

Висновки

1. «Димексером» позитивно впливає на динаміку загоювання різаних ран: зменшує нейтрофільну інфільтрацію, прискорює початок макрофагальної реакції, сприяє дозріванню в більш ранні терміни ендотеліоцитів і фібробластів.

2. Найбільшу ранозагоювальну дію «Димексером» виявляє на 3-тю–5-ту добу лікування ран, що дозволяє реко-

мендувати його використання у I фазі ранового процесу.

3. За цитологічними показниками ранозагоювальний ефект «Димексерому» вищий, ніж у препаратів порівняння: ксероформної мазі на вазеліновій основі та мазі Вишневського.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Теория и практика местного лечения гнойных ран* / Е. Д. Безуглая, С. Г. Белов, В. Г. Гунько и др.; Под ред. Б. М. Даценко — К.: Здоров'я, 1995. — 384 с.

2. *Девятков В. А. Оценка динамики раневого процесса* // Хирургия. — 1998. — № 11. — С. 46-48.

3. *Критерии течения раневого процесса* / С. В. Сандер, О. И. Бондарчук, Н. Д. Желиба, А. А. Вилцанюк // Клін. хірургія. — 1996. — № 1. — С. 14-16.

4. *Фенчин К. М. Заживление ран.* — К.: Здоров'я, 1979. — 165 с.

5. *Chronological ageing and photo-ageing of the fibroblasts and the dermal connective tissue* / M. Wlaschek, J. Tantsheva-Poor, L. A. Schneider et al. // J. Clin. Exp. Dermatol. — Vol. 26, N 7. — P. 8.

УДК 616.379-008.64-092.9]-085.357:577.175.734

Ю. М. Колесник, В. В. Дунаєв, М. П. Красько

ВПЛИВ ХОЛЕЦИСТОКИНІНУ ОКТАПЕПТИДУ (26–33) НА ЕНДОКРИННУ ФУНКЦІЮ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ У ТВАРИН З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ДІАБЕТОМ

Запорізький державний медичний університет

З моменту виділення холецистокиніну (ХЦК) зі слизової оболонки дванадцятипалої кишки як речовини з холекінетичною активністю (1928) і стимулювальною дією на панкреатичне ферментовиділення (1943) значно збільшився обсяг повідомлень про його роль у регуляції багатьох фізіологічних процесів. Раніше було виявлено ХЦК у різних структурах центральної (в корі головного мозку, гіпоталамусі, гіпокампі, спинному мозку) та периферичній нервовій системі. Встановлено, що цей пептид утворюється *de novo*, визначається у фракціях синаптичних пухирців і синаптичних мембранах нейронів, може нагромаджуватися і транспортуватися *p. vagus* в проксимальному напрямку з відносно великою швидкістю [1; 2]. Ці та інші чисельні відомості вказують на те, що ХЦК, мабуть, виконує роль нейротрансмітера, бере участь у регуляторних процесах [1; 3–5]. Деякі автори не виключають, що ХЦК може бути попередником у біосинтезі більшості нейропептидів [2].

У процесі біодеградації ХЦК утворюються пептиди з різною кількістю амінокислотних залишків, які можуть вступати у взаємодію з ХЦК-рецепторами. Виділяють I та II типи рецепторів, які складаються з 7 трансмембранних доменів і мають G-білокзв'язувальні ділянки [2]. Обидва типи рецепторів виявлено в головному мозку і нервових терміналях. Однак найбільшу кількість ХЦК-рецепторів локалізовано в підшлунковій залозі. Так, на ацинусах острівців — рецептори I та II типу на β -клітинах підшлункової залози [1; 6]. Взаємодія з ними екзогенно введеного ХЦК призводить до інсуліностимулювального ефекту та до збільшення інкреції ферментів підшлункової залози.

У даній роботі з використанням імуноцитохімічних методів досліджень було вивчено функціональну активність α - і β -клітин підшлункової залози у здорових тварин і тварин з цукровим діабетом в умовах введення їм холецистокиніну октапептиду (26–33). З

метою диференціації центральних і периферичних ефектів ХЦК, останній вводили експериментальним тваринам інтрацеребровентрикулярно, інтраперитонеально, а також шляхом кон'юнктивальних інстиляцій.

Матеріали та методи дослідження

Досліди виконано на 120 щурах-самцях лінії Вістар масою 250–300 г. Цукровий діабет моделювали одноразовим внутрішньочеревинним введенням стрептозотоцину (SIGMA Chemical, США) дозою 50 мг/кг.

Через 3 тиж, тобто після розвитку стрептозотозиніндукованого діабету у тварин виникли стандартні метаболічні порушення, які обумовлені відносною інсуліновою недостатністю. В цей період експериментальним тваринам, а також групі здорових тварин кожен день вводили холецистокиніну октапептид 26–33 (ХЦК8) (Peninsula Laboratories Inc., США) інтраперитонеально (i. p.) дозою 18,4 мкг/кг, інстиляції в кон'юнктивальну порожнину



(к. і.) обох очей по 0,4 мкг/кг та інтрацеребровентрикулярно (і. ц.) — 0,096 мкг/кг. При визначенні дозових режимів виходили з того, що рівень октапептиду в плазмі інтактних щурів становить 2–4 пмоль/л, причому максимальну біологічну дію чинить сульфатована форма пептиду, а несольфатована форма активна лише на 10 % [8]. Крім того, враховували дані про суттєве зменшення рівня октапептиду в діабетичних тварин [4; 7; 9], зниження у них чутливості до ХЦК, а також літературні дані про дозові режими інших дослідників [1; 3; 4; 8].

Після останнього введення ХЦК8 тварин під етаміналовим наркозом декапітували, вилучали підшлункову залозу і вивчали функціональну активність α - і β -клітин.

Імуноцитохімічне визначення глюкагону в α -клітинах підшлункової залози проводили на зрізах завтовшки 5 мкм, на які після депарафінізації і регідратації наносили мишачі моноклональні антитіла до глюкагону (у розведенні 1:2000) і інкубували протягом 16 год при $T = 4^\circ\text{C}$, після чого наносили кролячі антитіла проти IgG миші (в розведенні 1:64), кон'юговані з FITC (SIGMA Chemical, США) — інкубація 60 хв при $T = 37^\circ\text{C}$.

Імуноцитохімічне визначення інсуліну в β -клітинах підшлункової залози визначалося на зрізах після їх депарафінізації й обробки 0,1%-м розчином трипсину в 0,1%-го розчину CaCl_2 , у подальшому зрізи інкубували протягом 30 хв з нормальною козячою сироваткою (розведення 1:10), з первинними антитілами (розведення 1:200) протягом 16 год при $T = 4^\circ\text{C}$. Після промивання зрізи інкубували 60 хв ($T = 37^\circ\text{C}$) зі вторинними антитілами, які кон'юговані з FITC у розведенні 1:100 (SIGMA Chemical, США).

Імунофлюоресценцію, яка пов'язана з вмістом глюкагону

та інсуліну, вивчали в ультрафіолетовому спектрі збудження 390–420 нм за допомогою автоматизованого комплексу, який складається з люмінесцентного мікроскопа ЛЮАМ-И2 (ЛОМО, Росія) з фотометричною насадкою ФМЭЛ-1А і цифровим вольтметром В-7-16А, поєднаним з ПК Atari-130XE. За допомогою зонда площею 125 мкм² фотометрували інтенсивність флюоресценції в ділянці 490 нм, яка характерна для спектра люмінесценції FITC. У кожній експериментальній групі фотометрували всі α - та β -клітини острівців Лангерганса й автоматично реєстрували такі параметри: кількість клітин у кожному острівці, вміст гормону в кожній клітині (в умовних мікроодиницях), що був прямо пропорційний інтенсивності флюоресценції фотометрованої клітини та в острівцях загалом.

Вміст інсуліну в сироватці крові визначали радіоімунним методом за допомогою набору РІО-ИНС-ПГ-¹²⁵I (ИБОХ АН Білорусь), згідно з протоколом визначення. Рівень глюкози в крові визначали глюкозоксидазним методом) за допомогою приладу ONE TOUCH II (SC Johnson, США).

Результати дослідження та їх обговорення

Наприкінці 5-тижневого терміну розвитку стрептозотозиндукованого діабету у експериментальних тварин відмічались статистично значущі та специфічні зміни морфофункціональної активності α - і β -клітин острівців Лангерганса підшлункової залози (табл. 1). Порівняно з інтактними щурами, у тварин з діабетом кількість β -клітин зменшувалася на 46 %, вміст у них інсуліну знижувався на 10 %, відмічалось зниження рівня інсуліну в сироватці крові в 2,3 рази і зростання рівня глюкози майже в 5 разів. Такий характер змін

був обумовлений деструкцією 46 % β -клітин острівців Лангерганса. Тим же часом відмічалось збільшення в 4,4 рази кількості α -клітин і продукції в них глюкагону на 9 %, а в острівцях у цілому в 4,8 рази.

На фоні типової для цукрового діабету дисфункції підшлункової залози, яка пов'язана зі значною деструкцією β -клітин, зниженням внутрішньоострівцевої продукції інсуліну і усуненням гальмівного впливу на α -клітини, які посилюють біосинтез глюкагону, введення щурам з діабетом ХЦК8, незалежно від шляхів, вірогідно збільшувало продукцію інсуліну β -клітинами і зменшувало рівень глюкагону в α -клітинах і в острівцях Лангерганса в цілому, не впливаючи на кількість інкреторних клітин підшлункової залози (табл. 2). Отже, в умовах експерименту була принципово підтверджена біологічна активність ХЦК8, яка пов'язана з його центральним і периферичним регулювальним впливом на функціональну активність підшлункової залози, що приводило до часткової нормалізації їх функціональної активності.

Слід відзначити, що при кількісному аналізі вплив ХЦК8 на функціональну активність β -клітин залежно від шляхів введення визначається максимальний активізуючий вплив октапептиду при к. і. та і. п. способах введення, при яких значення внутрішньоострівцевої продукції інсуліну вірогідно перевищували рівень гормонів, що спостерігалось як у тварин з діабетом, так і у здорових. При цьому ХЦК8, який вводили і. ц., хоча й збільшував вміст інсуліну в β -клітинах щурів з діабетом, але рівень гормону не досягав величин інтактних тварин, і інсуліно-стимулювальна активність пептиду при даному способі введення була вірогідно нижчого, ніж при його і. п. і к. і. способах введення.



Зміна вмісту гормонів в α - і β -клітинах острівців Лангерганса підшлункової залози та вміст інсуліну, глюкози в крові у здорових тварин і тварин з цукровим діабетом, М \pm м

Групи тварин	Функціональна активність α - і β -клітин острівців Лангерганса							Вміст інсуліну в сироватці, пмоль/л	Вміст глюкози в крові, ммоль/л
	Кількість α -клітин в острівцях	Вміст глюкагону в α -клітинах (Уо)	Вміст глюкагону в острівцях (Уо)·10 ³	Кількість β -клітин в острівцях	Вміст інсуліну в β -клітинах (Уо)	Вміст інсуліну в острівцях (Уо)·10 ³	Вміст інсуліну в сироватці, пмоль/л		
Контроль	8,2 \pm 2,1	3194,1 \pm 17,3	26,2 \pm 0,1	30,9 \pm 2,1	3137,4 \pm 5,1	96,9 \pm 0,1	132,4 \pm 5,9	3,54 \pm 0,23	
Стрептозотонін-індукований діабет									
3 тиж перебігу	17,4 \pm 4,7 ^{1c}	3201,6 \pm 15,2	55,7 \pm 0,3 ^{1c}	17,9 \pm 2,7 ^{1c}	3114,8 \pm 4,8 ^{1c}	55,8 \pm 0,1 ^{1c}	73,8 \pm 8,9 ^{1c}	20,56 \pm 1,65 ^{1c}	
5 тиж перебігу	36,2 \pm 6,8 ^{2c2b}	3484,7 \pm 15,5 ^{3a2c}	126,1 \pm 0,6 ^{1c2c}	16,7 \pm 2,5 ^{1c}	2842,8 \pm 2,6 ^{1c2c}	47,5 \pm 0,1 ^{1c2b}	57,0 \pm 5,5 ^{1c2a}	24,94 \pm 2,70 ^{1c}	

Примітка. Вірогідна різниця: а — $P < 0,05$; б — $P < 0,01$; с — $P < 0,001$ стосовно: 1 — контролю, 2 — показників 3-тижневого діабету.

Таблиця 2

Функціональна активність ендокринних клітин підшлункової залози острівців Лангерганса і вміст інсуліну в сироватці крові у стрептозотонініндукованих тварин при введенні їм ХЦК8 різними шляхами, М \pm м

Показники	Функціональна активність α -клітин острівців Лангерганса						Функціональна активність β -клітин острівців Лангерганса							
	Кількість α -клітин в острівцях		Вміст глюкагону в α -клітинах (Уо)		Вміст глюкагону в острівцях (Уо)·10 ³		Кількість β -клітин в острівцях		Вміст інсуліну в β -клітинах (Уо)		Вміст інсуліну в острівцях (Уо)·10 ³		Вміст інсуліну в сироватці крові	
	Здорові	3 діабетом	Здорові	3 діабетом	Здорові	3 діабетом	Здорові	3 діабетом	Здорові	3 діабетом	Здорові	3 діабетом	Здорові	3 діабетом
Контроль	8,2 \pm 2,1	36,2 \pm 6,8	3194,1 \pm 17,3	3484,7 \pm 15,5	26,2 \pm 0,1	126,1 \pm 0,6	30,9 \pm 2,1	16,7 \pm 2,5	3137,4 \pm 5,1	2842,8 \pm 2,6	96,9 \pm 0,2	47,5 \pm 0,1	132,4 \pm 5,9	57,0 \pm 5,5
ХЦК8														
к. і	15,6 \pm 4,4	31,7 \pm 6,7	2891,6 \pm 11,3 ^{1b}	3180,7 \pm 13,9 ^{1c}	24,9 \pm 0,1 ^{1c}	100,8 \pm 0,4 ^{1c}	26,7 \pm 4,9	17,9 \pm 2,5	3030,3 \pm 3,9 ^{1a}	3405,6 \pm 18,8 ^{1c}	81,0 \pm 0,1 ^{1c}	61,0 \pm 0,3 ^{1c}	101,4 \pm 15,0 ^{1c}	69,0 \pm 17,9
і. ц. в.	11,1 \pm 2,8	45,3 \pm 5,8	3026,4 \pm 9,8 ^{1c2c}	3288,4 \pm 4,3 ^{1c2c}	33,6 \pm 0,1 ^{1c2c}	149,0 \pm 0,2 ^{1c2c}	32,8 \pm 6,1	18,4 \pm 1,0	3147,2 \pm 16,0	2997,4 \pm 14,5 ^{1c2c}	103,2 \pm 0,5 ^{1c2c}	55,2 \pm 0,2 ^{1c2c}	80,1 \pm 16,7 ^{1b}	92,3 \pm 16,1 ^{1b}
і. п	17,1 \pm 5,6	42,4 \pm 4,6	2881,8 \pm 7,2 ^{1c3c}	3409,4 \pm 6,3 ^{1b2c3c}	29,1 \pm 0,1 ^{1c2c3c}	144,6 \pm 0,3 ^{1c2c3c}	25,6 \pm 3,1	20,2 \pm 3,1	2703,5 \pm 7,9 ^{1c2c3c}	3334,5 \pm 21,8 ^{1c2c3c}	69,2 \pm 0,1 ^{1c2c3c}	67,4 \pm 0,3 ^{1c2b3c}	94,5 \pm 9,4 ^{1c}	92,6 \pm 11,8 ^{1b2b}

Примітка. Вірогідна різниця: а — $P < 0,05$; б — $P < 0,01$; с — $P < 0,001$ стосовно: 1 — контролю, 2 — показників при к. і., 3 — показників при і. ц. в.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Effects of cholecystokinin CCK-8, CCK-33, and gastric inhibitory polypeptide (GIP) on basal and meal-stimulated pancreatic hormone secretion in man* / B. Ahren, M. Pettersson, K. Uvnäs-Moberg et al. // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 1991. — Vol. 13. — P. 153-1615.
2. *Funakoshi A. Cholecystokinin and cholecystokinin receptor* // *Nippon. Rinsho.* — 1996. — Vol. 54. — P. 1097-1103.
3. *Blevins E. J., Stanley G. B., Reidelberger R. D. Brain regions where cholecystokinin suppresses feeding in rats* // *Brain Res.* — 2000. — Vol. 860. — P. 1-10.
4. *Defect in pancreatic exocrine and endocrine response to CCK in genetically diabetic OLETF rats* / I. Tachibana, T. Akiyama, K. Kanagawa et al. // *Am. J. Physiol.* — 1996. — Vol. 270, N 4. — Pt. 1. — P. G730-G737.
5. *Multiple regulatory elements result in regional specificity in circadian rhythms of neuropeptide expression in mouse SCN* / R. Silver, A. I. Sookhoo, J. LeSauter et al. // *Neuroreport.* — 1999. — Vol. 10, N 15. — P. 3165-3174.
6. *Колесник Ю. М., Абрамов А. В., Василенко Г. В. Изменения эндокринной части поджелудочной железы белых лабораторных крыс при сахарном диабете, адаптации к гипоксии и их сочетании (иммуноцитохимическое исследование)* // *Морфология.* — 1996. — № 1. — С. 91-94.
7. *Абрамов А. В. Вплив хронічного введення холецистокініну на функціональний стан бета-клітин підшлункової залози щурів в нормі і при експериментальному цукровому діабеті* // *Ендокринологія.* — 1997. — Т. 2, № 2. — С. 36-40.
8. *Endocrinology and metabolism* / P. Felig, J. D. Baxter, A. E. Broadus, L. A. Broadus. — N.Y.: McGraw-Hill, 1995.
9. *Pathways of Fos expression in locus ceruleus, dorsal vagal complex, and PVN in response to intestinal lipid* / H. Monnikes, G. Lauer, C. Bauer et al. // *Am. J. Physiol.* — 1997. — Vol. 273, N 6. — Pt. 2. — P. R2059-R2071.

УДК 616.12-008.318-085.22-02-073.96]-092.9

М. Р. Хара

ВПЛИВ ТРАЗИКОРУ НА ЧАСТОТУ СЕРЦЕВИХ СКОРОЧЕНЬ І ПОКАЗНИКИ КАРДІОІНТЕРВАЛОГРАФІЇ НЕКАСТРОВАНИХ ТА КАСТРОВАНИХ САМЦІВ І САМОК ЩУРІВ

Тернопільська державна медична академія ім. І. Я. Горбачевського

Вступ

Відомо, що зміни гормонального статусу людини часто спричиняють розвиток серцево-судинної патології, порушення серцевого ритму [1], і одним із механізмів є активація адренорецепторів в умовах стресу. За даними [2], самці і самки тварин відрізняються за ступенем активації надниркових залоз в умовах фізіологічного стресу, що зумовлює кращу адаптацію самок. Різна стійкість міокарда самців і самок до дії токсичних доз адреналіну [3] є наслідком вищого контролю холінергічної ланки вегетативної нервової системи (ВНС) за діяльністю міокарда самок. Враховуючи, що одним із патогенетичних принципів протекції серця від стресорного ушкодження є застосування β -адреноблокаторів, нас зацікавила проблема особливостей холінергічного контролю міокарда тварин різної статі при їх застосуванні та вплив

кастрації на реактивність міокарда і ВНС.

Матеріали та методи дослідження

Досліди проведені на 10 некастрованих (НК) та 11 кастрованих (К) самцях (σ), на 12 некастрованих та 11 кастрованих самках (φ) лінії Вістар масою 170–220 г. Реакцію серця на внутрішньочеревинне (0,8 мг/кг) введення тразикору (ТР) оцінювали за динамікою ЧСС (через 5, 15, 30, 45, 60 хв, 24 год). Холінергічну регуляцію серця вивчали методом математичного аналізу кардіоінтервалограм за показниками M_0 , ΔX та IH [4]. Кастрували тварин за методом [5]. Для статистичного аналізу користувалися критерієм Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

Некастровані φ відрізнялися від НК σ більшим ΔX та меншим IH , що свідчить про переважання холінергічного

впливу ВНС на ритм серця (табл. 1). Тразикор зменшив ЧСС у НК σ вже на 5-й хвилині на 8,4 %. Брадикардія тривала 60 хв з максимальним ефектом на 45-й хвилині. У НК φ зменшення ЧСС на 5-ту хвилину становило 14,1 %, далі відбулося поступове наростання, відновлення на 60-й хвилині та переважання контрольного рівня через добу. Математичний аналіз кардіоінтервалограм показав, що ТР спричинював збільшення величини M_0 у НК σ також на 5-й хвилині, максимальну динаміку спостерігали на 45-й хвилині, а відновлення — через добу. Величина M_0 у НК φ була більшою за контроль на 5-й та 15-й хвилині, далі спостерігали зменшення показника, проте відновлення відбулося лише через добу. Порівняння груп тварин довело, що на 45-й і 60-й хвилині та через добу величина M_0 у НК σ була більшою, ніж у НК φ . Зменшення величини ΔM_0 у НК σ спостерігали на 5,

