

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) введенням 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-

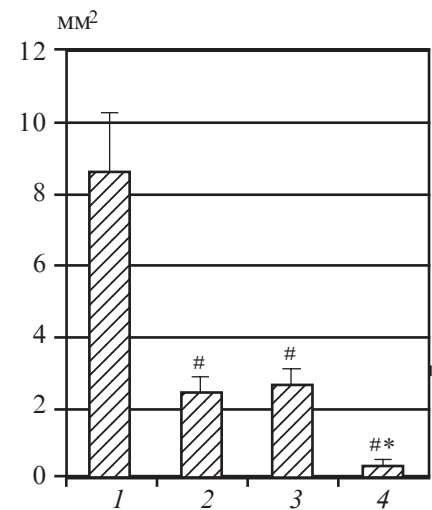


Рис. 1. Прояви виразкового ураження шлунка щурів за різних умов експериментальної терапії: за віссю ординат — площа виразкового ураження; за віссю абсцис — групи спостереження: 1 — контроль; 2 — ПТФ (100 мг/кг); 3 — L-депреніл (0,5 мг/кг); 4 — ПТФ (50 мг/кг) + L-депреніл (0,5 мг/кг); # — $P < 0,05$ порівняно 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 В, 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 tripsin, amylase activity along with the decreasing of the level of tripsin 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]. Причем в патогенезе пове-