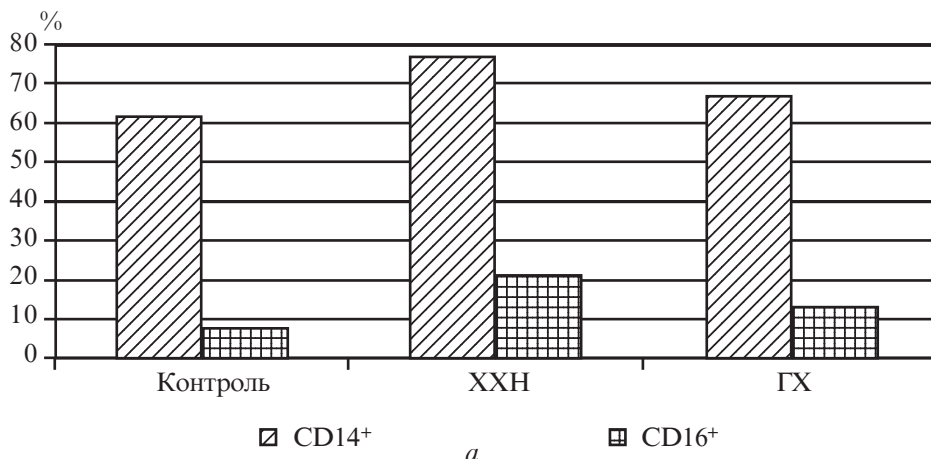


Рис. 2. Експресія CD14 та CD16 на моноцитах: а — процентний вміст CD14 та CD16 позитивних клітин у обстежених хворих і здорових донорів; б — CD16+ моноцит. Імунофлуоресценція. $\times 900$; * — різниця між показниками у хворих і здорових статистично вірогідна ($p < 0,05$)

підтверджує дані про активацію процесів запалення при ХХН і може бути важливим фактором ризику атеросклерозу. У дослідженні, що включає більше ніж 200 хворих на ішемічну хворобу серця, підвищений процентний вміст CD14+/CD16+ відзначено у більшості хворих [10]. Автори роблять висновок, що зростання кількості прозапальних моноцитів є незалежним фактором ризику для ішемічної хвороби серця, та вважають, що ці клітини виконують патогенетичну роль і безпосередньо залучаються до процесу розвитку захворювання. Наводяться дані про підвищений міграційний потенціал субендотеліальних моноцитів, проте залишається нез'ясованим питання, чи сприяє це рівню макрофагальної інфільтрації атеросклеротичної бляшки.

Отримані нами результати показують, що у хворих на ХХН на фоні суттєвого підвищення кількості ЦЕК змінюється фенотип моноцитів за рахунок зростання процентного вмісту CD14+/CD16+ клітин. Реалізуючи механізми запалення, CD14+/CD16+ моноцити можуть брати участь як у патогенезі ХХН, так і в розвитку серцево-судинних ускладнень, сприяючи ушкодженню ендотелію.

Висновки

1. Порушення цілісності ендотелію у хворих на ХХН проявляється підвищенням кількості ЦЕК.
2. Одночасно з порушенням цілісності ендотелію у хворих на ХХН значно підвищується процентний вміст CD14+/CD16+ клітин і змінюється фенотип популяції моноцитів.
3. Виявлені порушення можуть ускладнювати перебіг захворювання нирок і сприяти розвитку атеросклеротичних уражень у хворих на ХХН.
4. Отримані результати мають прогностичне значення та можуть служити критерієм ефективності терапії й обумовлюють більш активне застосування у хворих на ХХН протизапальної терапії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Yamamoto S. Mechanisms for increased cardiovascular disease in chronic kidney dysfunction / S. Yamamoto, V. Kon // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2009. – N 18 (3). – P. 181–188.
2. Chronic Kidney Disease as a Predictor of Cardiovascular Disease (From the Framingham Heart Study) / N. I. Parikh, S.-J. Hwang, M. G. Larson [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2008. – N 102 (1). – P. 47–53.
3. Schiffrin E. L. Chronic kidney disease: Effects on the cardiovascular system / E. L. Schiffrin, M. L. Lipman, J. F. Mann // *Circulation.* – 2007. – N 116. – P. 85–97.

4. Boos C. J. The relationship of circulating endothelial cells to plasma indices of endothelial damage/dysfunction and apoptosis in acute coronary syndromes: implications for prognosis / C. J. Boos, B. Balakrishnan, A. D. Blann // *Thromb. Haemost.* – 2008. – N 6. – P. 1841–1850.

5. Závada J. Circulating endothelial cells and circulating endothelial progenitors in kidney disease — victims, witnesses, or accomplices? / J. Závada, L. Kideryová, R. Pytlík // *Folia Biol (Praha).* – 2008. — N 54 (3). – P. 73–80.

6. Abbasi S. H. Expanded network of inflammatory markers of atherogenesis: where are we now? / S. H. Abbasi, M. A. Boroumand // *Open. Cardiovasc. Med. J.* – 2010. – N 4. – P. 38–44.

7. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessels wall lesions / J. Hladovec // *Physiologia bohemoslovaca.* – 1978. – Vol. 27. – P. 400.

8. Ziegler-Heitbrock L. The CD14+/CD16+ blood monocytes: their role in infection and inflammation / L. Ziegler-Heitbrock // *J. Leukoc. Biol.* – 2007. — N 81. – P. 584–592.

9. Тончій І. І. Порушення секреції прозапальних цитокінів у хворих на хронічний гломерулонефрит та хронічний пієлонефрит / І. І. Тончій, В. Ю. Гальчінська, П. С. Семенових // *Український журнал нефрології та діалізу.* – 2009. – № 3. – С. 3–6.

10. Effect of valsartan on monocyte/endothelial cell activation markers and adiponectin in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus / S. Nomura, A. Shouzu, S. Omoto [et al.] // *Thromb. Res.* – 2006. – N 117 (4). – P. 385–392.

ОСОБЛИВОСТІ ФЕНОТИПУ МОНОЦИТІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК У ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ ЗІ СТАНОМ ЕНДОТЕЛІУ

Дослідження виконано на моноцитах і циркулюючих ендотеліальних клітинах (ЦЕК) периферичної крові 40 хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН), 24 хворих з гіпертонічною хворобою і 12 здорових донорів. У групах хворих підвищена кількість ЦЕК і CD14⁺/CD16⁺ моноцитів. Проте найбільш виражене зростання цих параметрів відзначалось у хворих на ХХН. Порушення вмісту ЦЕК і CD14⁺/CD16⁺ клітин розглядається як додатковий фактор розвитку атеросклерозу при ХХН. Визначення вмісту ЦЕК і CD14⁺/CD16⁺ моноцитів у хворих на ХХН може мати суттєве діагностичне значення.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, циркулюючі ендотеліальні клітини, CD14⁺/CD16⁺ моноцити.

MONOCYTES PHENOTYPE PECULIARITIES IN PATIENTS SUFFERING FROM CHRONIC RENALS DISEASE IN CONNECTION WITH ENDOTHELIUM CONDITION

The investigation was performed on monocytes and circulating endothelial cells (CECs) in 40 patients with chronic kidney disease (CKD), 24 patients with arterial hypertension and 12 healthy persons. Increased numbers CECs and CD14⁺/CD16⁺ monocytes were presented in peripheral blood of both patient groups. But patients with CKD showed more pronounced elevation of this parameters. Abnormalities of CECs and monocytes may be considered as a contributing factor for atherosclerosis in CKD. Determination of CECs and CD14⁺/CD16⁺ monocytes number in patients with CKD may have important diagnostic value.

Key words: chronic kidney disease, CD14⁺/CD16⁺ monocytes, circulating endothelial cells.

UDC 616.831-006.484:616-033.2:591.482

О. Я. Главацький¹, д-р мед. наук,О. П. Робак¹, канд. мед. наук,Ахмад Хасан¹,Г. В. Хмельницький¹, канд. мед. наук,М. В. Риндюк²**МЕТАСТАЗУВАННЯ ГЛІОБЛАСТОМ У СПИННИЙ МОЗОК ЯК ВАРІАНТ ЇХ ЕКСТРАКРАНІАЛЬНОГО ПОШИРЕННЯ**

¹ Державна установа «Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова» НАМН України, Київ

² Великодедеркальська районна комунальна лікарня, Шумський район, Тернопільська область

Одним із частіших і найзловкісніших субтипів гліальних пухлин головного мозку є гліобластома. Мультиформна гліобластома, за різними даними, становить до 60 % усіх зловкісних гліом. У разі їх розвитку прогноз є найнесприятливішим для абсолютної більшості пацієнтів, половина з яких має час виживання менше одного року [1].

На відміну від відносно доброякісних гліом, де ефект лікування визначається, у першу чергу, хірургічним втручанням, його своєчасністю та радикальністю, лікування гліобластом завжди повинно бути комплексним. Проте навіть широке впровадження променевої, хіміо-, імунотерапії як ад'ювантних методів після хірургічного втручання істотно не вплинуло на результати їх лікування.

Короткочасністю термінів виживання при гліобластомах деякі автори пояснюють невелику кількість описаних у літературі випадків екстракраніального їх метастазування, яке більш характерне для інших субтипів зловкісних гліом,

при яких терміни виживання значно довші. Так, наприклад, для анапластичних олігодендрогліом частота метастазування лікворними шляхами у вигляді віддалених метастатичних вогнищ або лептоменінгеального гліоматозу становить до 14 % усіх пацієнтів [2; 3]. Загальноприйняте раніше положення, що зловкісні гліальні пухлини не метастазують кровоносними судинами, а тільки лікворними шляхами, і тому їх метастази не виявляються в інших органах і тканинах, також сьогодні не підтверджується. Принаймні, для гліобластом описані поодинокі випадки їх метастазування субкутанно, у підщелепні та шийні лімфовузли, кістковий мозок тощо [4–9]. Що стосується метастазування гліобластом лікворними шляхами в спинний мозок, то вони клінічно визначаються дуже рідко, і хоча частота залучення спинного мозку в цей патологічний процес в останні роки, за даними літератури, збільшилася, усі такі випадки описані в пізні терміни спостереження за хворими (понад два роки) [10–12].

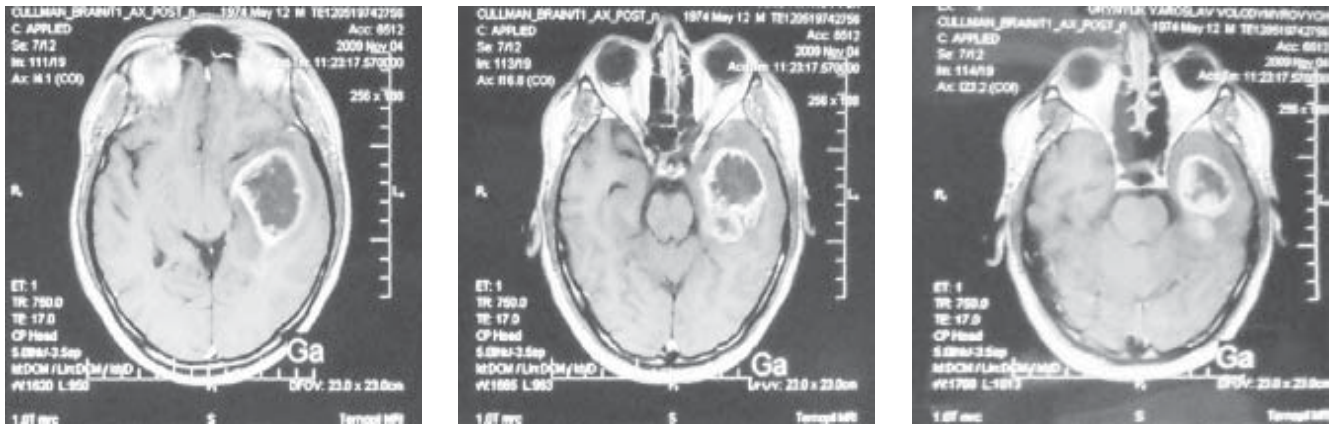


Рис. 1. МРТ-обстеження до операції

Ми спостерігали протягом 2009–2010 років два випадки розпізнаного клінічно та підтвердженого нейровізуально метастазування гліобластоми в спинний мозок у терміни менше одного року від початку лікування. В обох випадках пацієнти були молодого віку (21 і 35 років), на відміну від описаних у літературі випадків, де всі хворі були старшими 40 років. За локалізацією пухлини знаходились у скронево-медіанних ділянках мозку.

Наводимо клінічне спостереження одного з випадків.

Хворий Г-к, 35 років, надійшов 09.11.2009 р. до відділення внутрішньомозкових пухлин зі скаргами на постійний виражений головний біль у скроневих ділянках, зниження пам'яті, загальну слабкість. Вважає себе хворим протягом 3 тиж., коли з'явилися зазначені симптоми. Місяць тому зазнав черепно-мозкової травми — удару тупим предметом у праву скронево-ділянку. Свідомість не втрачав, спостерігалися підвищення температури тіла, артеріального тиску до 160/100 мм рт. ст., сильний головний біль.

Хворий надійшов у відділення у відносно задовільному стані, суб'єктивні ознаки гіпертензійного синдрому, на очному дні — ангіопатія сітківки. Вогнищева неврологічна симптоматика у вигляді незначної сухожилкової анізорефлексії S≤D, легкої атаксії в позі Ромберга. Мовні порушення не виявлені, елементи антероградної амнезії. Клінічні дані свідчили про можливе органічне ураження мозку в лівій скронево-ділянці. На МР-томограмах у скронево-ділянці зліва, переважно в білій речовині з медіанним поширенням, визначається вогнище розмірами 5×3,5×3,5 см, що нагромаджує контрастний агент по периферії, зумовлене внутрішньомозковою пухлиною. Вогнище оточене зоною набряку шириною до 1,5 см, лівий бічний шлуночок компресований (рис. 1). З боку внутрішніх органів грубої патології не виявлено.

11.11.2009 р. виконано хірургічне втручання — видалення пухлини в лівій скронево-ділянці. Особливості операції: виражена кровото-

чивість м'яких тканин і твердої мозкової оболонки, субарахноїдальний крововилив; тканина пухлини гетерогенної консистенції, містить некрози, кісти розпаду, новоутворені судини, «шунти»; парастовбурове поширення пухлини. Пухлина видалена в межах незміненої мозкової речовини. Перебіг післяопераційного періоду — без особливостей, неврологічно — елементи амнестичної афазії. За даними контрольного СКТ на 7-й день після операції — у лівій скронево-підкірковій ділянці відповідно трепанаційному вікню визначається вогнище щільністю 8–10 од. На розмірами 6,4×5,6 см, лівий бічний шлуночок і III шлуночок компресовані, також компресована ліва ніжка мозку, чотиригорбикова цистерна. Шлуночки мозку не розширені, утворення середньої лінії на один сантиметр зміщені вправо. Даних про патологічні зміни з боку кісток склепіння й основи черепа не виявлено. Висновок: стан після видалення внутрішньомозкової пухлини в лівій скронево-підкірковій ділянці (рис. 2).

На 9-ту добу після операції хворий виписаний. Гістологічний діагноз — мультиформна гліобластома.

За місцем проживання хворий пройшов курс променевої терапії та один курс поліхіміотерапії за схемою PCV.

12.04.2010 р. проведено контрольний огляд. За даними КТ у лівій скронево-підкірковій

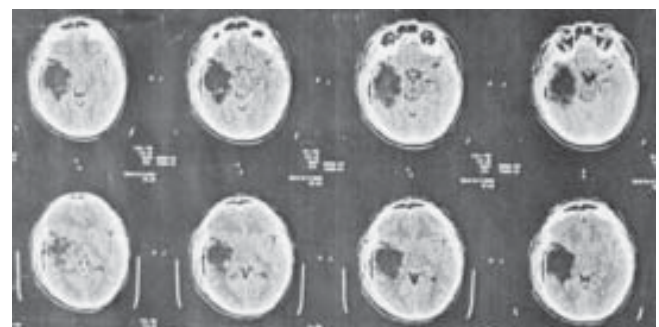


Рис. 2. КТ на сьомий день після операції

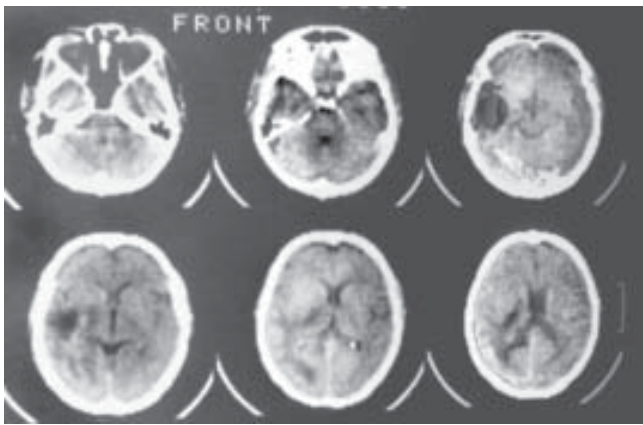


Рис. 3. КТ через 5 міс. після комплексного лікування

ділянці визначається лікворної щільності округлої форми вогнище діаметром 2,5 см, обумовлене операцією. Біла речовина скронево-потиличної ділянки зниженої щільності в результаті променевої терапії. Серединні структури не зміщені. Даних про наявність продовженого росту пухлини не виявлено (рис. 3).

Проте хворий почав знову скаржитися на епізодичний головний біль. При черговому огляді в інституті 13.05.2010 р. (за даними нейроофтальмологічного обстеження) на очному дні виявлено виражені застійні явища з множинними гемо- та плазморагіями. За даними КТ з контрастною речовиною (50 мл омніпаку) біла речовина лівої скронево-потиличної ділянки в стані набряку, розмірами 4,0×3,0×4,0 см. Серединні структури без зміщення. Нагромадження контрастної речовини не виявлено. В іншому — КТ картина без змін порівняно з попередньою (рис. 4).

Виявлені КТ особливості були пов'язані з проведеною променевою терапією. Хворому була рекомендована постійна сечогінна та підтримуюча ГКС-терапія (дексаметазон). Проте стан хворого прогресивно погіршувався, і протягом наступних трьох тижнів у хворого виник нижній спастичний парепарез, що переріс у параплегію, визначався двобічний позитивний рефлекс Бабінського, порушення сечовипускання (спочатку затримка, потім неконтрольоване). Контрольне обстеження (КТ) виявило гіподенсивне вогнище 31×32×25 мм лікворної щільності з відносно чіткими нерівними зовнішніми контурами. Після введення контрастної речовини відмічається нерівномірне депонування її навколо лікворної кісти по правому вентродорсальному контуру з ознаками перифокального набряку, скроневи́й ріг лівого бічного шлуночка, ніжкова цистерна зліва дещо компресовані. У той же час дислокації серединних структур не виявлено, тобто з'явилися перші ознаки продовженого росту пухлини головного мозку, але вони не могли пояснити

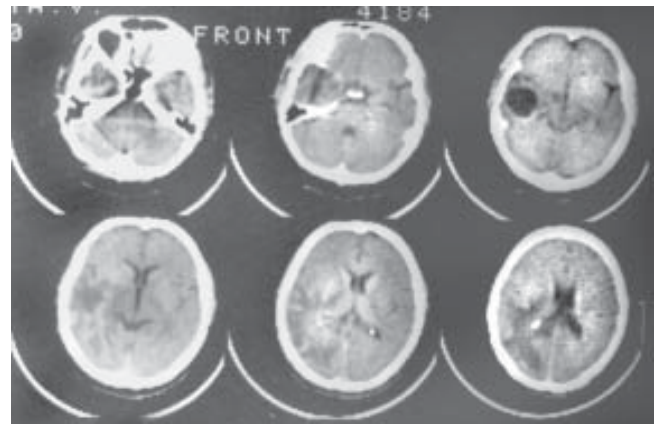


Рис. 4. КТ-зміни після променевої терапії

клінічну картину захворювання та стан хворого на момент дослідження (рис. 5), тому було прийняте рішення провести МРТ-обстеження спинного мозку.

На МРТ нижнього грудного та поперекового відділів хребта від 29.06.10 р. (T1 зважене зображення з підсиленням, сагітальна площина) інтравертебрально на рівні Th7–Th8 хребців, Th12 хребця, L4–L5 міжхребцевого проміжку відзначаються овальні вогнища неоднорідного гіперінтенсивного МР-сигналу різного розміру, зумовлені метастатичними вузлами гліобластоми (рис. 6).

На фоні подальшого погіршення стану, наростання симптоматики ураження спинного мозку на різних рівнях хворий через два тижні помер.

Результати дослідження та їх обговорення

Екстракраніальні метастази мультиформної гліобластоми не характерні для даної нозології, проте останнім часом з розвитком методів ней-

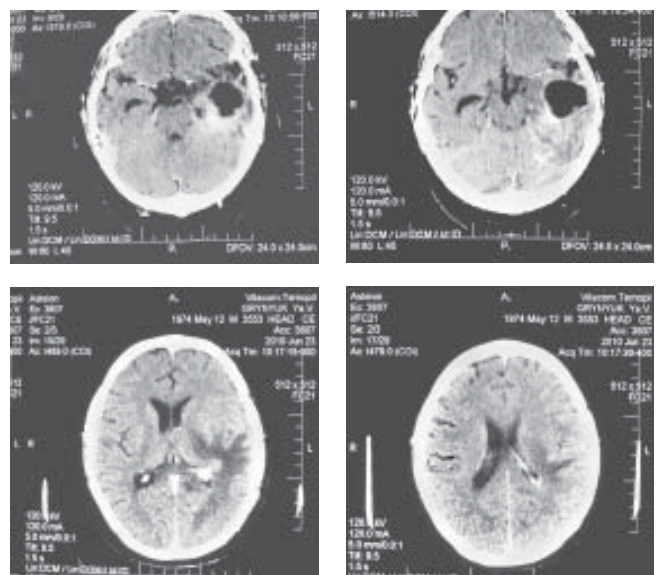


Рис. 5. КТ через 7 міс. після операції



Рис. 6. МРТ спинного мозку

ровізуалізації діагностуються все частіше. Незважаючи на рідкість метастазування гліобластоми в спинний мозок (менше ніж у 2 % випадків), подібні поодинокі випадки вже описані в літературі. У пацієнтів з первинною інтракраніальною мультиформною гліобластомою у разі виникнення симптомів, які неможливо пояснити основним захворюванням, слід виключити такий варіант екстракраніального метастазування. Саме тому невідповідність між клінічною картиною проявів продовженого росту гліобластоми та відсутність об'єктивних даних про його наявність на КТ та МР-томограмах можуть бути приводом для детального обстеження пацієнта на наявність метастатичних вогнищ у спинному мозку. В наведеному нами випадку клінічна картина прогресивного перебігу захворювання та відсутність об'єктивних даних щодо продовженого росту гліобластоми в динаміці КТ- та МРТ-обстеження протягом тривалого часу не могли пояснити погіршення стану хворого та дозволити провести належне лікування. Можливо, рання діагностика цього нечастого ускладнення дозволить покращити прогноз.

Надалі залишаються відкритими питання вибору тактики лікування в подібних випадках, ролі радіохірургії або стереотаксичної променевої терапії, ефективності системної хіміотерапії тропними до пухлин мозку препаратами з метою контролю не тільки основного пухлинного ураження, але і запобігання можливому метастазуванню гліобластоми в спинний мозок.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Главацький О. Я.* Диференційоване лікування гліом супратенторіальної локалізації та прогнозування його результатів : дис. ... доктора мед. наук / Главацький О. Я. – К., 2001. – 476 с.
2. *Soffiatti R.* Chemotherapy of anaplastic oligodendroglial tumors / R. Soffiatti // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2004. – Vol. 5 (2). – P. 295–306.
3. *Экстракранальное метастазирование глиобластоми / А. В. Ким, В. А. Хачатрян, К. А. Самочерных, Ю. М. Забродская // Вестник хирургии им. Грекова.* – 2007. – Т. 166, № 6. – С. 70–74.
4. *Multiple extracranial metastases from secondary glioblastoma multiforme: a case report and review of the literature / L. Zhen, C. Yufeng, S. Zhenyu, X. Lei // J. Neurooncol.* – 2010, May. – Vol. 97 (3). – P. 451–457. – Epub. 2009 Nov. 7.
5. *Bouliot-Eimer S.* Subcutaneous tumoral seeding from a glioblastoma following stereotactic biopsy: case report and review of the literature / S. Bouliot-Eimer, H. Loiseau, A. Vital // *Clin. Neuropath.* – 2005, Dec. – Vol. 24 (6). – P. 247–251.
6. *Gotway M. B.* Pleural Metastatic Disease From Glioblastoma Multiforme / M. B. Gotway, P. J. Conomos, M. R. Bremner // *J. Thorac. Imaging.* – 2010, Jul. – Vol. 14.
7. *Bone marrow metastases from glioblastoma multiforme — a case report and review of the literature / V. Rajagopalan, F. G. El Kamar, R. Thayaparan, M. L. Grossbard // J. Neurooncol.* – 2005, Apr. – Vol. 72 (2). – P. 157–161.
8. *Метастазирование глиобластоми в подчелюстной лимфатический узел (редкое клиническое наблюдение) / А. Ю. Улитин, Ю. М. Забродская, В. Е. Олюшин [и др.] // Вопросы онкологии.* – 2009. – Т. 55, № 2. – С. 230–236.
9. *Concomitant bone marrow metastasis of a glioblastoma multiforme revealed at the diagnosis / A. Didelot, L. Tailandier, Y. Grignon [et al.] // Acta Neurochir (Wien).* – 2006, Sep. – Vol. 148 (9). – P. 997–1000. – Epub. 2006 Aug 25.
10. *Глиоматоз спинного мозга с распространением опухоли по эпендиме III и IV желудочков, инфильтрацией гипоталамуса и бластоматозом оболочек головного и спинного мозга (трудный диагноз) / В. Е. Олюшин, Н. Е. Иванова, Д. М. Ростовцев [и др.] // Нейрохирургия.* – 2006. – № 2. – С. 34–38.
11. *Spinal metastasis of glioblastoma multiforme: an uncommon suspect? / T. A. Birbilis, G. K. Matis, S. G. Eleftheriadis [et al.] // Spine (Phila Pa 1976).* – 2010, Apr. 1. – Vol. 35 (7). – P. E264–269.
12. *Medhkour A.* Extremely rare glioblastoma multiforme of the conus medullaris with holocord and brain stem metastases, leading to cranial nerve deficit and respiratory failure: a case report and review of the literature / A. Medhkour, M. Chan // *Surg. Neurol.* – 2005, Jun. – Vol. 63 (6). – P. 576–582; discussion 582–583.

МЕТАСТАЗУВАННЯ ГЛІОБЛАСТОМ У СПИННИЙ МОЗОК ЯК ВАРИАНТ ЇХ ЕКСТРАКРАНІАЛЬНОГО ПОШИРЕННЯ

У статті описують випадки розпізнаного клінічно та підтверженого нейровізуально метастазування гліобластоми в спинний мозок у терміни менше одного року від початку лікування. Екстракраніальні метастази мультиформної гліобластоми не характерні для даної нозології, проте останнім часом з розвитком методів нейровізуалізації діагностуються все частіше. Надалі залишаються відкритими питання вибору тактики лікування в подібних випадках, ролі радіохірургії або стереотаксичної променевої терапії, ефективності системної хіміотерапії.

Ключові слова: гліобластома, метастазування, спинний мозок.

THE INNIDIATION OF GLIOBLASTOMAS INTO THE SPINAL CORD AS A VARIANT OF EXTRACRANIAL SPREADING

The article describe cases of recognized clinically and the neurovisually confirmed glioblastoma innidiation to the spinal cord in terms less than one year from the beginning of treatment. The extracranial metastases of multiform glioblastoma are not specific for this nosology. However, lately with development of methods of neurovisualization they are isdiagnosed more frequently. The questions of choice of treatment mode in cases like that, role of radiosurgery or stereotaxic radiation therapy, efficiency of system chemotherapy remain open.

Key words: glioblastoma, innidiation, spinal cord.

УДК 616-056.257-06:612.821.33]-053.2

Судхір Дхакре

ЛІКУВАННЯ ОЖИРІННЯ У ДІТЕЙ ШЛЯХОМ ЗАСТОСУВАННЯ КОМБІНОВАНОЇ ЛІКАРСЬКО-ПСИХОЛОГІЧНОЇ ТЕРАПІЇ*Одеський національний медичний університет*

Ожиріння є психосоматичним захворюванням, оскільки у механізмі виникнення, провокування, формування клінічних проявів, перебігу і наслідків його величезну роль відіграють психологічні та соціальні шкідливості, особливості осіб, їх реакція на хворобу, життєві ситуації, що виникають у зв'язку із захворюванням [1; 2].

Стандартне лікування ожиріння включає збалансований режим харчування, дозовані фізичні навантаження і застосування за показаннями (тяжкий ступінь ожиріння, абдомінальний тип ожиріння, ознаки гіперінсулінізму, порушення толерантності до глюкози) препаратів метформіну в добовій дозі 500–750 мг протягом 3–6 міс. [3]. Збалансований режим харчування включає субкалорійну дієту, часте дрібне приймання їжі, обмеження рафінованих вуглеводів і тваринних жирів та достатній вміст рослинної клітковини в добовому раціоні. Підвищена фізична активність сприяє прискоренню

інтенсивності обміну речовин, ефективного витрачання отриманої енергії зі створенням негативного енергетичного балансу організму з метою зниження і подальшого утримання маси тіла. Усунення інсулінорезистентності тканин досягається застосуванням лікарських препаратів метформіну (добова доза 500–750 мг за 2–3 рази під час прийому їжі), який відновлює нормальну роботу підшлункової залози, знижує метаболічну активність вісцеральної жирової тканини.

Проте таке лікування є недостатньо ефективним, застосовується в стандартному варіанті для всіх пацієнтів, що страждають на ожиріння, незалежно від їх преморбідного фону, характеризується великим відсотком рецидивів збільшення маси тіла після закінчення курсу терапії. Лікування здійснюється недиференційовано, без урахування попередніх або потенційованих захворюванням порушень психоемоційної сфери дитини. Таким чи-

ном, стандартне комплексне лікування ожиріння спрямоване лише на патофізіологічні ланки ожиріння і не враховує істотний психопатологічний компонент ожиріння як складову психосоматичного захворювання [4].

Мета нашого дослідження полягає у вдосконаленні способу лікування ожиріння у дітей шляхом застосування комбінованої лікарсько-психологічної терапії та препарату рослинного походження, що дозволяє досягти більш вираженого терапевтичного ефекту, а саме: прискорити темпи зниження маси тіла, запобігти рецидивам збільшення його маси, поліпшити прихильність до терапії, сформувати позитивний емоційний фон пацієнтів на тлі лікування й утримання результатів. Поставлене завдання вирішується тим, що дітям з ожирінням додатково проводять корекцію їх психологічного статусу шляхом раціональної роз'яснювальної мотиваційної психотерапії, авто-

генного тренування у вигляді тренінгу самоствердження і формування впевненості в собі, ігрової терапії у поєднанні із застосуванням препарату рослинного походження «Цефамадар».

Дослідження проводилося на базі спеціалізованого відділення Одеської обласної дитячої клінічної лікарні протягом 2003–2011 рр. З метою оцінки ефективності пропонованої методики були створені 2 групи дітей з ожирінням (основна та контрольна), ідентичні за кількістю хворих, віком, тяжкістю захворювання, варіантами психоемоційних порушень. Контрольну групу утворили 66 дітей, які отримували стандартну комплексну дієто- та медикаментозну терапію, включаючи збалансований режим харчування, дозоване фізичне навантаження, ЛФК, медикаментозне лікування. Діти основної групи (73 дитини) отримували одночасно з дієтотерапією і медикаментозним лікуванням сеанси індивідуальної та групової психотерапії у поєднанні із застосуванням препарату рослинного походження «Цефамадар» загальним курсом 2,5–3 міс. Використовувалися такі взаємодоповнюючі психологічні методики: раціональна роз'яснювальна мотиваційна психотерапія, метод автогенного тренування, тренінг самоствердження і формування впевненості в собі, ігрова терапія. Психотерапевтичний вплив був спрямований на якнайшвидшу нормалізацію або зниження маси тіла, формування сталої мотивованої харчової поведінки дитини, профілактику збільшення маси тіла, нормалізацію психоемоційного фону особистості, ліквідацію патологічних наслідків дезадаптації.

Як критерії ефективності терапії використовували динаміку показників фізичного розвитку, клінічних і лабораторних даних, структури виявлених психологічних порушень.

Динаміка показників фізичного розвитку — маси тіла, індексу маси тіла (ІМТ), об'єму талії (ОТ), об'єму стегон (ОС) — на тлі застосування комбінованої лікарсько-психологічної терапії відображена в табл. 1.

У ході дослідження вивчалася динаміка показників вуглеводного (глюкоза плазми натще, інсулін ІРІ натще, індекс НОМА) і жирового (загальний холестерин, тригліцериди, холестерин ЛПВЩ, холестерин

ЛПДНЩ, холестерин ЛПНЩ) обміну на тлі терапії. Результати спостереження представлені в табл. 2 і 3.

Як видно з представлених даних, у всіх хворих на ожиріння дітей у результаті лікування відзначалося поліпшення показників вуглеводного і жирового обміну. Рівень глюкози плазми й активність інсуліну ІРІ натще, а також індекс інсулінорезистентності НОМА вірогідно знизилися на тлі лі-

Таблиця 1

Динаміка показників фізичного розвитку хворих на ожиріння дітей в основній і контрольній групах, $M \pm m$

Показник фізичного розвитку	Основна група		Контрольна група	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Маса тіла, кг	65,24±0,18	58,26±0,14*#	66,52±0,23	62,34±0,12*
ІМТ, кг/м ²	28,02±4,58	25,18±8,12*#	28,61±8,74	27,08±10,02
ОТ, см	86,16±0,32	78,08±0,26*#	88,65±0,16	84,23±0,28*
ОС, см	98,71±0,19	90,83±0,45*#	99,98±0,33	96,23±0,54

Примітка. У табл. 1–3: * — $p < 0,05$ — вірогідність відмінностей щодо показників на початку лікування; # — $p < 0,01$ — вірогідність відмінностей щодо контрольної групи.

Таблиця 2

Динаміка показників вуглеводного обміну хворих на ожиріння дітей в основній і контрольній групах, $M \pm m$

Лабораторний показник	Основна група		Контрольна група	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Глюкоза плазми натще, ммоль/л	5,58±0,16	5,25±0,14*#	5,53±0,23	5,37±0,18
Інсулін ІРІ натще, мкОД/мл	28,03±5,58	22,38±10,13*#	28,41±10,78	26,11±14,10
Індекс НОМА	6,95±0,51	5,22±0,45*#	6,98±0,33	6,23±0,45

Таблиця 3

Динаміка показників жирового обміну хворих на ожиріння дітей в основній і контрольній групах, $M \pm m$

Лабораторний показник	Основна група		Контрольна група	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Загальний холестерин, ммоль/л	5,16±0,25	4,34±0,14*#	5,34±0,21	5,04±0,18
ХСЛПВЩ, ммоль/л	0,99±0,04	1,23±0,02*#	0,96±0,03	1,12±0,04*
Тригліцериди, ммоль/л	1,46±0,07	1,21±0,02*#	1,48±0,06	1,34±0,02*
ХСЛПДНЩ, ммоль/л	0,29±0,01	0,24±0,02*#	0,30±0,02	0,27±0,03*
ХСЛПНЩ, ммоль/л	3,82±0,24	2,87±0,15*#	3,78±0,22	3,07±0,13*

Примітка. ХСЛПВЩ — холестерин ліпопротеїдів високої щільності; ХСЛПДНЩ — холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності; ХСЛПНЩ — холестерин ліпопротеїдів низької щільності.

кування лише в основній групі ($p < 0,01$), у контрольній групі відзначалася позитивна, але статистично не вірогідна тенденція.

Усі діти основної та контрольної груп після закінчення курсу терапії пройшли повторне медико-психологічне обстеження із застосуванням методик М. Люшера, С. Розенцвейга і Г. Айзенка. Під час діагностичної бесіди з дитиною та її батьками з'ясувалося думка самого хворого про свій нинішній стан, оцінка ставлення до хвороби і задоволеності отриманим лікуванням. Результати проведених бесід показали, що ($94,5 \pm 2,9$) % дітей основної групи змогли досить усвідомлено вказати основні причини розвитку та клінічні прояви своєї патології, тимчасом як серед хворих контрольної групи тільки ($40,9 \pm 1,2$) % дітей змогли пояснити лікарю та психологу причини й ознаки свого захворювання ($p < 0,01$). Діти, які отримували під час лікування комбіновану терапію, відзначали переважання оптимістичних настроїв над песимістичними, хоча до початку терапії в обох групах порівняння спостерігалася зворотна картина. Серед хворих контрольної групи емоційний фон і ставлення до свого майбутнього залишилися без істотних змін ($p < 0,1$). У цілому діти, у терапії яких використовувалися психологічні методики, почали активніше, з більшою впевненістю дивитися в майбутнє, у них з'явилося ба-

жання повноцінно спілкуватися з однолітками й оточуючими. Із них ($86,3 \pm 2,6$) % відзначали задоволення від проведеної терапії, не відчували більше страху перед лікарями, захворюванням і його ускладненнями.

Вивчення динаміки особистісних рис дітей з ожирінням залежно від виду проведеної терапії, за даними колірної методики М. Люшера, виявило позитивну тенденцію: невпевненість, самотність, вразливість відзначалися у ($42,4 \pm 1,2$) % хворих контрольної та у ($26,0 \pm 0,9$) % основної групи ($p < 0,01$). Песимізм, що виявлявся на початку терапії у ($52,5 \pm 1,5$) % хворих, становив у контрольній і основній групах ($42,4 \pm 1,4$) % і ($19,2 \pm 0,5$) % спостережень відповідно ($p < 0,01$). Тільки ($8,2 \pm 0,3$) % хворих основної групи відзначали нездатність усунути розрив між собою й оточуючими, що значно відрізнялося від даних у контрольній групі ($37,9 \pm 0,9$) %; $p < 0,001$) і до початку терапії ($41,0 \pm 1,7$) %; $p < 0,001$). Комбінована лікарсько-психологічна терапія сприяла нормалізації психоемоційного стану та поліпшенню особистісних рис хворих, формуванню оптимістичних настроїв над песимістичними.

Отже, використання комбінованого лікування ожиріння у дітей забезпечує високу його ефективність завдяки зміні механізмів психологічного захисту і створенню ефективної сис-

теми поведінкових навичок у повсякденному житті дитини. Крім того, введення в його схему елементів сімейної психотерапії та навчальних програм із харчування дозволяє домогтися максимального ефекту у хворих, в етіологічному аспекті яких домінує неблагополуччя у сфері сімейних відносин. Лікування ожиріння у дітей шляхом застосування комбінованої лікарсько-психологічної терапії та препарату рослинного походження «Цефамдар» є важливим патогенетичним методом, що не має протипоказань, не викликає побічних реакцій і ускладнень, сприяє комплаєнсності терапії, дозволяє досягти більш вираженого терапевтичного ефекту, забезпечує профілактику рецидивів такого надзвичайно небезпечного захворювання дитячого віку, як ожиріння.

ЛІТЕРАТУРА

1. Любан-Плоцца Б. Психосоматические расстройства в общей медицинской практике / Б. Любан-Плоцца, В. Пельдингер, Ф. Крегер. – СПб., 2000. – 272 с.
2. Исаев Д. Н. Психосоматическая медицина детского возраста / Д. Н. Исаев. – СПб. : Спец. литература, 1996. – 454 с.
3. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія», п. 1.18, Протокол надання медичної допомоги дітям, хворим на ожиріння : Наказ МОЗ України № 254 від 27.04.2006. – К., 2006.
4. Александр Ф. Психосоматическая медицина / Ф. Александр. – М. : Геррус, 2000. – 296 с.

УДК 616-056.257-06:612.821.33]-053.2

Судхір Дхакре

ЛІКУВАННЯ ОЖИРІННЯ У ДІТЕЙ ШЛЯХОМ ЗАСТОСУВАННЯ КОМБІНОВАНОЇ ЛІКАРСЬКО-ПСИХОЛОГІЧНОЇ ТЕРАПІЇ

Показана висока ефективність комбінованої лікарсько-психологічної терапії ожиріння у дітей порівняно зі стандартною медикаментозною та дієтотерапією. Психотерапевтичний вплив спрямований на зниження маси тіла, формування стійкої мотивованої харчової поведінки дитини, профілактику рецидивів збільшення маси тіла, нормалізацію психоемоційного фону особистості, ліквідацію патологічних наслідків дезадаптації. Рекомендується проведення сеансів індивідуальної та групової психотерапії, скоригованої елементами сімейної терапії для дітей та їх батьків.

Ключові слова: ожиріння, діти, психотерапевтична корекція.

UDC 616-056.257-06:612.821.33]-053.2

Sudhir Dhakre

TREATMENT OF CHILD OBESITY USING COMBINED DRUG-PSYCHOLOGY METHOD

High efficiency of combined drug and psychological treatment of child obesity compared with standard medical and dietary therapy is highlighted in the article. Psychotherapeutic effect is directed at reducing body weight, the formation of sustainable food-motivated behavior of the child, prevention of weight gain relapse, normalization of psycho-emotional status of a child, elimination of the pathological consequences of dysadaptation. It was recommended to conduct sessions of individual and group psychotherapy with family therapy for children and parents.

Key words: obesity, children, psychotherapeutic correction.

ОСНОВНІ НАПРЯМИ ПСИХОКОРЕКЦІЙНОЇ РОБОТИ З ДІТЬМИ ІЗ НАДМІРНОЮ МАСОЮ ТІЛА Й ОЖИРІННЯМ

*Одеський обласний психоневрологічний диспансер,
Одеський національний медичний університет*

Ожиріння поступово набуває характеру пандемії. Ще до ХХ ст. ця хвороба була рідкісною, а у 1997 р. ВООЗ офіційно визнала ожиріння глобальною епідемією, ставлячи вчених і медиків перед необхідністю в стислі терміни знаходити способи лікування та профілактики цього захворювання. У дітей, які мають надмірну масу тіла (НМТ) у віці до шести років, ймовірність ожиріння в дорослому віці становить 50 %, а у підлітків ця ймовірність збільшується до 80 % [1].

Проблема загострюється через те, що більшість науковців відзначають, що лікування ожиріння часто виявляється неефективним, хоча тимчасове зниження маси тіла досягається досить легко, але тенденція до рецидиву дуже регулярна [2–4]. На сучасному етапі розвитку медицини якість життя визнається одним із ключових понять, найважливішим критерієм загального добробуту та здоров'я. Критерії, на яких ґрунтується вивчення медичних аспектів якості життя, впливають із визначення здоров'я ВООЗ: «Здоров'я є станом повного фізичного, душевного і соціального благополуччя, а не тільки відсутністю хвороб і фізичних дефектів». Саме тому через сформовану ситуацію на перший план починають виходити психологічні методи впливу та корекції.

Деякі автори акцентують увагу на тому, що ожиріння

може формуватися в результаті наявності психологічних проблем, тобто мова йде про психосоматичний варіант [2–5]. За наявності НМТ відбувається зміна психоемоційного статусу дитини, з'являється відчуття тривожності, агресивності, незахищеності, що погіршує якість її життя. «Стресо-ве» підвищення апетиту відображає прагнення людини за допомогою задоволення від прийому їжі заповнити дефіцит позитивних емоцій і тим самим приглушити внутрішню напруженість або заповнити дефіцит задоволеності.

М. Є. Сандомирський дає докладний опис психологічних проявів стресу при різних психосоматичних порушеннях, і при ожирінні зокрема [6]. Прояви можуть виявлятися на емоційному рівні, на рівні мислення, на рівні поведінки, причому на кожному рівні включається свій регресійний механізм.

Істотну роль у лікуванні ожиріння відіграють усвідомлене бажання та воля дитини подолати недугу, можливість керувати своїм психічним станом за підтримки родини, що досягається застосуванням психологічних методик у комплексній терапії ожиріння у дітей. Сьогодні включення психокорекції в комплексну програму профілактики чи лікування НМТ й ожиріння є актуальним методом.

Мета дослідження — оптимізувати лікування ожиріння у

дітей за допомогою застосування методу психологічної корекції.

Матеріали та методи дослідження

У процесі роботи були протестовані 86 дітей Одеси віком від 6 до 11 років, із них 46 дітей — із НМТ і 40 — з ожирінням, інтелектуальний розвиток обстежуваних без відхилень. Дослідження самооцінки проводили за допомогою модифікованої методики Дембо — Рубінштейна «Драбинка самооцінки» та модифікованої методики Р. Ф. Беляускайте «Кінетичний малюнок сім'ї». Для вивчення психологічного стану дітей із НМТ й ожирінням, а також виявлення взаємозв'язку між захворюванням і порушенням соціальної адаптації у цих дітей було використано дві психологічні методики: особистий тест Кеттелла («дитячий» варіант (СРG)) і «Мікрошкала експрес-діагностики психоаналітичних типів особистості» А. Н. Михайлова.

У процесі спеціальних бесід-занять із дітьми була проведена психологічна робота з оволодіння ними різними способами саморегуляції для зняття високого рівня тривожності, внутрішнього напруження, окрему увагу приділяли підвищенню самооцінки та навчання продуктивної взаємодії з однолітками.

Під час пошуку найвідповідніших способів психологіч-

ного впливу на дітей з порушеннями маси тіла було виділено кілька напрямів. Перший напрям — це розвиток емоційної компетентності дитини. Для виконання цієї мети були поставлені такі завдання: актуалізація базових емоцій, розвиток самоконтролю за емоційними проявами, прийняття власних емоційних реакцій і способів реагування, розвиток здатності розуміти емоційний стан іншої людини, передавати її настрій мімікою та пантомімою. Ще одне завдання даного напрямку — це підвищення рівня самооцінки таких дітей, розуміння ними своїх сильних сторін і вміння використовувати їх у різних ситуаціях.

Вирішення цих питань є вкрай актуальним завданням, оскільки у багатьох дітей із НМТ й ожирінням відзначалися прояви неспокою, немотивованої тривоги, коли діти переживають через події, які ніколи не відбудуться. Наприклад, одна дитина боялася того, що батьки проводять багато часу за кермом машини і з ними обов'язково має статися щось жахливе, ці переживання порушували її спокій і заважали адекватно ставитися до життя. У 41 (47,7 %) дитини відзначався знижений фон настрою, немотивована дратівливість, 64 (74,4 %) дитини фіксувалися на певних думках, пов'язаних із джерелом стресу.

Для вирішення перерахованих вище завдань використовувалися такі методи, як казокотерапія й арт-терапія, візуалізація. Терапевтичним казкам, або метафорам, приділяється увагу багато фахівців [7–10], при цьому відзначають значну різницю між традиційним використанням казок у сім'ях та їх терапевтичним використанням. Т. Д. Зинкевич-Евстигнеева, Н. Пезешкян указують, що терапевтичні метафори пропонують новий вибір, нові способи ставлення до життя і можуть стосуватися безлічі переживань, переконань та ідей, що


дрімали досі у свідомості дитини, але при цьому не використовуються чарівні атрибути та чародійство [10; 11]. Вважається, що психосоматична симптоматика зароджується в правій півкулі, там же, де відбувається розшифрування підтексту метафори. Мова метафор дозволяє безпосередньо спілкуватися з правою півкулею її власною мовою, тому метафоричний підхід до терапії дає результати набагато швидше, ніж інші методи [8; 12]. При підборі психотерапевтичних казок враховувався характер проблем у дітей. Діти з НМТ й ожирінням нерідко відчувають себе відгородженими від однолітків, несхожими на них. Героям казок, що підбираються для них, доводилося долати багато перешкод, проходити перетворення, незважаючи на страх, і знаходити шляхи розв'язання проблем (наприклад, притча про «корчі» або казка «Рожеве слонення») [10].

Методики терапії мистецтвом ґрунтуються на тому припущенні, що внутрішнє «Я» відображається у візуальних формах з того моменту, як тільки людина починає спонтанно писати фарбами, малювати чи ліпити. К. Юнг активно пропонував пацієнтам виражати свої мрії, думки, фантазії в малюнках, розглядаючи їх як один із засобів вивчення несвідомого [13].

У ході психокорекційної роботи з дітьми із НМТ й ожирінням були використані вправи, які стосуються даного напрямку і довели свою результативність. У процесі знайомства з дітьми можна продуктивно використовувати такі ігри або техніки, як сквігл-гра, техніку «каракулі» [11]. Більшості дітей подобався процес зображення плям фарбами і подальше перетворення їх у якесь закінчене зображення через те, що ця вправа допомагає відобразити свою уяву й

отримати заохочення від дорослого, іншим це допомагало виплеснути зайву енергію і стати більш спокійними та зрівноваженими. Фахівцями доведено, що реакція на уявне відтворення образу завжди є більш сильною та стійкою, ніж на словесне позначення цього образу [9; 11]. Ми постійно створюємо образи в нашій уяві. Регулярна уявна концентрація на образі бажаної якості, особливостей поведінки полегшує і прискорює процес його формування в реальному житті, тобто візуалізація є свого роду «підготовкою» в думках тієї здатності чи якості, яку дитина хоче отримати або розвинути. Дітям пропонували візуалізувати себе в сьогоденні та майбутньому, створити чіткий образ себе «бажаного». Це дуже актуально для дітей із НМТ й ожирінням, оскільки часто їхній образ свого тіла не відповідає реальності. У процесі візуалізації дітям також пропонували актуалізувати різні моделі успіху якоїсь ситуації, коли вони відчували себе комфортно і спокійно.

Для закріплення отриманих знань дітям пропонували вдома опрацьовувати матеріал із книги «Таємниця старого будинку, або Подорож у внутрішній світ» Л. Є. Ерастової [14]. Діти з 6 до 8 років завдання виконували спільно з батьками, з 9 до 11 років — самостійно (рис. 1). Обговорення дітьми з батьками захоплюючих пригод книжкових героїв часто давало можливість батькам дізнатися більш повно і з несподіваного боку про характер своєї дитини, зрозуміти її страхи та побоювання, відтворити образи і кривдників. Другий напрям, який використовувався в роботі, — тілесно-орієнтований. Під час його реалізації ставилося кілька завдань: навчання дитини простим навичкам розслаблення; робота з сегментами тіла. Діти опрацьовували 7 сегментів тіла, на

Головне дійсуюче лице Х. Чоловік-паук — Лангетна Алессі
 (шариши своє пастояшєє или придумашєє имя). 

Твої особешные черты (цвет глаз, волос, рост и добавь ещє другие особеншости, которые тебе нравятся в себе):

- чорні котрапельные глаза
- серийні волоси
- рост и ст
- паче шєкєтє
- важєє вєє лєтєє чєлєвєкє паукє

Твої інтереси (хобби или сєн):

чєлєвєкє — пачєє
пєкєлєнє

Большє всего тебе нравятся:

чєлєвєкє паукє з, сєдєлєтє в уєтєлєтє рє рєжєє, шєкєтє в пєчєтєчєлє

Ты гєрнєтє пє можєшь, кєлдє:

лєдєє рєкєкєдєкєтєє нєдє чєлєвєкєкє паукєкє

Ты хочєшь, чєтєбьє другєє избєгєтєє этих дєйстєвий при общєнєнє с тобєй:
 (напримєр, дразнєтє — мєтє обидєтєсь и стужнєтє в отвєт, брєтє бєз рєзрєшєнєя вєщє — сдєлєтє то жє самое в отвєт и т.д.):

- кєлдє кєлдє шєкєтє рєкєкєдєкєтєє
-
-
-
-

Пєчєлєчє пєшєхєтє «спєртєрєтє», правдє? Я пєдєлєтєє, чєтє ты сам сєбє правнєшьє.

Рис. 1. Анкета дитини при опрацьовуванні матеріалу книги «Таємниця старого будинку, або Подорож у внутрішній світ» Л. Є. Ерастової

кожному занятті по одному сегменту (іноді було потрібно по два-три заняття на один сегмент):

— очі (ефект захисного сегмента у ділянці очей проявляється у нерухомості чола та «порожньому» виразі очей, що може свідчити про порушення почуття безпеки і почуття реальності);

— рот (захисний сегмент утримує гнів, крик, плач, кусання, корчіння гримас);

— шия (захисний сегмент утримує крик, плач);

— груди (захисний сегмент утримує сміх, гнів, сум, пристрасть);

— діафрагма («панцир» утримує сильний гнів);

— живіт (захищає від проявів злості, неприязні);

— таз (цей «панцир» служить для стримування збудження, гніву, задоволення).

Найбільш проблемними сегментами у дітей із НМТ й ожирінням виявилися: сегмент очей, рота, шиї, живота.

Здатність дитини контролювати тілесні прояви є важливим моментом її соціалізації і тісно пов'язана з формуванням основних рис її психіки. На певному етапі дитина розуміє, що своє тіло можна використовувати як інструмент взаємодії з навколишнім світом. Нервова система людини безпосередньо залежить від стану тіла в цілому. Якщо тіло знаходиться в напруженні, то нервова система працює з перевантаженнями, і що більше порушень виникає в ре-

зультаті, то менше хочеться людині відчувати своє тіло.

У дослідну групу увійшли 44 дитини (24 дитини із НМТ та 20 — із ожирінням), яким після психологічного тестування була проведена спеціальна психокорекційна терапія разом із основною профілактичною чи терапевтичною програмою, тобто 10 занять психологічної реабілітації — по 2 год на тиждень, потім для закріплення ефекту ще 4 заняття — по 1 год на тиждень. Усього: 14 занять протягом 2,5–3 міс.

Контрольна група із 42 дітей (22 дитини із НМТ і 20 — із ожирінням) психокорекційну реабілітацію не отримувала.

Через 3 міс. дітям обох груп повторно проводили психологічне тестування.

Результати дослідження та їх обговорення

За результатами психологічних тестів 23 (57,5 %) дитини з ожирінням нереалістично сприймають свою масу. Розміри свого тіла діти з НМТ оцінюють правильно лише у 16 (34,8 %) випадках, тобто образ свого тіла у дітей неадекватний реальному, вони витісняють ожиріння як факт, неприємний для них, або ігнорують повноту як момент, який для них нічого не значить. При цьому тільки 49 із 86 батьків сприймали свою власну масу реалістично. Більшість батьків, принаймні, визнають надмірну масу своїх дітей: 59,3 % (51) батьків сприймали свою дитину як повну, 12,8 % (11) — як дуже повну, але 27,9 % (24) батьків не згодні з тим, що їх діти повні.

А 54,3 % (25) дітей із НМТ і майже всі діти з ожирінням оцінюють ситуацію в родині як «некомфортну», «ворожу» (рис. 2).

У 56,5 % (26) дітей із НМТ і у 60 % (24) дітей з ожирінням порушується мотиваційна сторона спілкування: «занижена самооцінка і невпевненість у

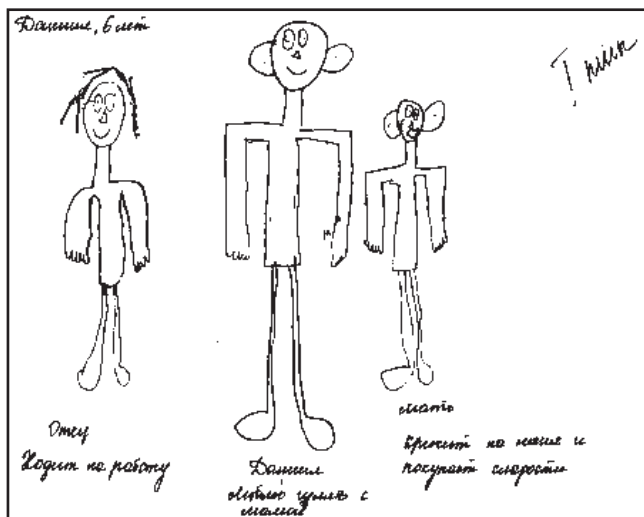


Рис. 2. Модифікований Р. Ф. Беляускайте «Кінетичний малюнок сім'ї»



Рис. 3. Приклад «кінетичного малюнка сім'ї» дитини за факторами «надмірна образливість», «залежність від дорослих та інших дітей»

собі», «знижений настрій», «втрата інтересів» і «нездатність отримувати задоволення». Формування у цих дітей почуття неповноцінності в результаті змінених психологічних переживань, що часто виникає через негативну реакцію однолітків на їх повноту, є симптомом депресивних епізодів, які, виявилось, мають усі діти з ожирінням і 25 (54,3 %) дітей із НМТ. Також простежується низький рівень «товариськості» у дітей із НМТ й ожирінням і високий рівень «недовіри», «тривоги», «надмірна образливість», «залежність від дорослих та інших дітей» (рис. 3).

Ступінь «фрустрації» у дітей усієї вибірки середньої або високий, що свідчить про наявність великої кількості незадоволених потреб. У всіх дітей із НМТ й ожирінням виявлено наявність того чи іншого психоаналітичного типу особистості (середньо або яскраво вираженого). У понад 80 % (69) цих дітей виявлено фіксацію на оральній стадії, що може бути передумовою формування емоційно-харчової поведінки. І в цьому разі в ситуаціях емоційного дискомфорту дитина прагнути подолати тривогу, зняти напруження та збудження за допомогою їжі.

Після проведеної психокорекційної терапії отримані дані за тестом Р. Кеттелла свідчать про позитивну динаміку щодо деяких факторів у дослідній групі (табл. 1).

У цих дітей підвищився рівень товариськості, вони стали більш доброзичливо реагувати на однолітків, вищі результати за факторами «А» і «С» свідчать про підвищення впевненості їх у собі, а зниження за факторами «D, E, O» — про більш адекватне реагування на зовнішні провокуючі фактори, зниження рівня

тривожності, підвищення фону настрою. Усе це в сукупності сприяло кращій соціальній адаптації дітей, зменшенню ступеня невротизації. Кількісні показники за тестом Р. Кеттелла в контрольній групі дітей також змінилися, але, на жаль, деякі показники свідчать про загострення проблеми — знизилась показники за факторами «А» і «С», підвищилися — за «E» і незначно за «O».

Після проведеної психокорекційної роботи з дітьми дослідної групи у них покращилося ставлення до себе та образу

Таблиця 1

Значення показників за тестом Р. Кеттелла в дослідній і контрольній групах до і після лікування

Фактор тесту Кеттелла	Дослідна група			Контрольна група		
	До лікування, M±m	Після лікування, M±m	t-критерій Стьюдента	До лікування, M±m	Після лікування, M±m	t-критерій Стьюдента
A	3,26±0,11	3,68±0,09	3,0*	3,75±0,08	3,56±0,06	3,4***
C	3,2±0,1	3,77±0,08	4,5***	3,92±0,08	3,62±0,06	4,1***
D	3,53±0,12	3,30±0,11	1,4*	4,00±0,09	3,86±0,08	1,4
E	3,62±0,10	3,51±0,11	0,7*	3,39±0,11	3,80±0,08	1,4*
F	2,82±0,12	2,94±0,11	0,7	3,28±0,12	3,51±0,03	3,0**
G	2,52±0,13	2,76±0,09	1,3	3,67±0,08	3,35±0,09	4,4***
H	3,10±0,12	3,15±0,10	0,3	3,64±0,09	3,68±0,07	4,9***
I	3,98±0,13	3,83±0,13	0,8	4,04±0,11	3,98±0,09	0,3
O	4,41±0,13	3,48±0,09	5,3***	4,19±0,10	4,28±0,12	0,4
G3	2,69±0,11	2,73±0,11	0,3	3,16±0,12	3,55±0,09	3,3***
G4	3,65±0,12	2,86±0,07	5,3***	3,85±0,09	3,83±0,09	0,8

Примітка. Вірогідність відмінностей між min-max (M±m): * — p<0,05; ** — p<0,01; *** — p<0,001.

свого тіла, воно стало більш адекватним (про це свідчать результати, отримані за методикою Дембо — Рубінштейна «Драбинка самооцінки») (рис. 4).

Діти почали охочіше говорити про проблему маси, висловлювати невдоволення розмірами свого тіла, погоджувалися на відвідування спортивних секцій і ранкові або вечірні гімнастичні вправи вдома і, головне, спокійніше ставилися до коментарів однолітків з приводу їх повноти.

У результаті проведення роз'яснювальної роботи з батьками щодо мотивів поведінки їх дітей, докладного аналізу даних психологічних тестів, у батьків підвищився рівень ро-

зуміння та сприйняття своїх дітей. Це знайшло відображення у повторних результатах «Кінетичний малюнок сім'ї» — у дітей знизилася показники за фактором «тривоги» та «почуття неповноцінності в родині» (рис. 5).

Крім позитивної динаміки у психологічному стані дітей дослідної групи, відмічалася стійкіша негативна динаміка у масі (рис. 6.). У дітей із НМТ у дослідній групі зазначалося зниження маси тіла зі стійким катамнестичним ефектом протягом 1 року ($p < 0,05$, $p < 0,01$ відповідно), у той же час у дітей із НМТ у контрольній групі теж відмічалася зниження маси тіла, але вірогідної

різниці ні в одному часовому проміжку не було ($p > 0,05$; $p > 0,05$ відповідно). У дітей з ожирінням у дослідній групі теж зазначалося стійке зниження маси тіла як відразу після терапії, так і через рік ($p > 0,05$; $p < 0,05$ відповідно). У дітей з ожирінням контрольної групи вірогідного зниження маси тіла не відмічалася, навпаки, через 3 міс. зафіксували невелике підвищення ($p > 0,05$, $p > 0,05$ відповідно). У 38 (82,6%) дітей дослідної групи зафіксовано стійке зниження потягу до надмірного харчування з нормалізацією психологічного стану.

Таким чином, запропонована спеціальна психокорекцій-



Рис. 4. Вибірково: «Драбинка самооцінки» за методикою Дембо — Рубінштейна за двома показниками

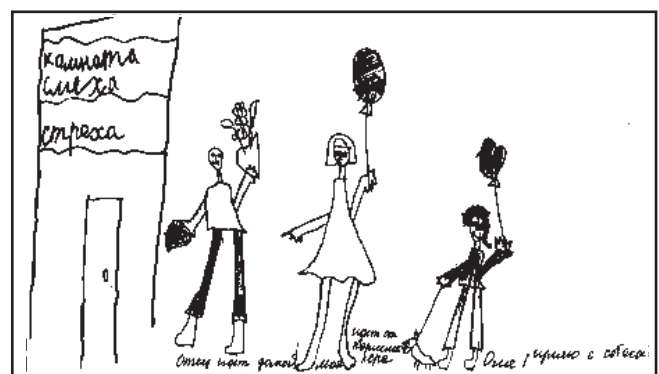


Рис. 5. «Кінетичний малюнок сім'ї»: Ольга, 8 років

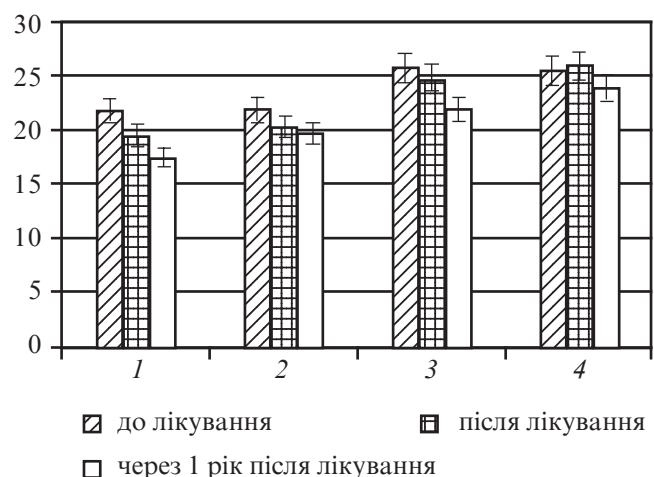


Рис. 6. Динаміка ІМТ у середньому у дітей із НМТ і ожирінням до і після психокорекційної роботи (через 3 міс.; через 1 рік): 1 — діти з НМТ, дослідна група; 2 — діти з НМТ, контрольна група; 3 — діти з ожирінням, дослідна група; 4 — діти з ожирінням, контрольна група

на терапія має досить стійкий лікувальний ефект, тому що враховує патогенетичні причини виникнення надмірної маси тіла.

Висновки

1. Усі діти від 6 до 11 років з надмірною масою тіла й ожирінням, крім збільшення фізичної активності, дієтотерапії та інколи застосування медикаментів, потребують проходження психокорекційних занять (бажано з батьками) для розвитку їх емоційної компетентності, підвищення самооцінки, оволодіння адекватними способами реагування при виникненні фруструючих ситуацій.

2. Методи, які можна використовувати для психокорекції дітей із надмірною масою тіла й ожирінням віком від 6 до 11 років, різноманітні: це казко- й арт-терапія, візуалізація, тілесно-орієнтовані методи корекції.

3. У дітей із надмірною масою тіла й ожирінням від 6 до 11 років часто простежується відчуження від свого тіла, що може призводити до міжособистісної відчуженості. За допомогою тілесно-орієнтованої терапії можна допомогти дитині пізнати своє тіло, прийняти його і навчити довіряти своєму тілу та власним враженням,

і таким чином допомогти знайти своє місце в соціумі.

4. Запропонована спеціальна психокорекційна терапія має досить стійкий лікувальний ефект. Так, у дітей із НМТ у дослідній групі зазначалося зниження маси тіла зі стійким катанестичним ефектом протягом 1 року ($p < 0,05$, $p < 0,01$ відповідно); у дітей із ожирінням у дослідній групі теж зазначалося стійке зниження маси тіла як відразу після терапії, так і через рік ($p > 0,05$, $p < 0,05$ відповідно).

ЛІТЕРАТУРА

1. *Obesity halting the epidemic by making health easier. At a Glance // National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion; Division of Nutrition, Physical Activity, and Obesity, 2011. – 4 p.*

2. *Wilkinson R. G. The Spirit Level: Why More Equal Societies Almost Always Do Better / R. G. Wilkinson, K. Pickett. – London : Allen Lane, 2009. – 352 p.*

3. *Коряк Г. Л. Особенности метаболического и психологического статуса у детей с патологией верхних отделов ЖКТ и превышением массы тела / Г. Л. Коряк. – М., 2008. – 138 с.*

4. *Гумницкая Т. Н. Психопатологические нарушения у больных с алиментарно-обменным ожирением (клиника, диагностика, принципы психотерапии) : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.16 / Гумницкая Татьяна Николаевна. – Х., 2004. – 150 с.*

5. *Bjornstop P. Do stress reactions cause abdominal obesity and comorbidities? / P. Bjornstop // Obesity Reviews, 2001. – N 2 (2). – P. 73–86.*

6. *Сандомирский М. Е. Психосоматика и телесная психотерапия : практ. руководство / М. Е. Сандомирский. – М. : Независимая фирма «Класс», 2005. – 592 с.*

7. *Брет Д. «Жила-была девочка, похожая на тебя...» Психотерапевтические истории для детей. – М. : Класс, 1996. – 224 с.*

8. *Вачков И. В. Сказкотерапия: развитие сознания через психологическую сказку / И. В. Вачков. – М. : Ось-89, 2001. – 144 с.*

9. *Виглсуорт М. Ф. Вилли и его друзья : рук. по созданию метафор для развития у ребенка чувства собственного достоинства / М. Ф. Виглсуорт. – Воронеж : НПО МОДЕК, 1995. – 224 с.*

10. *Зинкевич-Евстигнеева Т. Д. Тренинг по сказкотерапии / Т. Д. Зинкевич-Евстигнеева. – СПб. : Речь, 2007. – 296 с.*

11. *Пезешкян Н. Торговец и попугай. Восточные истории и психотерапия / Н. Пезешкян. – М. : Прогресс, 1992. – 240 с.*

12. *Оклендер В. Окна в мир ребенка : рук. по детской психотерапии / В. Оклендер. – М. : Класс, 1997. – 336 с.*

13. *Юнг К. Архетип и символ / К. Юнг. – М., 1991. – 304 с.*

14. *Эрастова Л. Е. Тайна старого дома, или Путешествие во внутренний мир / Л. Е. Эрастова. – Одесса : Изд-во «Лотос Мира», 2009. – 52 с.*

УДК 616.24-053.5:159.937:159.964.2

Л. С. Ерастова, В. І. Величко

ОСНОВНИ НАПРЯМИ ПСИХОКОРЕКЦІЙНОЇ РОБОТИ ІЗ ДІТЬМИ ІЗ НАДМІРНОЮ МАСОЮ ТІЛА Й ОЖИРІННЯМ

Усі діти з надмірною масою тіла й ожирінням потребують проходження психокорекційних занять для розвитку їх емоційної компетентності, підвищення самооцінки, оволодіння адекватними способами реагування при виникненні фруструючих ситуацій. Для цього використовувалися такі методи, як казкотерапія й арт-терапія, візуалізація дослідження з метою поліпшення їх психоемоційного стану й одержання позитивного терапевтичного ефекту на ранніх етапах профілактики та лікування ожиріння.

Ключові слова: надмірна маса тіла, ожиріння, діти, психокорекція.

UDC 616.24-053.5:159.937:159.964.2

L. Ye. Erastova, V. I. Velychko

THE MAIN DIRECTIONS OF PSYCHOTHERAPY WORKING WITH CHILDREN OVERWEIGHT AND OBESITY

All children with overweight and obesity need in psychocorrectional training for the development of their emotional competence, improvement of self-esteem, mastery of appropriate ways to respond to frustrational situations. For this purpose such methods as tale therapy and art therapy, imaging of studies to improve their psychological and emotional state and positive therapeutic are used at early stages of prevention and treatment of obesity.

Key words: overweight, obesity, children, psychocorrection.

О. Л. Тимчишин,
В. Й. Кресюн, *д-р мед. наук, проф.*,
В. В. Годован, *д-р мед. наук, проф.*,
А. І. Даниленко, *д-р мед. наук, проф.*

ГЕПАТОПРОТЕКТОРНІ ВЛАСТИВОСТІ НОВОЇ КОМПЛЕКСНОЇ СПОЛУКИ ГЕРМАНІЮ З КУПРУМОМ (МЕДГЕРМУ) ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ТОКСИЧНОМУ ГЕПАТИТІ

Одеський національний медичний університет

Різні за етіологічними факторами ураження печінки характеризуються загальними патологічними механізмами розвитку, а саме: порушенням жовчоутворення та жовчовиділення, бар'єрної функції печінки та метаболізму [1]. У розвитку хронічного гепатиту і цирозу печінки важливу роль відіграють вірусні інфекції, токсичні фактори та порушення обміну речовин [2]. Ці захворювання стабільно посідають перше місце в патології шлунково-кишкового тракту і являють собою серйозну проблему, яка має величезне соціальне й економічне значення [1; 3]. У зв'язку з цим великого значення набувають питання оптимізації їх базисної фармакотерапії.

Сьогодні розроблено значну кількість гепатопротекторних лікарських засобів (ЛЗ). Однак більшість із них впливають переважно на якийсь один патогенетичний ланцюг у розвитку захворювання печінки, і тому їхня ефективність у клінічній практиці недостатня [4]. У той же час до ЛЗ, які мають гепатозахисні властивості, у першу чергу, висуваються вимоги нормалізації структурно-функціональної цілісності гепатоцитів і метаболічних процесів [4].

Успіхи хімії координаційних сполук відкривають широкі перспективи для пошуку та створення нових ЛЗ на основі органічних комплексоут-

ворюючих сполук, серед яких важливе місце належить комплексонам [5]. Численні дані свідчать, що комплексні сполуки германію впливають на функцію шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної системи, ЦНС тощо [6–9].

На кафедрі загальної та клінічної фармакології Одеського національного медичного університету (ОНМедУ) спільно з кафедрою загальної хімії та полімерів Одеського національного університету ім. І. І. Мечникова було синтезовано нову германійвмісну координаційну сполуку — купрум-оксіетиліденфосфonatoгерманат (медгерм). При синтезі цієї біологічно активної речовини (БАР) ми розраховували на поєднання унікальних властивостей германію, оксіетилідендіфосфонові кислоти (ОЕДФ) і купруму.

Серед значної кількості хімічних елементів купрум має велике значення у функціонуванні організму, його зараховують до есенціальних мікроелементів [10; 11]. Купрум бере участь у каталізі численних біохімічних процесів, має велике значення для підтримки нормальної структури нервової та сполучної тканин. Крім того, купрум відіграє значну роль у регуляції багатьох обмінних процесів, активно впливає на кровотворення, входить до складу багатьох ферментів тощо [12; 13].

Мета роботи — вивчення впливу медгерму на функціональний стан печінки при гострому галактозаміновому гепатиті.

Матеріали та методи дослідження

Досліди проводили згідно з біоетичними вимогами на щурах-самцях лінії Вістар масою 180–220 г розведення віварію ОНМедУ. Тварин утримували в звичайних умовах на стандартному харчовому раціоні. Гострий токсичний гепатит у щурів спричинювали шляхом внутрішньочеревинного (в/ч) введення галактозаміну дозою 400 мг/кг у вигляді 20%-го водного розчину.

Усі дослідження були проведені при профілактично-лікувальному введенні медгерму (за 7 днів до і протягом 7 днів після введення галактозаміну) дозою 0,4 мг/кг, що дорівнювало 1/160 ЛД₅₀. Тварини були розподілені на 4 групи: I група (n=10) — інтактні тварини, яким вводили протягом усього часу спостереження фізіологічний розчин натрію хлориду у відповідному для медгерму об'ємі; II група (n=40) — тварини, що отримували тільки галактозамін; III група (n=40) — щури, які в/ч отримували медгерм на фоні гострого галактозамінового гепатиту; IV група (n=40) — щури, які у профілактично-лікувальному режимі в/ч отримували препарат

порівняння — «Есенціале® Н» (виробництва АVENTIS Фарма Дойчланд ГмбХ, Ей. Наттерман енд Сайі ГмбХ, Німеччина) дозою 5 мг/кг. Дослідження проводилися на 1-шу, 3-тю та 7-му добу після введення гепатотоксину.

Для підтвердження гепатозахисної дії медгерму виконано патоморфологічні та біохімічні дослідження. Патоморфологічна оцінка проводилася за результатами гістологічної та гістохімічної оцінки тканини печінки. Для цього шматочок печінки фіксували в 10%-му нейтральному формаліні, проводили через батарею спиртів висхідної концентрації, хлороформ, хлороформ-парафін і заливали в парафін. Зрізи забарвлювали гематоксиліном і еозином, а ШИК-позитивні сполуки визначали за А. Л. Шабадашем [14]. Оцінювали інтенсивність ШИК-реакції візуально і порівнювали з контрольною групою.

Крім того, у сироватці крові (СК) та у супернатанті гомогенату тканини печінки (ТП) проведені визначення купруму за реакцією з батокупроїном [15] і церулоплазмину за методом Равіна [15]. При розрахунках вмісту цих показників у ТП враховували масу ТП і міру розведення гомогенату. Дослідження вмісту купруму виконані у лабораторному відділенні Університетської клініки ОНМедУ на автоматичному біохімічному аналізаторі “Cobas Mira Plus” за допомогою біохімічних наборів фірми “PLIVA-Lachema Diagnostika s. r. o.” (Чехія). Церулоплазмін визначали у лабораторії доклінічних випробувань лікарських засобів кафедри загальної та клінічної фармакології ОНМедУ за допомогою біохімічних наборів АТ «Реагент» (Україна).

Статистичну обробку отриманих даних проводили, використовуючи програму Microsoft Excel за методом обчислення середнього арифметич-

ного та його рівня значущості за критерієм вірогідності Стюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати патоморфологічного дослідження підтвердили розвиток гострого галактозамінового гепатиту у щурів. В інтактних тварин ТП мала часточкову структуру. Печінкові тріади (міжчасточкова артерія, вена та жовчна протока) розташовані на периферії часточок і оточені нижніми волокнами сполучної тканини з поодинокими лімфоцитами. Гепатоцити мають полігональну форму й оточені тонкою оксифільною плазмолемою; цитоплазма — оксифільна, дрібнозерниста. Ядра гепатоцитів розташовані у центрі клітин, мають сферичну форму, однакового розміру. Хроматин ядер нижній, базофільний, має сітчасту структуру, каріолема добре контурує. У цитоплазмі гепатоцитів дифузно розташовані ШИК-позитивні речовини у вигляді гранул малинового кольору, розмішених перинуклеарно або маргінально.

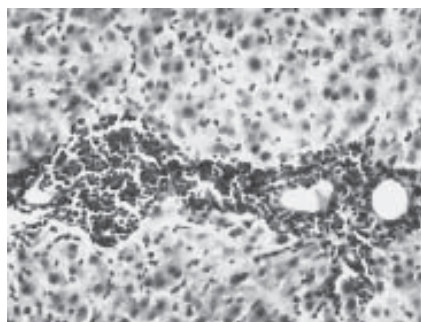
У тварин II групи на 1-шу добу гострого галактозамінового гепатиту у печінці зберігається часточкова будова. Крім того, спостерігаються повнокров'я центральних вен, розширення міжбалочних синусоїдів, набряк строми. У гепатоцитах чітко видно дистрофічні зміни у вигляді дифузної гідропічної (балонної) дистрофії й поодиноких осередків некрозу. У портальних трактах спостерігаються осередки лімфоцитарно-макрофагальної інфільтрації з розширенням портальних полів. Глибчасті ШИК-позитивні речовини у цитоплазмі гепатоцитів практично відсутні, інтенсивність забарвлення дифузно розташованих ШИК-позитивних речовин значно знижена. На 3-тю добу гепатиту у щурів цієї групи патологічні зміни зберігаються і погіршуються: цент-

ральні вени різко розширені, набряк строми стає більш вираженим, портальні поля розширені, спостерігається значна інфільтрація лімфогістотарними елементами. Часточкова будова печінки зберігається, однак простежуються ділянки з чіткою дисконкомплексцією печінкових балок і вакуольною дистрофією гепатоцитів. У периферичних відділах часточок виявляється гідропічна і балонна дистрофія гепатоцитів. Балочна будова порушується в окремих часточках з вираженим поліморфізмом клітин. Глибчасті ШИК-позитивні речовини відсутні, у більшості гепатоцитів спостерігається значне зменшення інтенсивності забарвлення дифузно розташованих ШИК-позитивних речовин. На 7-му добу гепатиту у щурів II групи патологічні зміни у ТП значно менші: повнокров'я центральних вен зменшено, набряк строми з лімфогістотарною інфільтрацією менш виражені, дисконкомплексія печінкових балок виявляється рідше, дистрофічні зміни хоча і спостерігаються, однак менш виражені. У більшості часточок відновлюється балочна будова. У центральних і периферичних відділах часточок відзначається гідропічна і місцями балонна дистрофія гепатоцитів. У цитоплазмі багатьох гепатоцитів виявляються глибчасті ШИК-позитивні речовини, підвищується інтенсивність забарвлення дифузно розташованих ШИК-позитивних речовин.

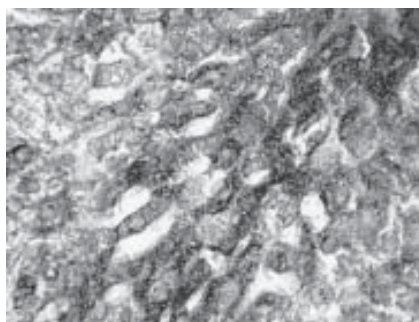
Таким чином, введення галактозаміну супроводжується дистрофічними, некротичними та дисциркуляторними змінами в печінці.

У щурів, які одержували медгерм, на 1-шу добу гепатиту спостерігалось збереження часточкової структури печінки (рис. 1). Грубих дистрофічних порушень виявлено не було. Однак у поодиноких гепатоцитах або невеликих гру-

Перша доба гепатиту

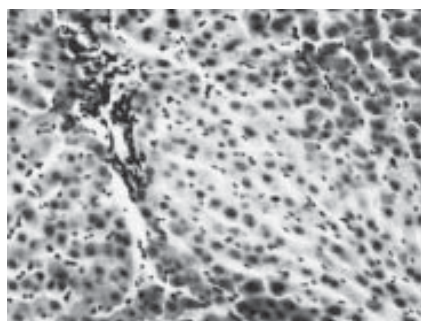


a

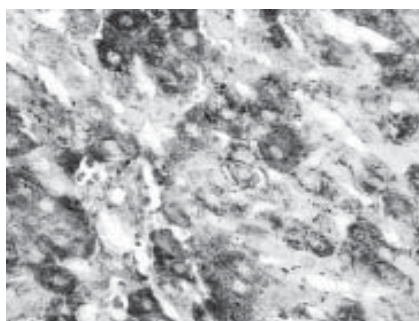


б

Третя доба гепатиту

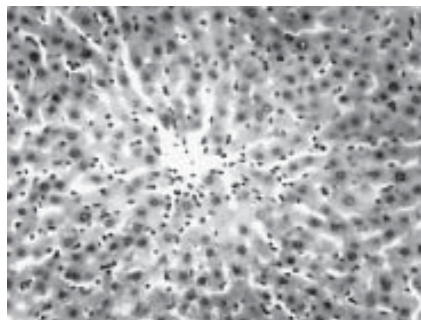


в

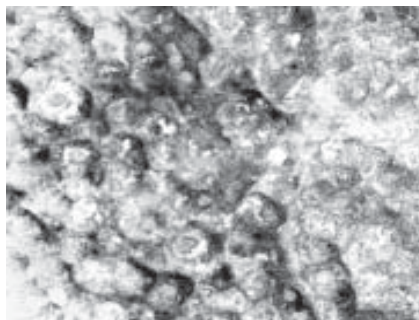


г

Сьома доба гепатиту



д



е

Рис. 1. Морфологічні зміни у тканині печінки щурів при гострому галактозаміновому гепатиті на фоні профілактично-лікувального введення медгерму дозою 0,4 мг/кг: *a, в, д* — забарвлення за гематоксилином та еозином; *б, г, е* — забарвлення за А. Л. Шабдашем, ок. $\times 10$, об. $\times 20$, 40

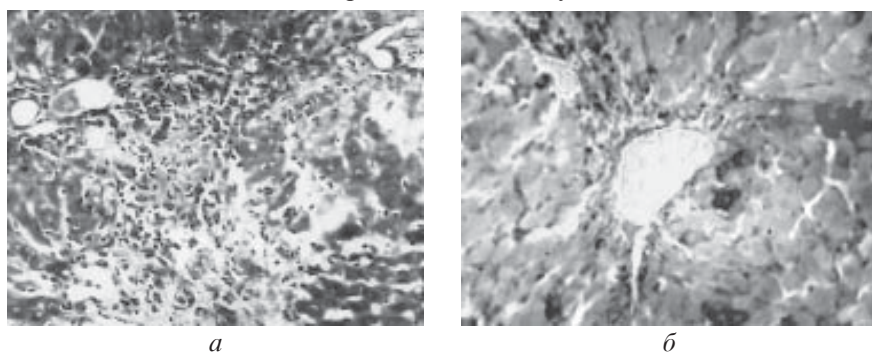
пах (осередкових) виявлено наявність гідропічної дистрофії (балонної), зон некрозу не було. Більше поширення мала білкова дистрофія гепатоцитів (див. рис. 1). Кількість глибоких ШИК-позитивних речовин значно знижена, і вони виявлялися лише в поодиноких гепатоцитах. Інтенсивність забарвлення дифузно розташованих PAS-позитивних речовин була значно знижена на всьому протязі (див. рис. 1). Уже на 3-тю добу гепатиту, на відміну від щурів II групи, у тварин III групи виявлено виражену позитивну динаміку

змін морфології ТП (див. рис. 1). Зберігалася часточкова структура ТП, зон некрозу не було, повнокров'я судин було помірно виражене, набряк стромы з вакуольною дистрофією був наявним у поодиноких гепатоцитах. Дистрофічні зміни значно зменшилися, і тільки у невеликих групах залишалася помірно виражена осередкова білкова дистрофія гепатоцитів. Глибокі ШИК-позитивні речовини розташовувалися маргінально в гепатоцитах переважно периферичних відділів часточок. Помічено осередкове, нерівномірне зни-

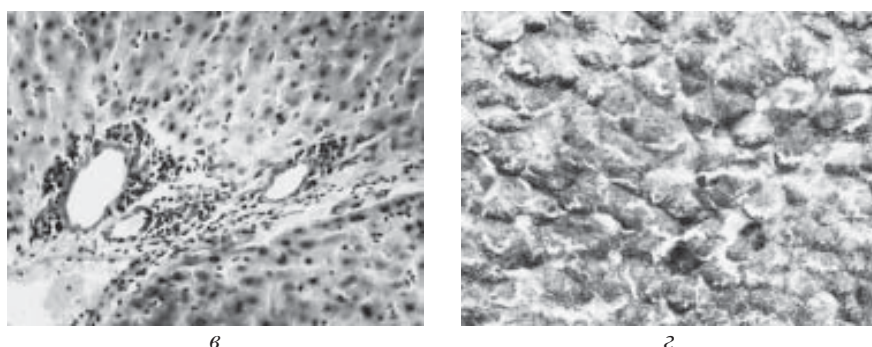
ження інтенсивності забарвлення дифузно розташованих ШИК-позитивних речовин (див. рис. 1). На 7-му добу гепатиту у щурів III групи морфологічні зміни ТП майже не відрізнялися від контрольної групи. З особливостей слід відмітити те, що спостерігалася помірно виражена осередкова білкова дистрофія поодиноких гепатоцитів, незначне повнокров'я в окремих печінкових часточках. Лімфоцитарно-макрофагальна інфільтрація портальних трактів виражена помірно. У вигляді інтенсивно забарвлених глибок ШИК-позитивні речовини виявляються майже в усіх клітинах печінки. У той же час виявлено значне нагромадження дифузно розташованих ШИК-позитивних речовин у цитоплазмі гепатоцитів (рис. 2).

У тварин, які одержували «Есенціале», патоморфологічні зміни ТП були менш вираженими, ніж у щурів II групи (див. рис. 2). На 1-шу добу гепатиту, на фоні збереженої часточкової структури ТП, спостерігаються помірно повнокров'я центральних вен і незначне розширення міжбалочних синусоїдів. Крім того, у гепатоцитах спостерігаються помірні дистрофічні порушення у вигляді незначної гідропічної дистрофії та поодиноких зон некрозу. У портальних трактах спостерігаються поодинокі осередки лімфоцитарно-макрофагальної інфільтрації. Глибокі ШИК-позитивні речовини у цитоплазмі гепатоцитів відсутні, інтенсивність забарвлення дифузно розташованих ШИК-позитивних речовин значно знижена (див. рис. 2). На 3-тю добу гепатиту у тварин, що одержували «Есенціале», на фоні збереженої часточкової структури ТП, спостерігаються помірно повнокров'я центральних вен, у поодиноких гепатоцитах незначні дистрофічні порушення у вигляді гідропічної дистрофії, зон некрозу

Перша доба гепатиту



Третя доба гепатиту



Сьома доба гепатиту

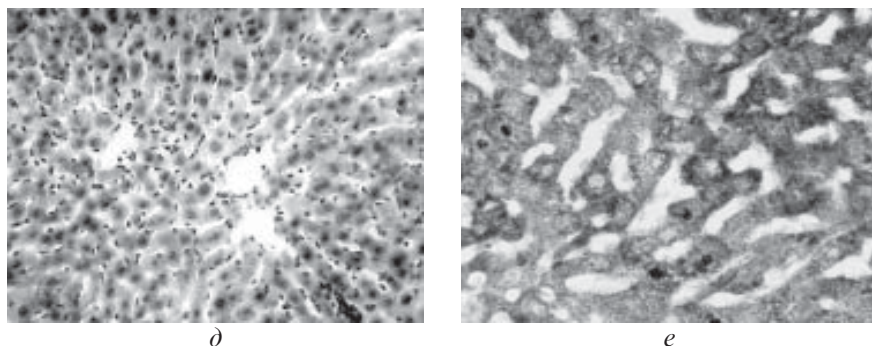


Рис. 2. Морфологічні зміни у тканині печінки щурів при гострому галактозаміновому гепатиті на фоні профілактично-лікувального введення «Есенціале» дозою 5 мг/кг: а, в, д — забарвлення за гематоксиліном та еозиним; б, г, е — забарвлення за А. Л. Шабадашем, ок. $\times 10$, об. $\times 20$, 40

немає. Осередки лімфоцитарно-макрофагальної інфільтрації поодинокі. Хоча кількість глибоких ШИК-позитивних речовин і знижена, вони виявлялися частіше, ніж на 1-шу добу гепатиту. Інтенсивність забарвлення дифузно розташованих ШИК-позитивних речовин була все ж таки значно знижена на всьому протязі (див. рис. 2). У тварин, що одержували «Есенціале», на 7-му добу гепатиту на фоні нормальної гістологічної структури ТП виявлено значні порушення у нагромадженні ШИК-позитив-

них речовин. Глибокі ШИК-позитивні речовини виявляються у цитоплазмі поодиноких гепатоцитів. Крім того, у більшості гепатоцитів спостерігається значне зменшення інтенсивності забарвлення дифузно розташованих ШИК-позитивних речовин на всьому протязі (див. рис. 2).

Результати вивчення змін вмісту купруму та церулоплазміну (ЦП) у СК й у ТП щурів свідчать, що при профілактично-лікувальному введенні медгерму динаміка змін цих показників відрізняється від таких у тварин II групи і

тварин, які одержували «Есенціале».

Отримані дані доводять, що при введенні галактозаміну спостерігаються значні зміни вмісту купруму та ЦП як у СК, так і у ТП (табл. 1–3). Якщо у тварин II групи вміст купруму у СК на 1-шу добу гепатиту вірогідно підвищувався щодо контролю на 253,60 %, то у щурів, які одержували медгерм, підвищення цього показника було менш вираженим (168,05 %) (див. табл. 2). У той же час у ТП щурів II групи вміст купруму підвищувався на 203,60 %, а у щурів III групи — тільки на 57,23 % ($p < 0,05$). У тварин, які одержували «Есенціале», вміст купруму у СК на 1-шу добу підвищувався на 40,09 %, а у ТП зменшувався на 28,1 % ($p < 0,05$) (див. табл. 2). При подальшому спостереженні відновлення вмісту купруму у СК та у ТП наставало у різні терміни. У щурів, яким вводили медгерм, вміст купруму у СК відновлювався на 7-му добу, а у ТП уже на 3-тю добу (див. табл. 2). При довільному перебігу гепатиту відновлення вмісту купруму як у СК, так і у ТП не настало і на 7-му добу (див. табл. 2). У тварин, які отримували референс-препарат, вміст купруму в СК на 3-тю добу продовжував зростати (на 84,95 %), і навіть на 7-му добу вміст цього показника у СК залишався вірогідно підвищеним на 74,16 %. У ТП на 3-тю добу у щурів цієї

Таблиця 1
Вміст купруму і церулоплазміну у сироватці крові та тканині печінки щурів контрольної групи, $M \pm m$

Показник	Значення
Вміст купруму СК, мкмоль/л ТП, мкмоль/г _{тк}	105,7 \pm 7,6 61,3 \pm 5,8
Вміст церулоплазміну СК, мг/л ТП, мг/г _{тк}	1135,8 \pm 116,1 0,24 \pm 0,03

Таблиця 2

**Вміст купруму у сироватці крові
та тканині печінки щурів різних дослідних груп, М±m**

Група тварин	СК, мкмоль/л			ТП, мкмоль/г _{тк}		
	1-ша доба	3-тя доба	5-та доба	1-ша доба	3-тя доба	5-та доба
II	373,6± ±12,3*	317,5± ±30,9*	216,3± ±15,9*	186,1± ±6,1*	165,7± ±11,1*	107,8± ±7,9*
III	283,2± ±19,4*	162,6± ±22,4*	113,0± ±4,9	96,4± ±4,8*	61,1± ±3,1	66,8± ±2,8
IV	148,0± ±7,6*	195,4± ±8,4*	184,0± ±6,3*	44,1± ±5,8*	51,3± ±6,3	47,8± ±6,8

Примітка. У табл. 2, 3: * — відмінності показників вірогідні щодо контрольної групи (p<0,05).

Таблиця 3

**Вміст церулоплазміну у сироватці крові
та тканині печінки щурів різних дослідних груп, М±m**

Група тварин	СК, мг/л			ТП, мг/г _{тк}		
	1-ша доба	3-тя доба	5-та доба	1-ша доба	3-тя доба	5-та доба
II	3049,2± ±241,6*	2585,9± ±291,4*	1629,1± ±137,5*	0,62± ±0,05*	0,51± ±0,06*	0,38± ±0,03*
III	1171,0± ±83,2	1520,8± ±162,6*	1044,5± ±18,9	0,23± ±0,01	0,31± ±0,01*	0,32± ±0,02*
IV	721,9± ±109,0*	577,5± ±82,6*	1203,1± ±161,2*	0,41± ±0,05*	0,46± ±0,06*	0,13± ±0,02*

групи відмічено підвищення вмісту купруму щодо 1-ї доби, однак і на 7-му добу його вміст був вірогідно меншим щодо контролю (на 22,01 %) (див. табл. 2).

Вміст ЦП у СК і ТП на фоні токсичного галактозамінового гепатиту також зазнав значних змін (див. табл. 3). У тварин II групи на 1-шу добу відмічено вірогідний ріст вмісту ЦП у СК і ТП щодо контролю (на 168,47 і 156,40 % — відповідно) (див. табл. 1). Починаючи з 3-ї доби у тварин цієї групи відмічено позитивну динаміку вмісту ЦП як у СК, так і у ТП. Однак і на 7-му добу спостерігалось значне, статистично вірогідне підвищення рівня ЦП у СК і ТП (на 43,44 і 47,46 % відповідно) (див. табл. 3).

У тварин, які одержували медгерм, вміст ЦП у СК і ТП мав деякі особливості. Так, на 1-шу добу рівень вмісту ЦП у СК незначно підвищувався, а у ТП дещо зменшувався (див. табл. 3). На 3-тю добу рівень

ЦП у СК і ТП підвищувався відповідно на 37,01 і 21,22 %. На 7-му добу у тварин цієї групи рівень ЦП у СК і ТП був у межах референтних значень (див. табл. 3).

У щурів, які одержували «Есенціале», вміст ЦП у СК на 1-шу добу значно зменшувався (на 36,44 %), а у ТП помітно підвищувався (на 70,07 %). На 3-тю добу у тварин цієї групи рівень ЦП у СК продовжував зменшуватися, а у ТП підвищуватися. На 7-му добу у СК рівень ЦП був у межах референтних значень, а у ТП відмічено значне зменшення його вмісту на 47,32 %.

Висновки

1. Профілактично-курсове застосування медгерму на фоні гострого галактозамінового гепатиту супроводжується значним зменшенням патоморфологічних і патогістохімічних змін у ТП. На це вказують менш виражені некротичні, дистрофічні та дисциркуляторні зміни в ТП у щурів, які одержували медгерм, ніж у тварин II групи, а також у щурів, які одержували референс-препарат.

2. На фоні профілактично-курсowego застосування медгерму виявлено менш значні зміни вмісту купруму і ЦП у СК і ТП, ніж у тварин при довільному перебігу гепатиту й у тварин, які одержували «Есенціале».

3. Терміни відновлення гістологічної структури печінки, вмісту купруму і ЦП при застосуванні медгерму були меншими, ніж при довільному перебігу гострого токсичного гепатиту і при застосуванні референс-препарату.

5. Підвищення рівня толерантності щурів до гепатотоксину та сприятливіший перебіг гострого галактозамінового гепатиту на фоні профілактично-курсowego введення медгерму середньотерапевтичною дозою є ознаками його гепатопротекторних властивостей.

ЛІТЕРАТУРА

1. Радченко В. Г. Основы клинической гепатологии: Заболевания печени и билиарной системы / В. Г. Радченко, А. В. Шаповалов, Е. Н. Зиновьева. — СПб.: Диалект, 2005. — 862 с.
2. Подымова С. Д. Болезни печени: рук. для врачей / С. Д. Подымова. — М.: Медицина, 1998. — 704 с.
3. Long R. Specialist Training in Gastroenterology and Liver Disease / R. Long // Elsevier Science. — 2005. — 304 p.
4. Буеверов А. О. Место гепатопротекторов в лечении заболеваний печени / А. О. Буеверов // Болезни органов пищеварения. — 2001. — № 1. — С. 16–18.
5. Архипова О. Г. Перспективы применения комплексов в медицине / О. Г. Архипова, Э. А. Юрьева, Н. М. Дятлова // Журнал Всесоюзного химического института им. Д. И. Менделеева. — 1984. — Т. 29, № 3. — С. 316–320.
6. Годован В. В. Вплив нових БАР — похідних дифосфонату германію — на серцевий ритм та артеріальний тиск in vivo / В. В. Годован // Буковинський медичний вісник. — 2005. — № 4. — С. 89–92.
7. Скринінг та порівняльна оцінка ефективності засобів детоксикації серед координаційних сполук германію з біолігандами при синдромі трива-

лого розчавлювання / В. Д. Лук'янчук, І. Й. Сейфулліна, Н. В. Рисухіна [та ін.] // Одеський медичний журнал. – 2007. – № 1. – С. 15–19.

8. Волошенков Д. Б. Нейротропні ефекти координаційних сполук на основі оксіетилідендифосфонату германію з ніотиною кислотою, ніотинамідом і магнієм (МІГУ-4, 5, 6) : дис. ... канд. мед. наук : 14.03.05 / Д. Б. Волошенков, 2008. – 157 с.

9. Годован В. В. Фармакологічні властивості нових похідних германієвих солей дифосфонових кислот з біолігандами : дис. ... д-ра мед. наук :

14.03.05 / Годован Владлена Володимирівна. – О., 2008. – 452 с.

10. Мазепа А. І. Роль міді та цинку в розвитку патології сполучної тканини / А. І. Мазепа, І. В. Мазепа // Медична хімія. – 2002. – Т. 4, № 2. – С. 71–76.

11. Дзюба А. Н. Лечение рассеянного склероза и динамика антиоксидантного статуса / А. Н. Дзюба, Ю. Н. Сорокин // Український медичний часопис. – 2008. – № 1. – С. 79–82.

12. Ващенко В. И. Церулоплазмин – от метаболита до лекарственного средства / В. И. Ващенко, Т. Н. Ващен-

ко // Психофармакология и биологическая наркология. – 2006. – Т. 6, вып. 3. – С. 1254–1269.

13. Пучкова Л. В. Механизм, обеспечивающий гомеостаз меди у эукариот, и его связь с транспортом железа / Л. В. Пучкова, Н. А. Платонова // Успехи современной биологии. – 2003. – Т. 123, № 1. – С. 41–58.

14. Луппа Х. Основы гистохимии / Х. Луппа. – М. : Мир, 1980. – 343 с.

15. Лабораторные методы исследования в клинике : справочник / под ред. В. В. Меньшикова. – М., 1987. – 363 с.

УДК 615:547.419

О. Л. Тимчишин, В. Й. Кресюн, В. В. Годован, А. І. Даниленко

ГЕПАТОПРОТЕКТОРНІ ВЛАСТИВОСТІ НОВОЇ КОМПЛЕКСНОЇ СПОЛУКИ ГЕРМАНІЮ З КУПРУМОМ (МЕДГЕРМУ) ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ТОКСИЧНОМУ ГЕПАТИТІ

На моделі експериментального токсичного гепатиту встановлено, що профілактично-курсове застосування медгерму підвищує толерантність щурів до гепатотоксину та забезпечує більш сприятливий перебіг патологічного процесу, ніж референс-препарат.

Ключові слова: гепатопротектор, медгерм, токсичний гепатит.

UDC 615:547.419.

O. L. Tymchyshyn, V. Y. Kresyun, V. V. Godovan, A. I. Danilenko

HEPATOPROTECTIVE PROPERTIES OF NEW COMPLEX COMPOUND OF GERMANIUM WITH A COPPER (MEDGERM) AT EXPERIMENTAL TOXIC HEPATITIS

It is established on the model of experimental toxic hepatitis that preventive course application of medgerm increases tolerance of rats to hepatotoxin and provides more favorable course of pathological process than reference-preparation.

Key words: hepatoprotector, medgerm, toxic hepatitis.

УДК 618.145:616.24-002.5]-07

Р. В. Клічук,

С. П. Польова, д-р мед. наук, проф.

КЛІНІЧНО-МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ У ЖІНОК, ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ

Чернівецький обласний клінічний онкологічний диспансер

Вступ

Несприятлива епідемічна ситуація щодо туберкульозу та погіршення якості його діагностики серед жінок призвели до репродуктивної дисфункції у пацієнток фертильного віку [2; 6].

Зі зростанням захворюваності на туберкульоз виникла необхідність визначити вплив туберкульозного ураження на стан органів репродукції, імунологічної, гормональної й ендокринної систем жінок [1; 3].

У літературі трапляються поодинокі та неоднозначні дані

щодо клінічних порушень репродуктивної функції у пацієнток, хворих на туберкульоз, впливу туберкульозної інтоксикації, розповсюдження та форми специфічного процесу. Недостатньо вивчені функціональні зміни та морфологічні прояви стану жіночих статевих органів за умов туберкульозу легень [4; 5]. Оскільки механізми впливу туберкульозу на дитородну функцію жінок дуже складні, а проблеми трансформації *M. tuberculosis* в інфекційний процес дискусійні, відсутній обґрунтований підхід до вирішення питань діа-

гностики та лікування поєднаних форм туберкульозу, то все це вимагає поглибленого вивчення питань репродуктології у жінок, хворих на туберкульоз легень [2; 3; 5].

Мета дослідження — визначення стану репродуктивної функції у жінок, хворих на туберкульоз.

Матеріали та методи дослідження

Проведено клінічно-лабораторне обстеження 45 пацієнток репродуктивного віку, хворих на вперше виявлений туберкульоз легень (основна група),

репродуктивну функцію яких вивчали загальноприйнятими методами діагностики гінекологічної патології: анамнезу, клінічно-лабораторних методів, гормонального й інструментального обстеження. Біопсійний матеріал підлягав гістологічному та гістохімічному дослідженню. Контрольну групу утворили 25 пацієток репродуктивного віку, яким проводили онкопрофілактичний огляд.

Визначення гормонів проводили методом твердофазового імуноферментного аналізу. Рівень фолікулостимулювального (ФСГ), лютеїнізуючого гормонів (ЛГ), естрадіолу (Е), прогестерону (Пг) визначали шляхом використання набору реагентів DSL-10-3700 (виробник BSM Diagnostics, USA).

Для об'єктивізації та з метою підвищення відтворюваності результатів кількісних досліджень проводили комп'ютерну морфометрію об'єктів у гістологічних, гістохімічних та імуногістохімічних препаратах. Для цього за допомогою цифрової фотокамери "Olympus" (модель C740UZ) та мікроскопа «ЛЮМАМ-Р8» отримували цифрові копії оптичного зображення ділянок мікроскопічних препаратів зі створенням банку цифрових мікрофотографій, а в подальшому їх аналізували у середовищі ліцензійної копії комп'ютерної програми «ВидеоТест – Розмер 5.0» (ООО «Видеотест», Росія).

Для статистичної обробки цифрового матеріалу використана спеціалізована комп'ютерна програма "PAST" (вільна безкоштовна ліцензія).

Результати дослідження та їх обговорення

У результаті обстеження жінок виявлено, що нормальний менструальний цикл відмічали у 19 (42,2 %) осіб основної групи, альгодисменорею — у 11 (24,4 %), гіпоменорею та вторинну аменорею — у 5 (11 %) і 2 (4,4 %) пацієток відповід-

но. У кожній четвертій пацієтці, хворої на туберкульоз легень, спостерігали менорагію з попередньою затримкою менструацій. У контрольній групі пацієток у 7 (28 %) спостерігали ановуляторний менструальний цикл.

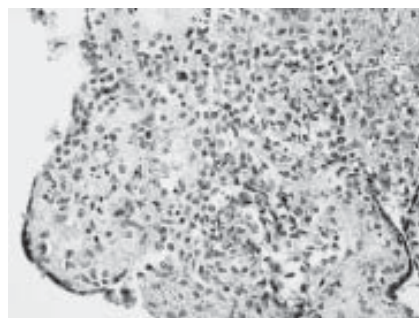
Дослідження показали, що у 13 (28 %) жінок виявлялися функціональні порушення ендометрія, нормальна передменструальна трансформація ендометрія зареєстрована лише в 5 (11 %) пацієток. Залозиста та залозисто-кістозна гіперплазія ендометрія виявлена в 11 (24,4 %) осіб і у 4 (8 %) — атрофічні зміни ендометрія.

Функціональні порушення проявлялися дисменореєю у 13 жінок (у 6 — гіперполіменореєю), альгодисменореєю — у 12, опсоменореєю — у 5 й аменореєю — у 3. Загалом порушення менструального циклу спостерігали у 29 жінок, які переважно зумовлені недостатністю секреторної фази й ановуляцією на фоні гіпоестрогенії. У результаті досліджень дійшли висновку, що туберкульозний процес у легенях і туберкульозна інтоксикація негативно впливають на стан гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи. При цьому у 29 (64,4 %) жінок, хворих на інфільтративний туберкульоз легень, спостерігали зростання ФСГ — $(13,0 \pm 1,21)$ МО/мл, порівняно з контролем — $(9,80 \pm 1,12)$ МО/мл; ЛГ — $(12,6 \pm$

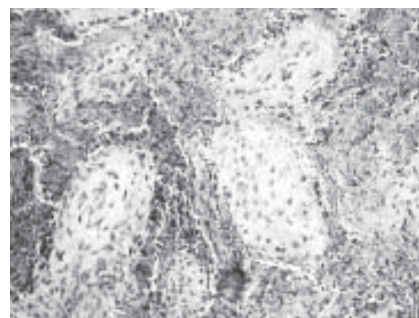
$\pm 1,1)$ МО/мл порівняно з контролем — $(8,6 \pm 1,3)$ МО/мл; Е — $(98,0 \pm 6,2)$ Пг/мл порівняно з контролем — $(76,8 \pm 4,8)$ Пг/мл; Пг — $(24,0 \pm 3,4)$ нмоль/л порівняно з контролем — $(16,5 \pm 2,7)$ нмоль/л.

Гістологічне дослідження ендометрія показало, що з 17 пацієток морфологічні зміни представлені гіперплазією у 7 (24 %), мікрополіпозом і поліпозом ендометрія відповідно у 11 та 11 %.

У кожній четвертій жінки спостерігали залозисту та залозисто-кістозну гіперплазію. Залози ендометрія мали слабо звивистий характер, відмічали нерівномірну секрецію, ядра клітин розташовувалися в базальних відділах, зрідка виявляли мітози. Суттєві морфологічні зміни траплялися в пацієток, хворих на туберкульоз легень із туберкульозним ураженням геніталій. У такому разі виявляли морфологічні зміни залоз ендометрія: звивисті, що секретують, і слабо звивисті, вкорочені, подекуди вогнищево-кістозна гіперплазія, а також скупчення епітеліоїдних клітин і гігантські багатоядерні клітини Лангханса (рис. 1, а, б). У більш глибоких шарах ендометрія траплялися осередки некрозу, з відкладанням солей кальцію. Світлі ділянки некрозу, з переважанням процесів каріолізу, поєднувалися з темними осередками, де домінували оз-



а



б

Рис. 1. Хвора Т., 27 років. Поліп ендометрія: а — скупчення епітеліоїдних клітин і лімфоцитів; об. $\times 20$, ок. $\times 10$; б — вогнища епітеліоїдних клітин серед некротичних мас у ендометрії; забарвлення гематоксиліном і еозином; об. $\times 10$; ок. $\times 10$

наки каріорексису, серед яких визначали окремі напівзруйновані залози ендометрія.

Таким чином, морфологічне дослідження показало, що ступінь функціональних і структурних змін ендометрія корелює з наявністю туберкульозного процесу у жінок.

Висновки

1. Репродуктивний прогноз у жінок, хворих на туберкульоз легень, залежить від наявності специфічного процесу.

2. Морфологічні дослідження ендометрія у жінок, хворих на туберкульоз легень, показали, що порушення його стану носять функціональний характер.

Перспективи подальших досліджень. В умовах підви-

щеної захворюваності на туберкульоз серед жінок репродуктивного віку проблема порушення репродуктивної функції потребує поглибленого вивчення із застосуванням новітніх методів діагностики.

ЛІТЕРАТУРА

1. Глазкова И. В. Факторы риска развития туберкулеза у женщин репродуктивного возраста / И. В. Глазкова, Е. Н. Волкова, Л. Ф. Молчанова // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 4. – С. 14–17.

2. Запорожан В. М. Репродуктивне здоров'я жінок в умовах епідемії туберкульозу / В. М. Запорожан, С. П. Польова, Ю. І. Бажора // Журнал Академії медичних наук України. – 2007. – Т. 13, № 4. – С. 734–742.

3. Жученко О. Г. Репродуктивное здоровье женщин с легочным и уро-

генитальным туберкулезом / О. Г. Жученко, В. В. Радзинский // Проблемы туберкулеза и заболевания легких. – 2004. – № 7. – С. 58–62.

4. Олейник А. Н. Активный туберкулез женских половых органов с вовлечением в процесс брюшины / А. Н. Олейник, В. С. Барин // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2003. – № 10. – С. 42–43.

5. Кочорова М. Н. Клиническая картина генитального туберкулеза при различных формах возбудителя / М. Н. Кочорова, А. В. Семеновский, А. Н. Олейник // Проблемы туберкулеза. – 2002. – № 6. – С. 42–45.

6. Скопин М. С. Распространенность туберкулеза органов брюшной полости и особенности его выявления / М. С. Скопин, Ф. А. Батыров, З. Х. Корнилова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2007. – № 1. – С. 22–26.

УДК 618.145:616.24-002.5]-07

Р. В. Клічук, С. П. Польова

КЛІНІЧНО-МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ У ЖІНОК, ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ

У статті наведені дані обстеження 45 пацієток репродуктивного віку, хворих на вперше виявлений туберкульоз легень. Проведено аналіз морфологічних змін ендометрія залежно від активності специфічного ураження. Виявлено зв'язок між туберкульозним ураженням легень і функціонально-морфологічними змінами ендометрія.

Ключові слова: туберкульоз, репродуктивна функція, ендометрій.

UDC 618.145:616.24-002.5]-07

R. V. Klichuk, S. P. Polyova

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CHANGES OF REPRODUCTIVE SYSTEM IN WOMEN SUFFERING FROM TUBERCULOSIS

The article gives the data of examination of 45 women of reproductive age suffering from first time diagnosed pulmonary tuberculosis. The analysis of morphological changes of the endometrium in dependence on the activity of specific process was performed. The connection between the tubercular damage of lungs and functionally-morphological changes of the endometrium was established.

Key words: tuberculosis, reproductive function, endometrium.

УДК 618.36-008.64-073.584:615.849.19

В. Г. Маричереда, канд. мед. наук, доц.,

Д. Ю. Андронов, канд. мед. наук,

Е. В. Бондарь, канд. мед. наук, доц.

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ СУБФРАКЦИОННОГО СОСТАВА ВАГИНАЛЬНЫХ СМЫВОВ У БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ

Одесский национальный медицинский университет

Ключевым моментом патогенеза преэклампсии, регистрируемой у 10–15 % беременных, считают окислительный стресс. Несмотря на продолжительность существования этой научной гипотезы, механизмы реализации данного патологического состояния не

установлены. Общеизвестным является тот факт, что у женщин с преэклампсией наблюдаются экстенсивные изменения в спиральных артериях [1], приводящие к развитию локальной гипоксии, нарушению плацентарной перфузии и, соответственно, к хронической

гипоксии фетоплацентарного комплекса в целом [2].

Большинство проведенных исследований базировались на данных, полученных из образцов плацент после родов, состояние которых не может отражать в полной мере процессы, происходившие несколько

недель или месяцев ранее. В связи с этим сложно разделить первичные и вторичные процессы, а также выделить наиболее ранние стадии заболевания. Степень патологических изменений таких осложнений беременности, как преэклампсия или задержка внутриутробного развития, зависит, вероятно, как от степени оксигенации, так и от индивидуальной способности тканей репродуктивных органов реагировать на фактические концентрации кислорода [3].

Учитывая, что прямых методов исследования, позволяющих непосредственно во время беременности оценить наличие окислительного стресса или степень оксигенации, не существует, нами, базируясь на данных ранее проведенных исследований, было высказано предположение о возможном опосредованном влиянии процессов, происходящих в фетоплацентарном комплексе, на изменение метаболизма в клетках слизистой оболочки влагалища [4]. Подобные изменения могут быть определены методом анализа субфракционного состава жидких сред организма в широком диапазоне молекулярных гидродинамических радиусов (от 1 до 10 000 нм), что дает возможность фиксировать многопараметровые соотношения метаболизма низкомолекулярных протеинов, высокомолекулярных гликолипопротеидов, иммунных комплексов методом лазерно-корреляционной спектроскопии (ЛКС).

Цель этого исследования — провести количественную оценку показателей ЛКС-характеристик состава влагалищных смывов, а также установить критерии, которые позволят определить прогностический для преэклампсии характер межсистемных нарушений в ранних сроках беременности у женщин с реализованной преэклампсией во второй половине беременности.

Материалы и методы исследования

В группу проспективного исследования вошли 60 беременных женщин, которые наблюдались на протяжении всей беременности (с 9-й до 38-й недели). Критериями отбора в основную группу (30 женщин) были: первая беременность, наличие факторов риска развития преэклампсии, возрастная группа 20–30 лет. Критериями исключения явились тяжелая экстрагенитальная патология, многоплодная беременность, резус-отрицательный статус матери. Контрольную группу составили 30 женщин с физиологически протекающей беременностью аналогичной возрастной группы. Кроме клинических показателей, оценивали функцию плаценты и состояние плода по данным ультразвукового исследования (эмбрио-, фетометрия, плацентометрия, доплерометрическое исследование кровотока в комплексе мать-плацента-плод, плацентарный коэффициент (ПК):

$$ПК = 1 / (СДОма + СДОап),$$

где ПК — плацентарный коэффициент; СДОма, СДОап — систолодиастолические отношения в маточной артерии и артерии пуповины [5], определение плацентарных гормонов методом иммуноферментного анализа. ЛКС-метрию влагалищных смывов и сывотки крови выполняли по

стандартной методике с помощью лазерного корреляционного спектрометра ЛКС-03 («Интокс», Россия) мощностью лазера 8 мВт, длиной волны 0,633 мкм [4]. Регистрацию корреляционных функций осуществляли в интервале 6,37 мс при одномоментном шаге 31,8 мс. Результаты ЛКС-метрии оценивали с помощью компьютерных программ «Семиотический классификатор» (Санкт-Петербург, Институт ядерной физики РАН). Статистический анализ проводили с помощью программы Statistica 7.

Результаты исследования и их обсуждение

По данным проведенных исследований, средний возраст женщин, вошедших в основную группу, составил $(24,70 \pm 2,38)$ лет, контрольную — $(23,50 \pm 2,27)$ лет, что свидетельствует об отсутствии различий и сопоставимости групп по возрасту (табл. 1). Распределение степени тяжести преэклампсии, развившейся в основной группе во второй половине беременности, выглядело следующим образом: легкая степень — 70 % (n=21), средняя — 26,6 % (n=8), тяжелая — 3,33 % (n=1). В основной группе были достоверно подтверждены морфометрические признаки плацентарной дисфункции, такие как уменьшение массы плаценты и плацентарно-плодового коэффициента

Таблица 1
Клиническая характеристика обследованных групп, $M \pm \delta$, n=30

Показатель	Группа	
	Основная	Контрольная
Возраст, лет	24,70±2,38	23,50±2,27
Индекс массы тела, кг/см ²	24,70±2,38	23,40±3,31
Масса плода при рождении, г	3248,0±286,4	3575,0±292,8
Масса плаценты, г	575,0±64,3*	653,0±62,4
Плацентарный коэффициент		
II триместр	0,130±0,011*	0,170±0,015
III триместр	0,14±0,01*	0,18±0,01

Примечание. В табл. 1, 2: * — P<0,05.

Таблица 2

Уровень плацентарных гормонов в обследованных группах
(I и II триместры), $M \pm \delta$, $n=30$

Показатель	Группа	
	Основная	Контрольная
ХГЧ (β -субъединица), нмоль/л, МоМ		
I триместр	1,650 \pm 0,157	1,780 \pm 0,165
II триместр	1,88 \pm 0,19	1,65 \pm 0,17
ПАПП-А, нмоль/л, МоМ	1,270 \pm 0,113	1,350 \pm 0,128
Альфа-фетопротеин, нмоль/л, МоМ	1,380 \pm 0,267*	1,540 \pm 0,351
Неконъюгированный эстриол (Е3), нмоль/л, МоМ	1,12 \pm 0,13*	1,23 \pm 0,11

Примечание. МоМ — “multiple of median”.

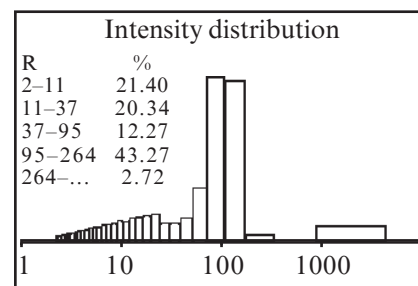
до 0,13–0,1 во II и III триместрах (см. табл. 1). Согласно данным о содержании плацентарных гормонов, в I и во II триместрах отмечается достоверное снижение уровня альфа-фетопротеина и неконъюгированного эстриола (Е3), что также, как и ультразвуковые морфометрические показатели плаценты, свидетельствует о ее дисфункции во II триместре (табл. 2).

Анализ ЛКС-гистограмм вагинальных смывов женщин с физиологической беременностью отражает их существенную зависимость от гестационного срока и осложнений беременности (рис. 1, табл. 3).

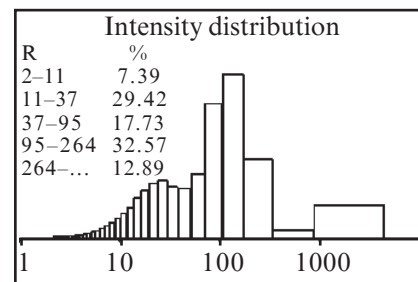
Так, в I триместре усредненная гистограмма представляет собой бимодальную функцию с пиками в области мелкодисперсных частиц — 2–11 и 12–37 нм (21,40 и 20,34 % соответственно) и высокомолекулярной фракции — 96–264 нм (22,13 %). Соответствующие показатели низкомолекуляр-

ных фракций могут свидетельствовать о содержании в вагинальных смывах высоких концентраций альбуминов и глобулинов, в частности, IgM. Высокомолекулярная фракция представлена гликопротеидами и липопротеидами высокой плотности [3]. Характерная картина отражает состояние подготовки эпителиальных тканей к последующим анаболическим процессам, связанным с беременностью. Присутствующие частицы сверхвысокомолекулярной фракции (более 265 нм) свидетельствуют о возможных аутоиммунных сдвигах (циркулирующих иммунных комплексах), однако их вклад в светорассеяние незначителен (2,72 %) [3].

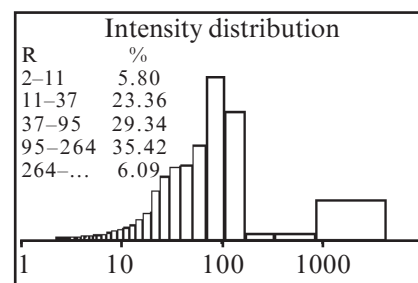
Во II триместре гистограмма здоровых беременных сохраняет бимодальную структуру (см. рис. 1, б), однако происходит заметное уменьшение вклада в светорассеяние частиц диаметром от 2 до 11 нм — на 65,47 % по сравне-



а



б



в

Рис. 1. Усредненные гистограммы ЛК-спектров вагинальных смывов женщин с физиологической беременностью. На рис. 1, 2: а — I триместр; б — II триместр; в — III триместр

нию с I триместром, что свидетельствует об активации анаболических процессов. Процентный вклад частиц в диапазоне размеров 12–37 нм возрастает на 44,64 %, также увеличивается содержание сверхмолекулярных частиц — до

Таблица 3

Сравнительный анализ дисперсии вкладов в светорассеяние
частицами отдельных субфракций ЛК-спектров вагинальных смывов
при физиологической беременности и у беременных с преэклампсией, %, $M \pm m$, $n=30$

Диапазоны размеров, нм	Физиологическая беременность			Преэклампсия		
	I триместр	II триместр	III триместр	I триместр	II триместр	III триместр
2–11	21,40 \pm 1,91	7,39 \pm 1,21	5,80 \pm 1,11	6,17 \pm 0,27	6,71 \pm 0,63	9,46 \pm 0,77
12–37	20,34 \pm 2,33	29,42 \pm 2,11	23,36 \pm 2,17	6,08 \pm 0,31	13,67 \pm 1,37	21,17 \pm 1,76
38–95	12,27 \pm 0,91	17,73 \pm 2,14	29,34 \pm 2,31	27,19 \pm 1,93	36,00 \pm 2,19	31,57 \pm 1,87
96–264	43,27 \pm 2,44	32,57 \pm 1,75	35,42 \pm 2,34	44,35 \pm 2,36	32,09 \pm 1,97	26,80 \pm 1,47
>265	2,72 \pm 0,21	12,89 \pm 1,85	6,09 \pm 0,91	16,20 \pm 1,29	11,52 \pm 1,13	11,00 \pm 0,69

12,89 %. Характерные изменения могут свидетельствовать об активации местного иммунитета [6].

В III триместре основная тенденция сохраняется — снижается вклад сверхнизкомолекулярных частиц и увеличивается вклад среднемoleкулярной фракции (38–95 нм) — до 5,80 и 6,09 % соответственно. При этом, по сравнению со II триместром, умеренно снижается активность местного иммунитета, о чем свидетельствует уменьшение вкладов низкомолекулярной и сверхвысокомолекулярной фракций — до 23,36 и 6,09 % соответственно.

С позиций семиотического классификатора (табл. 4), определяющего качественную характеристику метаболических процессов в организме здоровых беременных на местном

уровне [4], в I триместре высокая доля катаболических сдвигов (40,00 %), встречаемость которых во II и III триместрах снижается (до 30,00 %). При этом во II триместре чаще диагностируются сдвиги, характеризующие аллергизацию, интоксикацию и аутоиммунизацию (до 13,33 %). К III триместру встречаемость этих метаболических сдвигов снижается (до 10,00 %).

В вагинальных смывах беременных основной группы (рис. 2, см. табл. 3) установлены следующие изменения ЛКС-гистограмм: в I триместре усредненная гистограмма имеет бимодальную структуру в основном за счет средне- и высокомолекулярных фракций (27,19 и 44,35 % соответственно). Данный диапазон спектра соответствует низко-

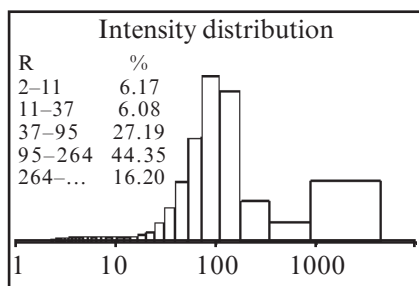
молекулярным мономерным белкам, IgG, осуществляющим иммуносупрессивное действие, а также низкомолекулярным липопротеиновым и иммунным комплексам. Обращает на себя внимание сниженный, по сравнению с контрольной группой, вклад низкомолекулярной фракции (6,08 %), соответствующий IgM, на фоне резкого увеличения (почти в 6 раз — до 16,20 %) светорассеивающей активности сверхвысокомолекулярных частиц, представленных в основном высокомолекулярными иммунными комплексами. Таким образом, можно констатировать перестройку местного иммунитета в сторону аутоиммунизации.

Во II триместре процентный вклад частиц высоко- и сверхвысокомолекулярных фракций снижается — до 32,02

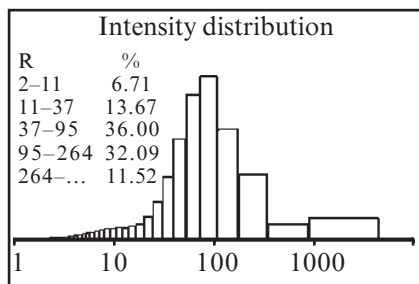
Таблица 4

Характер распределения направленности семиотических сдвигов в группе женщин в динамике физиологически протекающей беременности и у беременных с преэклампсией (по данным ЛКС вагинальных смывов), % (n)

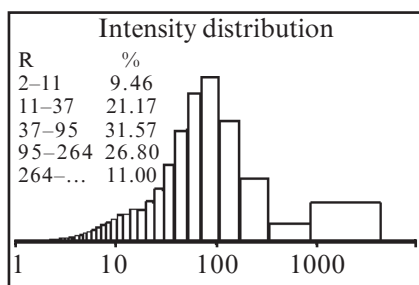
Направление и степень выраженности сдвигов	Физиологически протекающая беременность			Преэклампсия		
	I триместр	II триместр	III триместр	I триместр	II триместр	III триместр
0 — Норма	36,66 (11)	30,00(9)	40,00 (12)	30,00 (9)	13,33 (4)	20,00 (6)
1 — Аллергизация						
Начальная	—	6,66 (2)	3,33 (1)	6,66 (2)	—	—
Умеренная	6,66 (2)	6,66 (2)	6,66 (2)	3,33 (1)	13,33 (4)	6,66 (2)
Выраженная	—	—	—	—	6,66 (2)	—
Всего	6,66 (2)	13,33 (4)	10,00 (3)	10,00 (3)	20,00 (6)	6,66 (2)
2 — Интоксикация						
Начальная	—	—	3,33 (1)	—	—	—
Умеренная	6,66 (2)	6,66 (2)	6,66 (2)	6,66 (2)	13,33 (4)	13,33 (4)
Выраженная	—	6,66 (2)	—	6,66 (2)	6,66 (2)	6,66 (2)
Всего	6,66 (2)	13,33 (4)	10,00 (3)	13,33 (4)	20,00 (6)	20,00 (6)
3 — Катаболизм						
Начальная	10,00 (3)	10,00 (3)	20,00 (6)	10,00 (3)	6,66 (2)	6,66 (2)
Умеренная	30,00 (9)	20,00 (6)	10,00 (3)	6,66 (2)	6,66 (2)	6,66 (2)
Выраженная	—	—	—	—	—	—
Всего	10,00 (12)	30,00 (9)	30,00 (9)	16,66 (5)	13,33 (4)	13,33 (4)
4 — Аутоиммунитет						
Начальная	3,33 (1)	—	6,66 (2)	6,66 (2)	6,66 (2)	6,66 (2)
Умеренная	6,66 (2)	13,33 (4)	3,33 (1)	6,66 (2)	13,33 (4)	13,33 (4)
Выраженная	—	—	—	10,00 (3)	—	—
Всего	10,00 (3)	13,33 (4)	10,00 (3)	23,33 (7)	20,00 (6)	20,00 (6)
5 — Дистрофия						
Начальная	—	—	—	6,66 (2)	6,66 (2)	3,33 (1)
Умеренная	—	—	—	—	6,66 (2)	10,00 (3)
Выраженная	—	—	—	—	—	6,66 (2)
Всего	—	—	—	6,66 (2)	13,33 (4)	20,00 (6)



а



б



в

Рис. 2. Усредненные гистограммы ЛК-спектров вагинальных смывов беременных женщин основной группы

и 11,52 % соответственно, а среднемoleкулярной фракции — увеличивается до 36,00 %, что свидетельствует о катаболической направленности местных процессов. Вклад низкомолекулярной фракции увеличивается до 13,67 %, но не достигает уровня здоровых беременных в соответствующем триместре (29,69 %). В III триместре вклад низкомолекулярной фракции заметно увеличивается (21,17 %), но по-прежнему ниже соответствующего у здоровых беременных (23,36 %). Снижение вклада высоко- и среднемoleкулярной фракций (31,57 и 26,80 % соответственно), на фоне повышения вклада сверхнизкомолекулярной фракции (9,46 %), — свидетельствует о присоединении дистрофических сдвигов.

В III триместре на фоне снижения встречаемости аллергоподобных и интоксикационных сдвигов.

Согласно семиотическому классификатору (см. табл. 4), местный гомеостаз беременных на фоне преэклампсии в I триместре определяется как «норма» у 30,00 %, «аллергизация» — у 10,00 % и «интоксикация» — у 13,33 % беременных. При этом встречаемость аутоиммунных сдвигов различной степени выраженности достигает 23,33 %. Кроме того, у 6,66 % беременных диагностированы начальные дистрофические сдвиги. Во II триместре преобладающими становятся аллергоподобные, интоксикационные и аутоиммунные сдвиги (по 20,00 %). В 2 раза увеличивается встречаемость дистрофических сдвигов, причем за счет появления умеренно выраженных. Также в 2 раза уменьшается количество ЛК-спектров, трактуемых как «норма». В III триместре на первое место по встречаемости выходят интоксикационные, аутоиммунные и дистрофические сдвиги (по 20,00 %), при этом в 6,66 % случаев дистрофические сдвиги имеют выраженный характер.

Сравнение гомеостаза здоровых беременных и беременных с преэклампсией выявило характерные отличия, четко определяющиеся методом ЛКС и имеющие дифференциально значимые признаки, которые регистрируются в течение первых триместров беременности. К таким признакам можно отнести увеличение вклада частиц с гидродинамическим радиусом 15 нм у беременных с преэклампсией, отсутствие роста вклада среднемoleкулярной и уменьшения очень крупномoleкулярной фракции. Подобные изменения свидетельствуют об отсутствии двух основных условий поддержания физиологической беременности, а именно создание иммунодепрессии и роста катаболи-

ческих процессов в организме матери в течение первых двух триместров. Характер изменений гомеостаза при преэклампсии можно определить как активизацию аутоиммунных процессов на фоне интоксикации в I и II триместрах и усиление катаболической активности в III триместре.

Таким образом, у беременных с преэклампсией диагностирована высокая встречаемость изменений местного гомеостаза, характерных для катаболических и дистрофических процессов. Кроме того, на протяжении II и III триместров достаточно высока частота интоксикационных и аутоиммунных сдвигов. При этом отмечена низкая активность анаболически-пролиферативных изменений, которые являются признаком успешно развивающейся беременности [4; 7].

Выводы

1. В I триместре в вагинальных смывах у беременных с преэклампсией, развившейся во второй половине беременности, установлены, согласно данным семиотического классификатора, следующие изменения: аллергизация — у 10,00 %, интоксикация — у 13,33 % беременных, аутоиммунные процессы — у 23,33 %.

2. Во II триместре в вагинальных смывах основной группы преобладают аллергоподобные, интоксикационные и аутоиммунные сдвиги (по 20,00 %), в 2 раза увеличивается встречаемость дистрофических сдвигов.

3. Установленные ЛКС-характеристики вагинальных смывов основной группы отражают преимущественные патологические процессы, происходящие в фетоплацентарном комплексе в ранних сроках беременности, и могут служить прогностическим признаком, отражающим характер межсистемных нарушений, типичных для преэклампсии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Нагорная В. Ф.* Ранняя профилактика позднего гестоза у женщин с патологией спиральных артерий / В. Ф. Нагорная, Н. А. Зелинская // *Вісник асоціації акушерів-гінекологів України.* – 2000. – № 2. – С. 54–57.

2. *Soydemir F.* Adapting in vitro dual perfusion of the human placenta to soluble oxygen tensions associated with normal and preeclamptic pregnancy / F. Soydemir // *Laboratory Investigation.* – 2011. – Vol. 91. – P. 181–189.

3. *Perfusion of human placenta with hemoglobin introduces preeclampsia-like injuries that are prevented by α 1-microglobulin* / K. May, L. Rosenlöf, M. G. Olsson [et al.] // *Placenta.* – 2011. – Vol. 132 (4). – P. 323–332.

4. *Кожяков В. Л.* Субфракційний аналіз складу піхвових змивів у прогнозуванні ступеня тяжкості пізнього гестозу у вагітних / В. Л. Кожяков // *Одеський медичний журнал.* – 2001. – № 5 (67). – С. 83–85.

5. *Стрижаков А. Н.* Становление и развитие внутриплацентарного

кровообращения при физиологической беременности / А. Н. Стрижаков // *Акушерство и гинекология.* – 1996. – № 2. – С. 16–20.

6. *Бажора Ю. И.* Лазерная корреляционная спектроскопия в медицине : монография / Ю. И. Бажора, Л. А. Носкин. – Одесса : Друк, 2002. – 400 с.

7. *Нагорна В. Ф.* Діагностика плацентарної недостатності методом лазерної кореляційної спектроскопії / В. Ф. Нагорна, В. Г. Марічереда, Т. І. Пермінова // *Одеський медичний журнал.* – 2006. – № 2 (94). – С. 65–70.

УДК 618.36-008.64-073.584:615.849.19

В. Г. Марічереда, Д. Ю. Андронов, Е. В. Бондарь

РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ СУБФРАКЦІОННОГО СОСТАВА ВАГІНАЛЬНИХ СМЫВОВ У БЕРЕМЕННИХ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ

Было проведено проспективное обследование 60 беременных женщин при помощи метода ЛКС. Срок гестации от 9 до 38 нед. Основная группа — 30 беременных с преэклампсией во второй половине беременности, контрольная — 30 женщин с физиологической беременностью. Методом ЛКС был определен характер изменений в вагинальных смывах при преэклампсии и у здоровых беременных. ЛКС-критерии в основной группе можно определить в I триместре как алергизация у 10,00 %, интоксикация — у 13,33 % беременных, у 23,33 % наблюдалось развитие аутоиммунных процессов. Во II триместре в основной группе преобладают алергоподобные интоксикационные и аутоиммунные (по 20,00 %) процессы, вдвое увеличивается частота дистрофических сдвигов. Полученные данные позволяют утверждать, что метод ЛКС помогает быстро и надежно диагностировать начальные признаки преэклампсии и прогнозировать ее развитие.

Ключевые слова: преэклампсия, лазерная корреляционная спектроскопия, вагинальные смывы, прогнозирование.

UDC 618.36-008.64-073.584:615.849.19

V. G. Marichereda, D. Yu. Andronov, Ye. V. Bondar

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF SUBFRACTIONAL CONTENT OF VAGINAL SWABS IN PREGNANT WOMEN WITH PREECLAMPSIA

A prospective survey of 60 pregnant women using the method of LCS from 9 to 38 weeks. The main group — 30 pregnant women with preeclampsia in the second half of pregnancy, the control one — 30 women with physiological pregnancy. LCS method defined nature of the changes in vaginal swabs with preeclampsia and healthy pregnant women. LCS criteria established in the main group can be defined in the first trimester as allergy — in 10.00%, intoxication — in 13.33% of pregnant women, autoimmune processes developed in 23.33%. Allergic, intoxication and autoimmune (by 20.00%) processes prevail at II trimester in the major group, the rate of dystrophic shifts increases twice. These data prove that LCS method can rapidly and reliably diagnose the initial signs of preeclampsia and predict its development.

Key words: preeclampsia, laser correlation spectroscopy, vaginal swabs, prediction.

УДК 612.128:615.036:796.422.12

З. І. Коритко, канд. біол. наук

ВПЛИВ РОСЛИННОЇ КОМПОЗИЦІЇ «АНТИВАРИКОЗ» НА РІВЕНЬ КИСНЕВОГО ГОМЕОСТАЗУ І ПРАЦЕЗДАТНІСТЬ КВАЛІФІКОВАНИХ БІГУНІВ

Львівський державний університет фізичної культури

Фармацевтичний аспект спортивної медицини у розв'язанні проблеми підвищення працездатності спортсмена сьогодні посідає важливе місце, оскільки в сучасному спорті вже важко домогтися високих досягнень лише шляхом збільшення обсягу й інтенсивності навантажень [2; 8]. Серед великої кількості медико-біологічних чинників, що здатні ефективно впливати на фізичну працездатність і процеси відновлення спортсменів, певне місце посідають природні адаптогени, які спортсмени використовують для підтримання роботи серцево-судинної системи, нарощування м'язової маси, стиму-

ляції розвитку спортивних якостей, підвищення енергопотенціалу клітини й інших часткових цілей, тобто впливаючи на ті чи інші фізіологічно-біохімічні процеси, які їх забезпечують і сприяють кращій реалізації функціональних резервів організму спортсмена [3; 8].

Разом з тим відомо, що екстремальні фізичні й емоційні навантаження в сучасному спорті високих досягнень ведуть до виснаження резервів на всіх рівнях: клітинному, на рівні органів і систем, а також на регуляторному рівні [4; 6], і призводять до значних зрушень гомеостазу, тому оптимізація функціонування резервів і систем

організму при граничних фізичних навантаженнях (ФН) уявляється можливою у разі впливу стимуляторів на вдосконалення механізмів адаптації регуляторних систем: нервової, ендокринної, імунної, генної.

Останні дані свідчать, що, крім основних регуляторних систем організму, у регуляції гомеостазу, формуванні адаптації та компенсації функцій при значних за обсягом ФН велику роль відіграє також тромбін-плазмінова система (ТПС), яка реалізується двома функціональними внутрішньо суперечливими фізіологічними процесами — біологічною коагуляцією (цито-гісто-гемокоагуляцією) і біологічною регенерацією (цито-гісто-геморегенерацією), що функціонують як єдиний коагуляційно-регенеративний механізм [7].

Згідно з обґрунтованою сьогодні коагуляційною теорією патогенезу, пошкодження структури та функції різних паренхіматозних органів при процесах, що супроводжуються значною гіпертромбопластинемією, зумовлюються тромбіном, який утворюється в значних кількостях в умовах гіперкоагуляції [7]. Відомо, що зростання рівня тромбіну в крові включає тромбінову підсистему ТПС, що в кінцевому результаті веде до зміни структури та функції біологічних середовищ на субклітинному, клітинному й органному рівнях і може бути причиною порушення гомеостазу і зриву адаптаційних процесів, у тому числі й при граничних фізичних навантаженнях, оскільки граничні фізичні та емоційні навантаження, які відбуваються на фоні надмірної активації адренергічної системи, призводять до посилення агрегації тромбоцитів і розвитку гіперкоагуляції [4; 6].

Виходячи з того, що ТПС є регуляторною системою і забезпечує структурно-функціональний стан клітин організму, виникла ідея вивчення впливу природного рослинного адаптогену, який характеризується антикоагуляційними властивостями — рослинної композиції «Антиварикоз», що являє собою дієтичну добавку (БАД), з можливістю використання її з метою запобігання гіперкоагуляції та активації тромбінової підсистеми ТПС для збереження гомеостазу і відновлення його зрушень в умовах надмірних фізичних та емоційних навантажень.

Мета роботи — з'ясувати особливості впливу рослинної композиції «Антиварикоз», яка має виражені антикоагуляційні властивості, на рівень кисневого гомеостазу та працездатність кваліфікованих бігунів.

Матеріали та методи дослідження

До досліджень були залучені дві однорідні за віком (18–20 років) і кваліфікацією (II розряд — КМС) групи легкоатлетів-спринтерів чоловічої статі: експериментальна група (ЕГ) отримувала БАД «Антиварикоз» і контрольна група (КГ) приймала плацебо (глюкозу). Бігуни ЕГ використовували БАД «Антиварикоз» Хар-

ківського ТОВ «Даніка» (Україна ТУ 15.8-06733459-004-2001), до складу якої входять: каштан, ліщина, буркун лікарський, календула, часник і молочний цукор, по 2 капсули за півгодини до їди двічі на день упродовж одного місяця підготовчого періоду. Досліджувані КГ за такою ж схемою приймали таблетки глюкози. Вживання БАД «Антиварикоз» проводили під контролем гемоцитограми й оцінки зовнішньої системи згортання крові за Бюркером [1]. Перед початком дослідження отримано інформовану згоду в усіх обстежуваних осіб і узгоджено його проведення з Комісією з біоетики.

На початку і наприкінці дослідження вивчали параметри киснезалежного енергетичного обміну за зрушеннями в системі перекисне окиснення ліпідів – антиоксидантна активність (ПОЛ-АОА). Інтенсивність ПОЛ оцінювали за нагромадженням кінцевого продукту ліпопероксидації — малонового діальдегіду (МДА) [9], а інтенсивність антиоксидантних реакцій визначали за активністю ферментів: супероксиддисмутази (СОД) [11] та каталази (КТ) [10]. Працездатність бігунів оцінювали за толерантністю до ступеневого велоергометричного тесту Конконі, який має велике практичне значення, оскільки дозволяє досить точно і просто визначити частоту серцевих скорочень (ЧСС), що відповідає порогу анаеробного обміну (ЧСС_{ПАНО}) і характеризує особливості енергозабезпечення спортсменів і їх тренуваність [12].

З допомогою тесту Конконі визначали й аналізували такі параметри: загальна потужність виконаного навантаження (W , Вт), загальний час роботи (t_{\max} , с), час роботи до рівня ПАНО ($t_{\text{ПАНО}}$), частота серцевих скорочень при ПАНО (ЧСС_{ПАНО}) і максимальна кількість серцевих скорочень, при якій відбулася відмова від роботи (ЧСС_{max}, ск./хв). Прийом препаратів супроводжувався також дослідженням окремих показників швидкісно-силової підготовленості бігунів: стрибок у довжину з місця (см) і кількість високих підйомів стегна при бігу на місці протягом 5 с (рази). Контроль цих показників проводився за цей період в чотири етапи (кожні 10 днів прийому). Усі дані опрацьовані статистично з використанням непараметричних критеріїв Вілкоксона і Манна — Уїтні з допомогою статистичної програми SPSS 11.5.

Результати дослідження та їх обговорення

Вивчення гемоцитограм і часу утворення фібрину за Бюркером свідчило, що на початку і наприкінці дослідження показники їх не відрізнялись у спортсменів ЕГ і КГ ($P > 0,05$), отже, не було відмічено впливу БАД «Антиварикоз» на ці показники, адже «Антиварикоз» рекомендовано приймати як біологічно активну добавку до їди для поліпшення венозного кровотоку, зміцнення стінок судин, нормалізації показників згортання крові. Добавка має протизапальну і

проти набряку дію, що дозволяє використовувати її навіть для дітей від 6 років. Дорослим її можна вживати по 2 таблетки 2–3 рази на день за півгодини до їди протягом 10–30 днів.

Разом із тим, прийом місячного курсу БАД «Антиварикоз» загалом позитивно впливав на формування вільнорадикального гомеостазу (табл. 1; рис. 1).

Слід відзначити, що для оцінки змін у системі ПОЛ-АОА важливі не стільки абсолютні величини відповідних показників, скільки їх взаємовідношення. Важливо, щоб зміни показників, які характеризують рівень ПОЛ і стан системи АОА, мали односпрямований характер, необхідною умовою якого є баланс у системі ПОЛ-АОА між ступенем антиоксидантної активності та рівнем пероксидації (СОД/МДА), який у нормі становить близько 2 од. [5]. Баланс у системі ПОЛ-АОА у бігунів ЕГ і КГ особливо не порушувався, про що свідчила величина співвідношення СОД/МДА на початку і наприкінці дослідження, яка знаходилась у межах фізіологічної норми, що, очевидно, дає підставу стверджувати про адекватність тренувальних навантажень підготовчого періоду у цих спортсменів. Разом із тим, у бігунів ЕГ під впливом прийому БАД «Антиварикоз» рівень вільнорадикальних реакцій знизився ($P < 0,05$) і при цьому супроводжувався тенденцією до підвищення активності ферментів антиокисної дії — СОД і КТ ($P > 0,05$), а у спортсменів КГ — зростання концентрації МДА ($P < 0,05$) відбувалося без односпрямованого підвищення активності обох ферментів антиоксидантів, що свідчило про порушення спряженості про-й антиоксидантних процесів у бігунів КГ, на відміну від спортсменів ЕГ, які приймали дану рослинну композицію.

Вживання БАД «Антиварикоз» підвищувало працездатність спортсменів ЕГ, їх толерантність до проходження велоергометричного тесту Конкони: з'явилася тенденція до зростання часу роботи «до відмови» з ($537,40 \pm 7,33$) до ($542,00 \pm 13,78$) с і потужності виконаного навантаження з ($212,00 \pm 3,16$) до ($216,00 \pm 4,97$) Вт ($P > 0,05$), оптимізувались енергозабезпечення: зріс рівень ЧСС_{ПАНО} з ($181,00 \pm 1,83$) до ($187,80 \pm 2,52$) ск./хв ($P < 0,05$) і час роботи при ПАНО ($t_{\text{ПАНО}}$) з ($400,00 \pm 17,59$) до ($474,20 \pm 14,55$) с ($P < 0,05$). ПАНО — поріг анаеробного обміну — це рівень ЧСС, при якому організм переходить від аеробних до анаеробних механізмів енергозабезпечення, знаходиться у прямій залежності від фізичної тренуваності та віку і вважається, що він є високо генетично детермінованим і мало піддається тренуванню. У тренуваних людей ПАНО, а також ЧСС_{ПАНО} є вищими порівняно з нетренуваними.

Разом із тим, спостерігалось підвищення рівня ЧСС_{ПАНО} у спортсменів ЕГ, які приймали БАД ($P < 0,05$), що вказувало на їхню можливість довший час працювати в аеробному режимі. У спортсменів КГ, які приймали плацебо, змін по-

Таблиця 1
Вплив рослинної композиції «Антиварикоз» на показники перекисного окиснення ліпідів – антиоксидантної активності у кваліфікованих бігунів, $n=15$, $M \pm m$

Показник	Вихідний рівень (I етап)		Через місяць після закінчення курсу прийому (II етап)	
	ЕГ	КГ	ЕГ	КГ
МДА, мкМ/мл	$167,20 \pm 1,96$	$163,00 \pm 2,54$	$161,07 \pm 3,41^{\#}$	$171,60 \pm 2,32^{**}, \#$
СОД, ум. од./мл	$316,50 \pm 23,25$	$366,60 \pm 19,15$	$341,33 \pm 22,26$	$353,47 \pm 17,48$
КТ, ум. од./мл	$0,148 \pm 0,001$	$0,125 \pm 0,004^{**}$	$0,151 \pm 0,003$	$0,143 \pm 0,004^{**}, \#\#$
СОД/МДА	$1,89 \pm 0,14$	$2,24 \pm 0,12$	$2,12 \pm 0,13$	$2,05 \pm 0,10$

Примітка. ** — $P < 0,01$ — вірогідність відмінностей між групами; # — $P < 0,05$; ## — $P < 0,01$ — вірогідність відмінностей усередині груп.

% від вихідного рівня

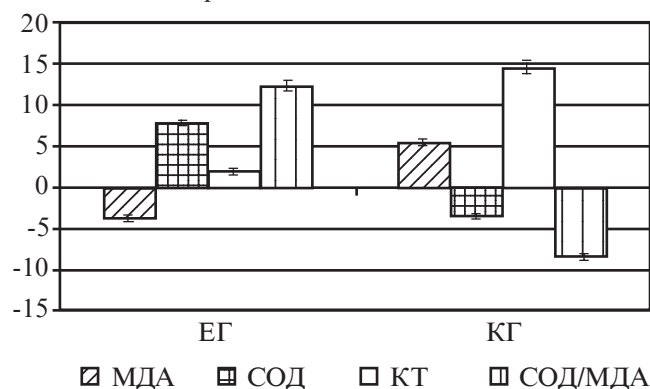


Рис. 1. Зміни показників системи перекисного окиснення ліпідів — антиоксидантна активність у бігунів експериментальної та контрольної груп під впливом місячного курсу рослинної композиції «Антиварикоз», %

казника ЧСС_{ПАНО} протягом усіх етапів досліджень не відбувалося ($P > 0,05$). Показники ЧСС_{ПАНО} у КГ відповідали показникам середньо фізично підготовлених спортсменів і були в межах ($163,20 \pm 4,64$) ск./хв, а показники спортсменів ЕГ після прийому БАД «Антиварикоз» зросли як у добре тренуваних — до ($180,60 \pm 2,79$) ск./хв ($P < 0,05$).

За час прийому рослинної композиції «Антиварикоз» легкоатлети-бігуни покращили (рис. 2) окремі показники швидкісно-силової підготовленості, особливо довжину стрибка з місця ($P < 0,05$): довжина стрибка в ЕГ зросла на 11,4 см (5 %; $P < 0,05$), а у КГ — на 0,6 см (0,25 %; $P > 0,05$).

Висновки

Прийом рослинної композиції «Антиварикоз» позитивно впливав на толерантність до фізичного навантаження, працездатність бігу-

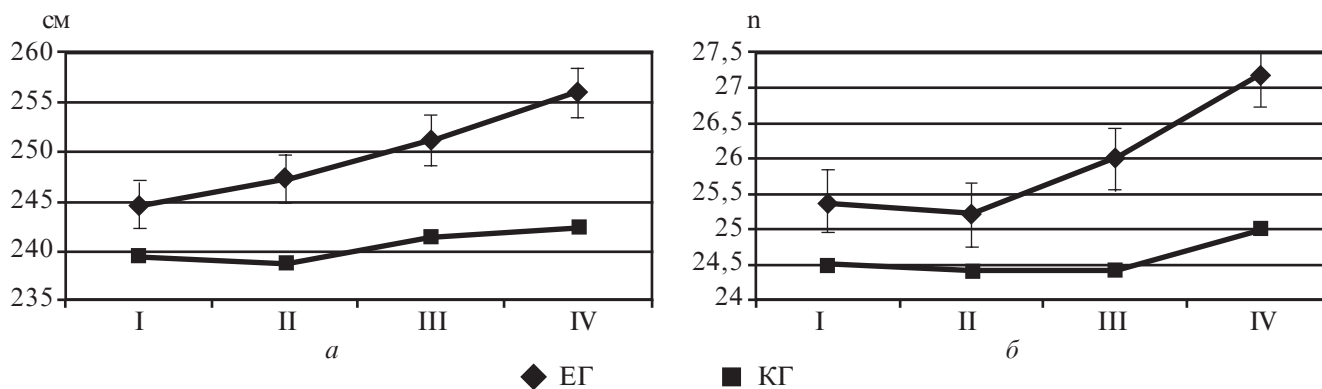


Рис. 2. Зміни окремих показників швидкісно-силової підготовленості легкоатлетів-бігунів під впливом місячного курсу БАД «Антиварикоз» на різних етапах контролю: *a* — довжина стрибка з місця; *б* — кількість високих підйомів стегна за 5 с

нів, покращував окремі показники їх спортивної підготовленості, оптимізував показники кисневого гомеостазу. Біологічно активну добавку «Антиварикоз» можна вважати адаптогеном, який підвищує функціональні можливості організму в умовах фізичних та емоційних навантажень і, як і більшість адаптогенів рослинного походження, змінює характер енергозабезпечення на користь аеробних реакцій і впливає, в основному, на працездатність в анаеробно-аеробній зоні енергопродукції.

ЛІТЕРАТУРА

1. Козловская Л. В. Учебное пособие по клиническому лабораторному методу исследования / Л. В. Козловская, А. Ю. Николаев. – 2-е изд. – М.: Медицина, 1984. – 288 с.
2. Конюшок С. Доцільність застосування рослинних адаптогенів у важкій атлетіці / С. Конюшок // Молода спортивна наука України. – 2008. – Т. 3. – С. 126–131.
3. Коритко З. Вплив рослинних адаптогенів на працездатність та показники швидкісно-силової підготовки легкоатлетів-спринтерів / З. Коритко, С. Онищук, Н. Семєнова // Молода спортивна наука України. – 2010. – Т. 1. – С. 146–152.
4. Коритко З. І. Вплив гострого фізичного перевантаження на стан систем гемостазу та імунотенезу / З. І. Коритко // Експериментальна та клінічна фізіологія. – Регіональна наук. сесія, присв. 100-річчю заснування кафедри фізіології ЛОДНМІ. – Львів, 1995. – С. 182–185.

5. Метаболічні аспекти формування кисневого гомеостазу в екстремальних станах / М. Ф. Тимочко, О. П. Єлісєєва, Л. І. Кобилінська, І. Ф. Тимочко. – Львів: Місіонер, 1998. – 142 с.

6. Мищенко В. П. Физическая активность, гемостаз и здоровье / В. П. Мищенко, Е. Д. Яремина. – Полтава: АСМІ, 2004. – 144 с.

7. Монастирський В. А. Біологічна коагулологія (цитогісто-гемокоагулологія) / В. А. Монастирський // Проблеми екології та медицини. – 2000. – № 1. – С. 51–55.

8. Сейфулла Р. Д. Фармакологічна корекція работоспособности при подготовке спортсменов высокой квалификации / Р. Д. Сейфулла // Избр. лекции по спортивной медицине: учеб. издание / науч. ред. проф. Б. А. Поляев. – М.: Натюрморт, 2003. – Т. 1. – С. 73–91.

9. Тимирбулатов Р. А. Метод повышения интенсивности свободнорадикального окисления липидсодержащих компонентов крови и его диагностическое значение / Р. А. Тимирбулатов, Е. И. Селезнев // Лабораторное дело. – 1981. – № 4. – С. 209–211.

10. Чевари С. Определение антиокислительных параметров крови и их диагностическое значение в пожилом возрасте / С. Чевари, Т. Андял, Я. Штрэнгер // Лабораторное дело. – 1991. – № 10. – С. 9–13.

11. Дубинина Е. Е. СОД-активность плазмы крови человека, влияние комплексных соединений Cu^{2+} / Е. Е. Дубинина, А. А. Сальников, Л. Ф. Ефимова // Украинский биохимический журнал. – 1986. – Т. 56, № 3. – С. 31–34.

12. Determination of the anaerobic threshold by a non invasive field test in runners / F. Conconi, M. Ferrari, P. G. Ziglio [et al.] // Journal of Applied Physiology. – 1982. – Vol. 52. – P. 869–873.

УДК 612.128:615.036:796.422.12

З. І. Коритко

ВПЛИВ РОСЛИННОЇ КОМПОЗИЦІЇ «АНТИВАРИКОЗ» НА РІВЕНЬ КИСНЕВОГО ГОМЕОСТАЗУ І ПРАЦЕЗДАТНІСТЬ КВАЛІФІКОВАНИХ БІГУНІВ

Вивчено можливість корекції функціонального стану і працездатності кваліфікованих бігунів шляхом застосування рослинної композиції «Антиварикоз», яка має виражені антикоагуляційні властивості. Встановлено, що біологічно активна добавка «Антиварикоз» позитивно впливала на кисневий гомеостаз організму і діяла аналогічно багатьом природним адаптогенам, підвищуючи функціональні можливості організму спортсменів в умовах граничних фізичних навантажень, їх працездатність і змінюючи характер енергозабезпечення на користь аеробних реакцій.

Ключові слова: рослинна композиція, бігуни, кисневий гомеостаз, фізична працездатність, тест Конконі, поріг анаеробного обміну.

UDC 612.128:615.036:796.422.12

Z. I. Korytko

EFFECT OF PLANT COMPOSITION "ANTIVARICOSIS" AT THE LEVEL OF OXYGEN HOMEOSTASIS AND WORK CAPACITY OF QUALIFIED RUNNERS

We study the possibility of correcting the functional status and activity of qualified runners by the way of the use of herbal compositions "Antivaricosis", which has pronounced anticoagulant properties. It was found that dietary admixture "Antivaricosis" positively affect the oxygen homeostasis of the body and acted similarly to many natural adaptogens, enhancing the functionality of an athlete in terms of limiting physical activity, their performance and changing nature of energy for aerobic reactions.

Key words: plant composition, runners, oxygen homeostasis, physical performance, Conconi's test, anaerobic metabolism threshold.

УДК 61:378+74.584

О. М. Платонова, канд. мед. наук,

І. Л. Бабій, д-р мед. наук, проф.

ОРГАНІЗАЦІЯ ПРАКТИКИ СТУДЕНТІВ З РОЗДІЛУ «ДОГЛЯД ЗА ХВОРИМИ» З ПОЗИЦІЇ БОЛОНСЬКОЇ ДЕКЛАРАЦІЇ

Одеський національний медичний університет

Надання якісної медичної допомоги населенню багато в чому залежить від якості сучасної підготовки лікарів. У нашій країні продовжують здійснюватися заходи щодо переходу вищої медичної школи на європейські стандарти. Для цього затверджена масштабна Програма впровадження положення Болонської декларації розвитку сучасного суспільства, яка знайшла своє відображення в реформуванні системи вищої освіти та передбачає застосування інноваційних форм і методів викладання, адекватних існуючим реаліям [1–3]. Відбувається інтенсивний пошук стимулів розвитку системи освіти в контексті довгострокової перспективи, а також розглядається стратегічна програма реформ із метою подальшої інтеграції вітчизняної системи освіти в міжнародний освітній простір. Багато дослідників вважають, що ключовим напрямком модернізації освіти є використання нових інформаційних технологій, більш широка комп'ютеризація навчальних закладів, інноваційна діяльність професорсько-викладацького складу вузів [4].

Існує думка, що пріоритетним напрямком інтеграції науки й освіти в інформаційну епоху стає побудова інформа-

ційно-освітніх просторів, розвиток яких розглядають на основі інформологічного підходу, ідеологія якого відображає систему поглядів і ідей, що визначають розвиток особистості як активного, широко мислячого, творчого члена комп'ютеризованого суспільства [5; 6].

З метою оптимізації вищої освіти, деякі європейські міністри освіти підписали спільну заяву, згідно з якою уряди Європейського союзу, у тому числі Україна, оголосили про свої наміри ініціювати масштабну реформу інтернаціоналізації освіти. Створення європейського простору вищої освіти визначено в Сорбонській і Болонській деклараціях.

У Болонській декларації вказується про створення «системи кредитів — таких як ECTS». Європейська система взаємного визнання залікових одиниць ECTS (Європейська кредитно-трансферна система) була розроблена європейською комісією. Поширення ECTS дає можливість різним країнам оцінювати навчальні програми своїх вузів за загальною шкалою, що в кінцевому підсумку допомагає зблизити національні освітні системи [3; 5].

Мета Болонської декларації — створення єдиного європейського простору вищої освіти, який передбачає єдині

критерії та стандарти в масштабах континенту. Це ключовий шлях сприяння мобільності та працевлаштування спеціалістів, а також розвитку Європи в цілому, підвищення міжнародної конкурентоспроможності європейської системи вищої освіти.

У медичних вузах передбачено проведення практики студентів із розділу «Догляд за хворим» у сітці розкладів у аудиторний час. Вона проводиться в терапевтичному, хірургічному та педіатричному відділеннях стаціонару безпосередньо під час IV навчального семестру. Програма практики представлена одним модулем, поділеним на три «змістові модулі». Так, кафедра пропедевтики педіатрії проводить «Змістовий модуль 3. Догляд за дітьми, його роль у лікувальному процесі та організація в умовах педіатричного стаціонару». В умовах сучасного інформаційного етапу розвитку суспільства з акцентом на глобалізацію необхідне внесення відповідних корективів у програму для урахування особливостей як вітчизняних студентів, так і громадян інших країн (Індії, Сирії, Пакистану, Ізраїлю, Нігерії та ін.), які навчаються на нашій кафедрі. Методичні розробки тем практики враховують сучасні

вказівки «Клінічного протоколу з догляду за здоровою дитиною віком до трьох років» (наказ МОЗ України № 149 від 20.03.2008 р.) та рекомендації міжнародних консенсусів. Пропедевтика педіатрії, безперечно, є базисом цієї спеціальності, практичний розділ із догляду за дитиною інтегрується з теоретичним матеріалом, передуючи йому, підвищує мотивацію студентів до засвоєння програми пропедевтики, дозволяє не віртуально, а практично накопичити досвід спілкування з хворою дитиною, полегшує вивчення вікових особливостей, знайомить із патологічними симптомами. У процесі проведення практики звертають увагу на біоетичні питання — моделі взаємин між медичним персоналом і пацієнтом, морально-деонтологічні принципи медичного фахівця та принципи фахової субординації у педіатричній клініці. Серед завдань співробітників кафедри — виховання чесних, доброзичливих лікарів. У процесі навчання в університеті у студентів формуються такі риси характеру, як відповідальність, обов'язок, розуміння суспільного значення своєї професії [7; 8].

Робочий день студента при перебуванні на кафедрі складається з двох частин: аудиторна частина та самостійна робота у відділеннях стаціонару. Під час практики на кафедрі заплановано засвоєння студентами 24 практичних навичок, у тому числі вимірювання температури у хворої дитини й оформлення температурних листів, антропометричні дослідження, проведення санітарної обробки хворого в приймальному відділенні, методика годування дітей різного віку тощо. Для відпрацювання навичок і вмінь ще до контакту з хворим використовуються фантоми, тренажери, віртуальні засоби навчання, відеофільми, на кожному занятті викладач демонструє правильну техні-

ку виконання практичної навички на фантомі, а потім її відпрацьовують студенти. Тільки після цього під наглядом викладача студентів допускають у стаціонарі до хворих дітей. Крім цього, співробітники кафедри виїжджають разом із студентами до підшефних дитячих закладів (будинки дитини, школа-інтернат, притулок № 1).

На кафедрі для оцінки рівня засвоєння практичних навичок використовуються такі способи підготовки студентів: спочатку контроль навичок на муляжах, потім біля ліжка хворого, тестові питання, розв'язання ситуаційних завдань, опитування. Підсумковий контроль практики здійснюється на підсумковому модульному занятті. Оцінка, згідно з положеннями Болонської декларації, є рейтинговою та виставляється за багатобальною шкалою з урахуванням поточної успішності, індивідуальної роботи студента і підсумкового модульного контролю за системою ECTS і традиційною шкалою в Україні.

Одним із видів діяльності студента і його контролю з боку викладача є ведення «Щоденника виробничої практики», який заповнюється студентом кожного дня та підписується викладачем після завершення самостійної частини роботи студента у стаціонарі. Після закінчення відповідної дисципліни виробничої практики студентом оформлюється «Підсумковий звіт про виконану роботу». Для допуску студента до підсумкового змістового модульного контролю за виробничої практики є обов'язковою наявність заповнених і завірених підписом викладача «Щоденника виробничої практики» і «Підсумкового звіту про виконану роботу». До підсумкового змістового модульного контролю допускаються студенти, які виконали програму виробничої практики, засвоїли прак-

тичні навички й отримали за поточну діяльність не менше 40 балів. Максимальна кількість балів, що присвоюється студентам при засвоєнні змістового модуля (залікового кредиту), — 200, у тому числі за поточну навчальну діяльність — 120 (60 %) балів, за результатами змістового модульного підсумкового контролю — 80 (40 %) балів.

Для оптимізації процесу навчання силами співробітників кафедри створені методичні розробки для аудиторної роботи, виданий підручник «Загальний догляд за здоровими і хворими дітьми» [9].

Основна трудність, з якою зіштовхнулися викладачі кафедри при проведенні практики, — це велика кількість студентів на одного викладача, що не дозволяє на високому якісному рівні проводити заняття; необхідно переймати досвід деяких європейських вищих навчальних закладів, де рекомендовано співвідношення викладач/студент 1/4–1/5.

Позитивними сторонами Болонського процесу є посилення ролі самостійної роботи студентів, можливості навчання за індивідуальним планом, впровадження новітніх педагогічних технологій. Для відповідності цим вимогам на кафедрі розроблені методичні рекомендації щодо самостійної роботи студентів. Доброю традицією серед студентів стало чергування в педіатричних відділеннях у вільний від занять час, що значно допомагає закріпити пройдений розділ.

Таким чином, організація практики студентів з урахуванням рекомендацій Болонської декларації сприяє оптимізації підготовки майбутніх лікарів. Європейський стиль освіти передбачає високу активність студентів у освітньому процесі не тільки як об'єктів навчання, а і як особистостей, які безпосередньо впливають на систему освіти.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Квашніна Л. В.* Організаційні підходи до моніторингу впровадження стратегії інтегрованого ведення хвороб дитячого віку / Л. В. Квашніна, І. Н. Матвієнко // *Современная педиатрия*. – 2011. – № 1. – С. 17–19.

2. *Лехан В. Н.* Реформи здравоохр-ранення в Україні: ожидание и перспектива / В. Н. Лехан, С. Ф. Глузман // *Новости медицины и фармации*. – 2010. – № 22 (350). – С. 3–5.

3. *Yefremov A. P.* Credits and Educational Process / A. P. Yefremov, V. N. Chistokhvalov. – М., 2003. – 26 р.

4. *Ковальчук Л. Є.* Перші кроки кафедри медичної біології на шляху до

Болонського процесу / Л. Є. Ковальчук // *Клінічна та експериментальна патологія*. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 16–20.

5. *Підаєв А. В.* Болонський процес в Європі / А. В. Підаєв, В. Г. Пердерій. – К., 2004. – 187 с.

6. *Lobanov V. I.* “ECTS – European Community Course Credit Transfer System” Second edition / V. I. Lobanov, V. S. Shavrin, O. I. Nikonov. – 2nd ed. – Ekaterinburg, 2004. – 117 р.

7. *Основні аспекти проведення практики на другому та третьому курсах* / О. М. Платонова, І. Л. Бабій, Н. О. Нікітіна, К. А. Калашнікова // *Проблеми впровадження кредитно-модульної системи організації навчаль-*

ного процесу : навч.-метод. конф., присв. 110-й річниці університету, 27 січня 2010 р., Одеса : тези доп. – Одеса : ОНМедУ, 2010. – С. 25.

8. *Опыт преподавания пропедевтики детских болезней на втором курсе в рамках Болонского процесса* / В. И. Величко, И. Л. Бабий, И. Н. Федчук [и др.] // *Педиатрия на пороге третьего тысячелетия : сб. науч. работ, посвящ. 85-летию профессора Е. М. Витебского*. – Донецк, 2007. – С. 178–183.

9. *Бабій І. Л.* Загальний догляд за здоровими і хворими дітьми : навч. посібник / І. Л. Бабій, Н. О. Нікітіна, К. А. Калашнікова. – Одеса : Одес. нац. мед. ун-т, 2010. – 184 с.

УДК 61:378+74.584

О. М. Платонова, І. Л. Бабій

ОРГАНІЗАЦІЯ ПРАКТИКИ СТУДЕНТІВ З РОЗДІЛУ «ДОГЛЯД ЗА ХВОРИМИ» З ПОЗИЦІЇ БОЛОНСЬКОЇ ДЕКЛАРАЦІЇ

У роботі наведено досвід співробітників кафедри пропедевтики педіатрії щодо організації практики студентів з розділу «Догляд за хворими» з урахуванням рекомендацій Болонської декларації. Відзначено позитивні сторони цього процесу, виділено існуючі труднощі.

Ключові слова: Болонська декларація, практика студентів.

UDC 61:378+74.584

O. M. Platonova, I. L. Babiy

ORGANIZATION OF STUDENTS PRACTICE “THE CARE OF PATIENTS” FROM POIN OF VIEW OF THE BOLOGNA DECLARATION

This paper presents the experience of the staff Pediatrics Propedeutics Department for the practice of students from the section “The Care of Patients” with the recommendations of the Bologna Declaration. The positive aspects reformation of this process, were emphasized, the existing difficulties were marked out.

Key words: Bologna Declaration, the practice of students.

*Передплачуйте
і читайте
журнал*



ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

У випусках журналу:

Передплата приймається
у будь-якому передплатному
пункті

Передплатний індекс 08205

- ◆ Фундаментальні проблеми медицини та біології
- ◆ Нові медико-біологічні технології
- ◆ Оригінальні дослідження
- ◆ Огляди
- ◆ Інформація, хроніка, ювілеї



УДК 615(47+57)(092)

М. С. Бекало,

К. К. Васильев, *д-р мед. наук, проф.,*

В. И. Кресюн, *д-р мед. наук, проф.,*

В. В. Годован, *д-р мед. наук, проф.*

К 125-ЛЕТИЮ ИОВЕЛЯ ГРИГОРЬЕВИЧА КУТАТЕЛАДЗЕ (1887–1963)

Одесский национальный медицинский университет

В следующем году исполняется 125-лет со дня рождения Иовеля Григорьевича Кутателадзе — основателя высшего фармацевтического образования и научной фармации в Грузии, выдающегося фармакохимика, основателя и директора Тбилисского научно-исследовательского института фармакохимии, который с 1964 г. носит его имя, председателя научного общества фармацевтов Грузии, одного из организаторов химико-фармацевтической промышленности Грузии, заслуженного деятеля науки Грузинской ССР и академика АН Грузинской ССР.

Существуют много литературных источников, посвященных жизни и деятельности академика И. Г. Кутателадзе [1–6 и др.], однако недостаточно полно освещен его одесский период. Достаточно сказать, что биографию ученого мы не находим в таком солидном издании, как «Биографический словарь профессоров Одесского медицинского института» А. Е. Золотарева с соавт. (1992), в то время как И. Г. Кутателадзе — не только питомец Новороссийского университе-

та, но и профессор, возглавлявший кафедру фармации с фармакогнозией в Одесской медицинской академии (ныне Одесский национальный медицинский университет). Только в статье об истории медицинских связей Украины и Грузии К. К. Васильева с соавт. имеются некоторые сведения об одесском периоде жизнедеятельности ученого [7].

В связи с этим целью нашей работы стало исследование одесского периода жизни и деятельности И. Г. Кутателадзе. Основа нашей работы — до сих пор не введенные в научный оборот материалы одесских архивохранилищ.

И. Г. Кутателадзе родился 1/13.10.1887 г. в г. Хони Кутаисской губернии (ныне г. Цулукидзе, Грузия) в семье дворянина. Первоначальное образование Иовель Кутателадзе получил в Кутаисской дворянской гимназии, но не окончил полного курса из-за тяжелого материального положения семьи, а только четыре класса, но этого было достаточно для того, чтобы поступить в аптеку в каче-

стве аптекарского ученика (1901).

Проработав три года аптекарским учеником, Иовель Кутателадзе заработал необходимый стаж, который позволял ему быть допущенным к сдаче экзамена на звание аптекарского помощника. Для этого он едет в Одессу, где в 1904 г. при медицинском факультете Новороссийского университета выдерживает испытание на аптекарского помощника с отличием. Решением медицинского факультета от 7/20 февраля 1905 г. Иовель Кутателадзе был удостоен этого звания.

Затем И. Г. Кутателадзе возвращается на родину, чтобы работать в аптеке уже не аптекарским учеником, а аптекарским помощником. Согласно кондуктному списку о фармацевтической деятельности, с 10/23 февраля по 27 мая/9 июня 1905 г. он работал в Озергетской вольной нормальной аптеке наследников провизора Хундадзе, затем в 1905–1907 гг. (с перерывом) в Кутаисской городской аптеке и, наконец, с 15/28 июля 1907 г. по 15/28 июня 1908 г. в Кутаисской вольной нормальной аптеке

провизора Витушинского. Всего прослужил в качестве аптекарского помощника три года, один месяц и 14 дней. Это давало ему право продолжить образование в университете, чтобы, проучившись там два года, сдать экзамены на звание провизора.

В том же 1908 г. Иовель Григорьевич снова в Одессе, где поступил на фармацевтическое отделение медицинского факультета Новороссийского университета. На этом отделении преподавали профессора медицинского и физико-математического факультетов. Учителями И. Г. Кутателадзе были такие крупные ученые, как ботаник Людвиг Адальбертович Ришави, зоолог Яков Никитич Лебединский, физик Борис Вячеславович Станкевич, химик Павел Иванович Петренко-Критченко, минеролог Михаил Дмитриевич Сидоренко, хирург Константин Петрович Серапин, фармаколог Петр Яковлевич Борисов. Основной комплекс дисциплин, которые будущие провизоры проходили на базе фармацевтического института кафедры фармации с фармакогнозией, преподавал профессор Магнус Богданович Блауберг. В него входили: фармацевтическая пропедевтика, аналитическая химия, качественный анализ, фармацевтическая химия, фармакогнозия, объемный анализ, весовой анализ, судебная химия, фармацевтическая бухгалтерия, практические занятия по фармакогнозии [8].

В 1910 г. Иовель Григорьевич окончил с отличием фармацевтическое отделение и был удостоен звания провизора, а в ноябре следующего года он получил приглашение проф. М. Б. Блауберга (1866–1921) занять должность сверхштатного лаборанта при кафедре фармации с фармакогнозией (избран медицинским факультетом 25.11/8.12.1911 г. и утвержден в этой должности попечителем Одесского округа предложением 7/20.02.1912 г.)

[9]. Однако 3/16 декабря 1912 г. И. Г. Кутателадзе уволился и в 1913–1915 гг. работал управляющим аптекой и химико-фармацевтической лабораторией В. Пискарского в Одессе. В это же время, в сентябре 1913 г., он был приглашен в качестве лектора по фармацевтической рецептуре на курсы сестер милосердия при Касперовской общине Красного Креста.

В августе 1914 г. И. Г. Кутателадзе обратился к заведующему кафедрой фармакологии Новороссийского университета проф. П. Я. Борисову (1864–1916) с просьбой указать ему тему диссертации. Позднее он писал в “Curriculum vitae”: «Профессором любезно было изъявлено согласие, и я получил тему, приступив к разработке ее под личным руководством покойного» [10. — Л. 162 об.].

23 октября/5 ноября 1915 г. Иовель Григорьевич был утвержден в должности помощника прозектора кафедры фармакологии, где он продолжал работать над магистерской диссертацией. После смерти проф. Борисова фармакологическую лабораторию временно, по совместительству, возглавил заведующий кафедрой физиологии профессор Борис Петрович Бабкин (1877–1950). По его ходатайству 25 мая 1919 г. медицинский факультет избрал И. Г. Кутателадзе исполняющим обязанности прозектора.

С мая 1914 г., в связи с начавшейся мировой войной, Иовель Григорьевич одновременно работает лектором по фармацевтической рецептуре на курсах сестер милосердия военного времени, учрежденных при станции скорой медицинской помощи. В 1915 г. под его личным руководством в Одессе по Московской улице была оборудована фабрика для выработки гигроскопической ваты. В том же году, в период организации Комитетом в одесской Мариинской гимназии отдела по изготовлению противогазных повязок,

он взял на себя труд по приготовлению необходимого для пропитывания повязок раствора, за что от имени общего собрания Комитета помощи борцам за родину, учрежденного Одесским учебным округом, ему письменно была выражена благодарность [11].

В эти же годы Иовель Григорьевич продолжает интенсивно заниматься научной работой. В 1916 г. в фармакологической лаборатории Новороссийского университета он выяснял вопрос о действующих началах виноградного вина на изолированном сердце кошки. Для приготовления раствора Рингера — Локка, служащего для поддержания биения изолированного сердца, использовали виноградный сахар. Однако в связи с Первой мировой войной он исчез с рынка, как и многие другие химические препараты, импортируемые из Германии. Проф. Борисов предложил Иовелю Григорьевичу попробовать заменить виноградный сахар свекловичным. И. Г. Кутателадзе выяснил, что для приготовления раствора Рингера — Локка свекловичный сахар подходит, но его надо брать 0,19 %, вместо 0,1 % виноградного [12].

Исследование о действующих началах виноградного вина было закончено И. Г. Кутателадзе в 1917 г. Исследуя химический состав виноградного вина, он установил, что в процессе алкогольного брожения виноградного сока в последнем образуется органическое вещество, относящееся к аминам и обладающее выраженным физиологическим действием. Содержание данного амина при выдерживании вина нарастает, что объясняет механизм «старения» вина [13].

Продолжением этого исследования служит еще одна одесская работа И. Г. Кутателадзе, в которой он предложил химическую методику определения небольших количеств этилового спирта путем окис-

ления его бихроматом с получением зеленого окрашивания. Предложенный им способ позволял с достаточной точностью определять небольшие количества алкоголя [14].

В годы войны был выраженный «лекарственный голод», в связи с этим И. Г. Кутателадзе провел исследование сравнительного действия отечественного хлороформа и хлороформа «Pictet» на изолированное сердце [15].

В 1919 г. И. Г. Кутателадзе представил медицинскому факультету 50 экземпляров диссертации: «Материалы к фармакологии гваякола», которую он посвятил светлой памяти своего учителя проф. П. Я. Борисова [16]. 3 ноября этого же года состоялась публичная защита диссертации, и 12 ноября ученый был утвержден Советом университета в звании магистра фармации [17]. Официальным оппонентом на защите были профессор Б. П. Бабкин, М. Б. Блауберг и А. И. Щербаков (терапевт). Исследуя фармакологию и химию гваякола, Иовель Григорьевич разработал химические методы качественного и количественного определения данного соединения. Ему удалось первому выделить кристаллический гваякол из абсолютного гваякола. Ученым было показано, что после введения гваякола под кожу экспериментальным животным он выделяется в незначительном количестве дыхательным путем. После защиты диссертации, 30 апреля 1920 г., И. Г. Кутателадзе был избран приват-доцентом.

В 1920 г. в высшей школе Одессы проводится реорганизация. Медицинский факультет был выделен из университета и объединен с Высшими женскими медицинскими курсами, в результате чего был образован отдельный вуз — Одесская медицинская академия (ОМА). После смерти проф. М. Б. Блауберга (15 января 1921 г.), согласно постановлению Совета ОМА от 29 января 1921 г., заведывание ка-

федрой фармации с фармакогнозией было передано И. Г. Кутателадзе [18]. Это постановление Совета Академии было подтверждено 13 октября 1921 г. конкурсной комиссией при отделе медицинского образования Одесского губпрофобра [19]. В том же 1921 г. И. Г. Кутателадзе был назначен проректором по административно-хозяйственной части ОМА.

К этому времени проф. И. Г. Кутателадзе получил предложение занять кафедру фармации с фармакогнозией в созданном в 1918 г. Тифлисском университете (ныне Тбилисский университет). Он берет командировку и 5 ноября 1921 г. уезжает в Грузию, а 14 декабря 1921 г. как переведенный в Тифлисский университет был исключен из списков ОМА [20].

Так закончился одесский и начался тифлисский (тбилисский) период жизни и деятельности И. Г. Кутателадзе, где он с 1921 г. — профессор Тифлисского университета (с 1930 г. — Тифлисского медицинского института; ныне Тбилисский медицинский университет). В 1932–1963 гг. он — основатель и директор Тбилисского научно-исследовательского института фармакохимии (ныне Институт фармакохимии, с 1964 г. носит имя И. Кутателадзе). Одновременно он — декан фармакохимического факультета Тбилисского медицинского института (1931–1937), директор Тбилисского фармацевтического института (1937–1948). В 1951–1963 гг. основал и возглавлял научное общество фармацевтов Грузии. Основное научное направление в Тбилиси — выявление и изучение растений, содержащих различные химические классы биологически активных соединений, и создание на их основе препаратов медицинского назначения. И. Г. Кутателадзе — автор руководств для вузов на грузинском языке: «Фармацевтическая рецептура» (Тифлис, 1924; 2-е изд. — Тифлис, 1932), «Аналитическая химия. Часть 1:

Качественный анализ» (Тбилиси, 1941; 2-е изд. — Тбилиси, 1947), «Технология лекарственных форм» (Тбилиси, 1946) и др.

15 декабря 1963 г. на 77-м году жизни академик Иовель Григорьевич Кутателадзе скончался.

Выводы

1. Фармацевтическое образование И. Г. Кутателадзе получил в Новороссийском университете: в 1905 г. после сдачи экзамена был удостоен звания аптекарского помощника, в 1908–1910 гг. обучался на фармацевтическом отделении медицинского факультета университета, окончив его со званием провизора. Его учителем фармацевтики был проф. М. Б. Блауберг.

2. Научная деятельность И. Г. Кутателадзе началась на кафедре фармакологии под руководством проф. П. Я. Борисова. Здесь, на одесской кафедре, истоки основного научного направления ученого — изучение биологически активных веществ растительного происхождения и создание на их основе лекарственных препаратов.

3. В Одессе И. Г. Кутателадзе начал преподавательскую работу. В 1921 г. он — профессор и заведующий кафедрой фармации с фармакогнозией Одесской медицинской академии.

4. Именно одесский период жизни И. Г. Кутателадзе, став временем получения специального образования и годами становления его как ученого и преподавателя, определил дальнейший расцвет его педагогической, научно-исследовательской и научно-организационной деятельности в Грузии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Асатиани В. С. Деятель советской научной фармации / В. С. Асатиани // Сборник трудов Тбилисского научно-исследовательского химико-фармацевтического института. — Тбилиси, 1949. — Кн. 6. — С. XIII–XXI.

2. Гелбахуани П. Г. Иовель Григорьевич Кутателадзе [Некролог] / П. Г.

Гелбахиани, А. Е. Мшвидобадзе // Аптечное дело. – 1964. – № 3. – С. 94–95.

3. И. Г. Кутателадзе [Некролог] // Медицинская промышленность СССР. – 1964. – № 4. – С. 64.

4. Асатиани В. С. Памяти Иовеля Григорьевича Кутателадзе / В. С. Асатиани // Биологически активные вещества флоры Грузии. – 1967. – Вып. 10. – С. 7–10.

5. Кемертелидзе Э. П. Основоположник научной фармации : к 90-летию со дня рождения Иовеля Григорьевича Кутателадзе / Э. П. Кемертелидзе // Там же. – 1979. – Вып. 15. – С. 5–9.

6. Иовел Григорьевич Кутателадзе // Фармация. – 1988. – № 3. – С. 92–93.

7. Васильев К. К. Из истории медицинских связей Украины и Грузии. Грузины – преподаватели и питомцы Новороссийского университета / К. К. Васильев, Н. Чихладзе // Вісник Сумського державного університету. Серія «медицина». – 2006. – № 8 (92). – С. 41–54.

8. Государственный архив Одесской области (ГА ОО). – Ф. 45. – Оп. 5. – Д. 7279. – ЛЛ. 1–14 (Дело фармацевта И. Г. Кутателадзе).

9. ГА ОО. – Ф. 45. – Оп. 18. – Д. 411. – ЛЛ. 1–7 (Переписка о движении по службе И. Г. Кутателадзе).

10. ГА ОО. – Ф. 45. – Оп. 18. – Д. 644. – ЛЛ. 162–163. (Curriculum vite И. Г. Кутателадзе).

11. ГА ОО. – Ф. Р-2147. – Оп. 1. – Д. 18а. – Л. 122–122об. (Анкета И. Г. Кутателадзе).

12. Кутателадзе И. Г. О замене виноградного сахара в жидкости Ringer-Locke'a свекловичным / И. Г. Кутателадзе // Русский врач. – 1916. – № 12. – С. 281–282.

13. Кутателадзе И. Г. Открытие действующего начала виноградного вина / И. Г. Кутателадзе // Русский физиологический журнал. – 1919. – Т. 2. – С. 1–13.

14. Кутателадзе И. Г. Об определении небольшого количества этило-

вого алкоголя / И. Г. Кутателадзе // Ученые записки высшей школы г. Одессы. Отдел медицины и биологии. – 1921. – Т. 1, вып. 1. – С. 7–9.

15. Кутателадзе И. Г. О сравнительном действии русского хлороформа и хлороформа Pictet на изолированное сердце кошки / И. Г. Кутателадзе // Ученые записки высшей школы г. Одессы. Отдел медицины и биологии. – 1921. – Т. 1, вып. 1. – С. 3–7.

16. Кутателадзе И. Г. Материалы к фармакологии гваякола / И. Г. Кутателадзе. – Одесса, 1919. – 122 с.

17. ГА ОО. – Ф. 45. – Оп. 11. – Д. 22. – Л. 20.

18. Архив Одесского национального медицинского университета. – Д. 604. – ЛЛ. 1–13. (Личное дело проф. И. Г. Кутателадзе).

19. ГА ОО. – Ф. Р-2147. – Оп. 1. – Д. 77. – ЛЛ. 5, 14.

20. ГА ОО. – Ф. Р-2147. – Оп. 1. – Д. 19. – Л. 9.

УДК 615(47+57)(092)

М. С. Бекало, К. К. Васильев, В. И. Кресюн, В. В. Годован

К 125-ЛЕТИЮ ИОВЕЛЯ ГРИГОРЬЕВИЧА КУТАТЕЛАДЗЕ (1887–1963)

Статья посвящена жизни и деятельности И. Г. Кутателадзе — основателя высшего фармацевтического образования и научной фармации в Грузии, выдающегося фармакохимика, основателя и директора Тбилисского научно-исследовательского института фармакохимии, который с 1964 г. носит его имя, председателя научного общества фармацевтов Грузии и академика АН Грузинской ССР. Впервые подробно исследуется одесский период его деятельности.

Ключевые слова: Иовель Григорьевич Кутателадзе, фармация.

UDC 615(47+57)(092)

M. S. Bekalo, K. K. Vasilyev, V. I. Kresyun, V. V. Godovan

TO 125-ANNIVERSARY OF IOVEL GRIGORYEVICH KUTATELADZE (1887–1963)

The article is devoted to life and activity of I. G. Kutateladze, founder of higher pharmaceutical education and scientific pharmacy in Georgia, prominent pharmacologist, founder and director of the Tbilisi Research Institute of Pharmacology, which has had his name since 1964, chairman of scientific society of pharmacists of Georgia and academician of AS of Georgian SSR. The Odessa period of his activity has been studied in details for the first time.

Key words: Iovel Grigoryevich Kutateladze, pharmacy.

Передплачуйте і читайте журнал



ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

У випусках журналу:

Передплата приймається
у будь-якому передплатному
пункті

Передплатний індекс 08205

- ◆ Фундаментальні проблеми медицини та біології
- ◆ Нові медико-біологічні технології
- ◆ Оригінальні дослідження
- ◆ Огляди
- ◆ Інформація, хроніка, ювілеї

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ для журналу «Досягнення біології та медицини»

Звертаємо увагу авторів на те, що, починаючи з 2010 року, публікація матеріалів у журналах «Одеський медичний журнал» і «Досягнення біології та медицини», які видаються Одеським національним медичним університетом, — платна. Оплата здійснюється після рецензування статей та схвалення їх до друку, про що авторів повідомляють додатково.

Нижче подаємо реквізити для перерахування коштів за публікацію.

Одержувач платежу: Одеський національний медичний університет.

Банк: ГУДКУ в Одеській області, МФО 828011, р/р 31258273210481, ідент. код 02010801.

У призначенні платежу обов'язково вказати: код 25010200, за друк статті в журналі (назва журналу).

Копію квитанції про сплату просимо надсилати поштою на адресу: Одеський національний медичний університет, редакція журналу (назва журналу), Валіховський пров., 2, м. Одеса, 65082 — або факсом (048) 723-22-15 для В. Г. Ліхачової; тел. (048) 728-54-58 (р.), (097) 977-23-31 (м.), e-mail: vera@odmu.edu.ua.

До розгляду приймаються статті, які відповідають тематиці журналу й нижченаведеним вимогам.

1. Стаття надсилається до редакції у двох примірниках, підписаних усіма авторами. Вона супроводжується направленням до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу, а для вітчизняних авторів також експертним висновком, що дозволяє відкрити публікацію. До неї на окремому аркуші додаються відомості про авторів, які містять вчене звання, науковий ступінь, прізвище, ім'я та по батькові (повністю), місце роботи та посаду, яку обіймає автор, адресу для листування, номери телефонів і факсів.

Якщо у статті використано матеріали, які є інтелектуальною власністю кількох організацій і раніше не публікувалися, автор повинен надати дозвіл на їх публікацію кожної з цих організацій.

Автори повинні повідомити, для якої рубрики (розділу) призначена стаття. Основні рубрики (розділи) журналу: «Фундаментальні проблеми медицини та біології», «Нові медико-біологічні технології», «Оригінальні дослідження»,

«Огляди», «Інформація, хроніка, ювілеї». Докладніше про зміст рубрик (розділів) читайте на 3-й сторінці обкладинки.

2. Редакція віддає перевагу одноосібним роботам і роботам, виконаним невеликим колективом авторів (2–3). У першу чергу друкуються статті передплатників журналу, а також замовлені редакцією.

Не приймаються до розгляду статті, що вже були надруковані в інших виданнях, а також роботи, які за своєю сутністю є переробкою опублікованих раніше статей і не містять нового наукового матеріалу або нового наукового осмислення вже відомого матеріалу. За порушення цієї умови відповідальність цілком покладається на автора.

3. Мова статей — українська для вітчизняних авторів, російська для авторів з інших країн СНД.

4. Матеріал статті повинен бути викладеним за такою схемою:

- а) індекс УДК;
- б) ініціали та прізвище автора (авторів), науковий ступінь;
- в) назва статті;
- г) повна назва установи, де виконано роботу;
- д) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями;
- е) аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;
- ж) виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується означена стаття;
- з) формулювання цілей статті (постановка завдання);
- и) виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;
- к) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розвідок у даному напрямку;
- л) література;
- м) два резюме — мовою статті й англійською обсягом до 800 друкованих літер кожне за такою схемою: індекс УДК, ініціали та прізвище автора (авторів), назва статті, текст резюме, ключові слова (не більше п'яти).

5. Обсяг оригінальних та інших видів статей не повинен перевищувати 8 машинописних сторінок, оглядів — 10, коротких повідомлень — 2.

Зауважуємо: загальний обсяг містить усі елементи публікації, тобто заголовні дані, власне статтю чи повідомлення, перелік літератури, резюме, ключові слова, таблиці (не більше трьох), графічний матеріал (не більше двох рисунків або фото) тощо, крім відомостей про авторів. Але вільна площа окремих аркушів, на яких вміщено невеликі таблиці, рисунки та ін., із загального підрахунку вилучається.

6. Текст друкують на стандартному машинописному аркуші (ширина полів: лівого, верхнього та нижнього по 2 см, правого — 1 см), сторінка тексту повинна містити не більше 32 рядків по 64 знаки в рядку.

У статтях повинна використовуватися міжнародна система одиниць СІ.

Хімічні та математичні формули вдруковують або вписують. Структурні формули оформляють як рисунки. У формулах розмічають: малі та великі літери (великі позначають двома рисками знизу, малі — двома рисками зверху простим олівцем); латинські літери підкреслюють синім олівцем; грецькі літери обводять червоним олівцем, підрядкові та надрядкові цифри і літери позначають дугою простим олівцем.

До розгляду приймаються лише статті, виконані з використанням комп'ютерних технологій. При цьому до матеріалів на папері обов'язково додають матеріали комп'ютерного набору та графіки на дискеті — теж у двох примірниках. Текст слід друкувати шрифтом Times New Roman (Times New Roman Cyr) 14 пунктів через півтора інтервалу й зберігати у файлах форматів Word for Windows або RTF (Rich Text Format) — це дозволяє будь-який сучасний текстовий редактор.

Не слід імпортувати у текст ніякі об'єкти: таблиці, графіки, рисунки тощо.

7. Таблиці можна створювати лише засобами того самого редактора, який застосовано для набору основного тексту. Їх слід друкувати на окремих сторінках; вони повинні мати нумерацію та назву.

8. Графічний матеріал може бути виконаним у програмах Excel, MS Graph і поданим у окремих файлах відповідних форматів, а також у форматах TIF, CDR або WMF. При цьому роздільна здатність штрихових оригіналів (графіки, схеми) повинна бути 300–600 dpi B&W, напівтонових (фотографії та ін.)

200–300 dpi Gray Scale (256 градацій сірого). Ширина графічних оригіналів — 5,5; 11,5 та 17,5 см.

Рисунки та підписи до них виконують окремо і подають на окремому аркуші. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем слід указати його номер і назву статті, а в разі необхідності позначити верх і низ.

Відповідні місця таблиць і рисунків потрібно позначити на полях рукопису. Інформація, наведена в таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

9. Список літератури оформлюється відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006, а скорочення слів і словосполучень — відповідно до ДСТУ 3582-97 та ГОСТ 7.12-93 і 7.11-78.

Звертаємо увагу авторів на те, що оформлення списку літератури за новим ДСТУ суттєво відрізняється від попереднього. Для тих, хто не має доступу до повного тексту ДСТУ, на сайті Одеського національного медуніверситету наведено приклади оформлення бібліографічних записів. Доступ за посиланням <http://odmu.edu.ua/index.php?v=1179>.

Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 5 років і лише в окремих випадках — більш ранні публікації. В оригінальних роботах цитують не більше 10 джерел, а в оглядах — до 30. До списку літературних джерел не слід включати роботи, які ще не надруковані.

У рукопису посилання на літературу подають у квадратних дужках згідно з нумерацією за списком літератури. Література у списку розміщується згідно з порядком посилань на неї у тексті статті. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються за хронологічним порядком.

На кожену роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису.

10. Редакція залишає за собою право рецензування, редакційної правки статей, а також відхилення праць, які не відповідають вимогам редакції до публікацій, без додаткового пояснення причин. Рукописи авторам не повертаються.

11. Статті, відіслані авторам для виправлення, слід повернути до редакції не пізніше ніж через три дні після одержання. В авторській коректурі допустиме виправлення лише помилок набору.

12. Статті треба надсилати за адресою: Редакція журналу «Досягнення біології та медицини», Одеський національний медичний університет, Валіховський пров., 2, Одеса, 65082, Україна.

Редакційна колегія

Журнал

ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

- ▶ **проблемні статті з нових медико-біологічних технологій**
 - * технології створення нових лікарських засобів, вакцин, діагностикумів
 - * біотехнології в лабораторній практиці
 - * діагностичні, лікувальні та профілактичні технології

- ▶ **оригінальні дослідження — результати пріоритетних робіт, що вносять суттєвий вклад у розвиток медицини та біології**

- ▶ **статті з фундаментальних проблем медицини та біології**
 - * молекулярної біології та генетики
 - * біології та біофізики клітин
 - * фізіології, біохімії та морфології людини
 - * експериментальної та клінічної фармакології та патофізіології
 - * нові досягнення в галузі вивчення етіології та патогенезу захворювань
 - * сучасні досягнення в діагностиці, профілактиці та лікуванні захворювань

- ▶ **огляди з сучасних актуальних проблем біології та медицини**

- ▶ **інформація, хроніка, ювілеї**

