

підвищуючи стійкість нейронів, особливо кори, до недостатності кисню.

Висновки

Введення мемантину перед гострою гіпоксією запобігає активації ПОЛ і нормалізує стан антиоксидантної рівноваги в окремих структурах головного мозку лабораторних щурів, особливо у фронтальній корі.

ЛІТЕРАТУРА

1. Лукьянова Л. Д. Биоэнергетическая гипоксия: понятие, механизмы и способы коррекции // Бюл. exper. биол. и мед. — 1997. — Т. 124, № 9. — С. 244-253.
2. Вовлечение глутаматных рецепторов (NMDA-типа) в реакции

нейронов мозга на аноксию различной длительности / М. О. Самойлов, А. А. Мокрушин, Д. Г. Семенов и др. // Там же. — 1998. — Т. 125, № 1. — С. 503-505.

3. Мошарова И. В. Типы глутаматных рецепторов и их роль в осуществлении синаптической передачи // Нейрохимия. — 2001. — Т. 18, № 1. — С. 3-18.

4. Заморський І. І., Кметь О. Г. Модель виявлення вікової чутливості до дії ксенобіотиків за ішемічно-реперфузійного пошкодження головного мозку // Тези доп. наук. конф. «Вікові аспекти чутливості організму до ксенобіотиків». — Чернівці: Медик, 2002. — С. 6.

5. Гмиро В. Е., Сердюк С. Е. Поиск избирательных блокаторов NMDA и AMPA/каинатных рецепторов в ряду бис-амониевых соединений с адамантильными радикалами // Эксперим. и клин. фармакология. — 2000. — Т. 63, № 1. — С. 7-13.

6. Spanagei R., Eilbacher B., Wilke R. Memantine-induced dopamine release in the prefrontal cortex and striatum of the rat — a pharmacokinetic microdialysis study // Eur. J. of Pharm. — 1994. — Vol. 262. — P. 21-26.

7. Sherwood N., Timiras P. Astero-taxic atlas of the developing rat brain. — Los Angeles; London: University of California press; Berkeley, 1970. — 204 p.

8. Владимиров Ю. А., Арчаков А. И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. — М.: Наука, 1972. — 252 с.

9. Королюк М. А., Иванова Л. И., Майорова И. Г. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. — 1988. — № 1. — С. 16-19.

10. Геруш І. В., Мецишен І. Ф. Стан глутатіонової системи крові за умов експериментального виразкового ураження гастродуоденальної зони та дії настійки ехінацеї пурпурової // Вісник проблем біол. та мед. — 1998. — № 7. — С. 10-15.

УДК 616.441-008.61:612.018

В. М. Кравченко, Т. С. Божко, Л. М. Вороніна, І. В. Комарова

ВИВЧЕННЯ СПЕЦИФІЧНОЇ АКТИВНОСТІ НОВОЇ СПОЛУКИ НА ЕУТИРЕОЇДНІЙ ЩИТОПОДІБНІЙ ЗАЛОЗІ ЛЮДИНИ

Національний фармацевтичний університет, Харків,
Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського АМН України, Харків

Тиреоїдна патологія є найбільш розповсюдженою в структурі ендокринних захворювань. Очевидно, така тенденція збережеться і в майбутньому, бо останніми десятиріччями відмічається неухильне збільшення розповсюдження захворювань щитоподібної залози (ЩЗ) [1].

Для України вивчення проблеми розповсюдження патологій ЩЗ та їх медикаментозної корекції є особливо актуальним у зв'язку з наслідками аварії на Чорнобильській АЕС, недостатнім рівнем забезпеченості населення країни йодом, іншими негативними факторами навколишнього середовища. Так, рівень захворюваності на тиреотоксикоз із дифузним токсичним зобом в Україні, за

даними на 2001 р., становив 96,4 випадку на 100 тис. населення [2], тобто розповсюдженість цієї патології в країні перевищує середньостатистичні дані для населення земної кулі [3].

Одним із методів лікування тиреотоксикозів сьогодні є терапія тиреостатичними засобами, з-поміж яких найбільш поширеним в Україні є мерказоліл. Проте, як відомо, мерказоліл поряд зі специфічною антитиреоїдною дією може спричинити негативні побічні ефекти [4]. Тому надзвичайно важливим напрямком сучасної фармакології є пошук і вивчення сполук з новим механізмом дії, які не поступаються за антитиреоїдною активністю мерказолілу і тим же часом мають мало

побічних ефектів і не володіють високою токсичністю.

У Національному фармацевтичному університеті було проведено цілеспрямований синтез хімічних сполук із передбачуваною антитиреоїдною активністю, з-поміж яких виявлено сполуку, похідну малонової кислоти (умовна назва тетракон), з вираженою специфічною активністю і низькою токсичністю (LD_{50} для щурів дорівнює 6380 мг/кг при пероральному введенні), яка вивчається всебічно як потенційний тиреостатичний лікарський засіб. Метою нашого дослідження було вивчення специфічної активності тетракону на органічній культурі щитоподібної залози людини відповідно до методичних рекомендацій з



доклінічного вивчення тиреостатичних і тиреоїдстимулювальних засобів [5].

Матеріали та методи дослідження

Роботу виконано на післяопераційних зразках щитоподібної залози двох хворих на вузловий зоб. Діагноз було визначено до операційного втручання та підтверджено даними гістоморфологічного вивчення зразків видаленої частини залози.

Антитиреоїдну активність тетракону вивчали за дозами 10^{-7} і 10^{-9} М й оцінювали за даними вмісту тиреоїдних гормонів тироксину (T_4) і трийодтироніну (T_3) у тканині щитоподібної залози і за зміною рівня їх елімінації в інкубаційне середовище через 3 і 18 год при температурі 37°C [6]. Як препарат порівняння використовували мерказоліл відповідними дозами.

Рівень вільного T_4 в інкубаті, вміст загальних T_4 , T_3 і тиреоглобуліну в екстрактах щитоподібної залози визначали за допомогою тест-наборів на імуноферментному аналізаторі.

Результати досліджень оброблено методом статистичного аналізу з використанням критерію Стьюдента — Фішера [7].

Результати дослідження та їх обговорення

Здійснено порівняльну оцінку впливу тетракону і мерказолілу на секреторну активність еутиреоїдних фрагментів щитоподібної залози хворих після 3- і 18-годинної інкубації (табл. 1). Із наведених даних видно, що досліджувана сполука тетракон за своїми антитиреоїдними властивостями не поступається, а в деяких випадках і перевершує препарат порівняння. Проведений тест на чутливість тканини щитоподібної залози до тиротропного гормону (ТТГ) показав достатньо високу реактивну здатність ексалтантів, виділених із обох залоз. Так, під впливом тиротропіну після 3-годинної інкубації відбувається вірогідне збільшення вмісту вільного тироксину, що свідчить про підвищення секреторної активності фрагментів ЩЗ [8].

Порівняння ефектів мерказолілу і тетракону за даними вмісту вільного T_4 як після

3-годинної інкубації, так і після 18-годинної експозиції показало високу тиреостатичну активність останнього. Причому дозою 10^{-7} М активність тетракону перевищувала активність мерказолілу на обох залозах. Тетракон проявляє більш стабільний тиреостатичний ефект в обох досліджуваних дозах, вірогідно знижує викид вільного тироксину із тканини залози в інкубат. Можна припустити, що на першому етапі дослідження (3-годинна експозиція) тиреостатичний ефект як тетракону, так і мерказолілу проявляється завдяки сповільненню елімінації тиреоїдних гормонів із тканини залози. Подальше вірогідне зниження вмісту вільного T_4 порівняно з контролем на фоні 18-годинної експозиції з тетраконом, можливо, пов'язане з його пригнічувальним впливом на біосинтез тиреоїдних гормонів у тироцитах.

Для перевірки цього припущення було проведено вивчення вмісту загальних T_3 , T_4 і тиреоглобуліну безпосередньо в екстрактах тканини ЩЗ після 18-годинної інкубації (табл. 2). Як і при оцінці секреторної ак-

Таблиця 1

Вплив тетракону і мерказолілу на секреторну активність еутиреоїдної щитоподібної залози людини

Умови досліджу	Вільн. T_4 , 3-год. інкубація		Вільн. T_4 , 18-год. інкубація	
	пмоль/л	Зміни від контролю, %	пмоль/л	Зміни від контролю, %
Зразок 1				
Контроль	53,20±4,49	—	85,60±3,85	—
ТТГ, 0,1 МО/мл	88,40±7,49*	+66	104,00±7,70**	+21
Мерказоліл, 10^{-7} М	56,40±2,78	+6	80,00±2,35	-7
Мерказоліл, 10^{-9} М	30,00±4,71*	-44	64,20±3,64*	-25
Тетракон, 10^{-7} М	35,20±4,70*	-34	55,20±3,85*	-36
Тетракон, 10^{-9} М	33,20±4,28*	-38	65,00±2,14*	-24
Зразок 2				
Контроль	30,40±3,78	—	47,20±2,52	—
ТТГ, 0,1 МО/мл	45,00±3,38*	+48	54,60±2,57**	+16
Мерказоліл, 10^{-7} М	22,20±2,52**	-27	39,40±3,16**	-17
Мерказоліл, 10^{-9} М	18,60±2,63*	-39	29,60±4,13*	-37
Тетракон, 10^{-7} М	19,20±2,09*	-37	29,80±2,80*	-37
Тетракон, 10^{-9} М	20,60±2,28**	-32	34,40±3,50*	-27

Примітка. У табл. 1 і 2: * — вірогідність відмінностей порівняно з контролем; ** — тенденція до вірогідності спостережуваних змін.



Вплив тетракону і мерказолілу на вміст тиреоїдних гормонів і тиреоглобуліну в екстрактах еутиреоїдної щитоподібної залози людини

Умови досліджу	T ₄ в 1 мг тканини		T ₃ в 1 мг тканини		T ₃ /T ₄ ·10 ²		Тиреоглобулін	
	нмоль/(л·мг)	%	нмоль/(л·мг)	%		%	нг/(мл·мг)	%
Зразок 1								
Контроль	9,44±1,31	—	0,27±0,03	—	3,00±0,51	—	3,96±0,18	—
ТТГ, 0,1 МО/мл	16,83±1,97*	+78	0,44±0,03*	+62	2,41±0,08	-20	3,53±0,11	-11
Мерказоліл, 10 ⁻⁷ М	4,72±0,48*	-50	0,22±0,03	-19	4,73±0,64**	+58	2,69±0,22*	-32
Мерказоліл, 10 ⁻⁹ М	4,24±0,50*	-55	0,14±0,02*	-48	3,20±0,23	+6	3,41±0,22**	-14
Тетракон, 10 ⁻⁷ М	5,17±0,67*	-45	0,16±0,02*	-40	3,10±0,17	+3	3,40±0,26**	-15
Тетракон, 10 ⁻⁹ М	5,59±0,65*	-41	0,12±0,01*	-56	2,14±0,38	-29	3,55±0,23	-10
Зразок 2								
Контроль	8,43±0,60	—	0,20±0,01	—	2,50±0,26	—	1,99±0,05	—
ТТГ, 0,1 МО/мл	14,02±1,34*	+66	0,33±0,04*	+65	2,41±0,34	-4	1,79±0,17	-10
Мерказоліл, 10 ⁻⁷ М	5,20±0,44*	-39	0,17±0,08	-15	3,28±0,26**	+31	1,66±0,15	-17
Мерказоліл, 10 ⁻⁹ М	5,69±0,35*	-33	0,14±0,01*	-30	2,55±0,27	+2	1,85±0,08	-7
Тетракон, 10 ⁻⁷ М	4,33±0,30*	-49	0,10±0,01*	-50	2,45±0,29	-2	1,89±0,11	-5
Тетракон, 10 ⁻⁹ М	5,95±0,46*	-30	0,12±0,01*	-40	2,01±0,11	-20	2,04±0,08	+2

тивності експлантатів, в обох випадках відмічається висока реактивність тканини ЩЗ до дії тиротропіну: приріст T₃ і T₄ в екстрактах коливається в межах +62–78 % від контрольних значень. При порівнянні одержаних результатів з даними, які характеризують секреторну активність залози, можна зробити висновок щодо продовження стимуляції тиротропіном біосинтетичних процесів у тироцитах.

При аналізі одержаних результатів для тетракону встановлено характерну виражену залежність «доза — ефект», тимчасом як дія мерказолілу не підлягає такій закономірності. Відмінною дією тетракону є більш стабільний переважний вплив на показник вмісту T₃ у тканині залози. У зв'язку з цим, можна припустити, що тиреостатична дія цієї сполуки реалізується не тільки на рівні блокування утворення первинних молекул тироксину, але й на стадії монодейодування — перетворення його в трийодтиронін. Мерказоліл, як відомо, впливає на процеси тиреоїдної пероксидації, блокуючи синтез тиреоїдних гормонів на рівні перетворення мо-

нойодтирозин у дийодтирозин [3; 4]. Таке припущення було підтверджено при оцінці коефіцієнта відношення T₃ до T₄. Із результатів, поданих у табл. 2, видно, що мерказоліл у більшій дозі значно підвищує цей показник, а тетракон цією ж дозою практично його не змінює. При зменшенні концентрації активної речовини в інкубаті спостерігається деяке зниження коефіцієнта, що свідчить про зменшення вмісту в залозі трийодтироніну порівняно з контролем.

Оцінка впливу досліджуваних препаратів на показники білоксинтезувальної функції (рівень тиреоглобуліну в тканині щитоподібної залози) показала, що тетракон практично не впливає на цей етап утворення тиреоїдних гормонів. Препарат порівняння в більш високій концентрації до певної міри пригнічує процес синтезу тиреоглобуліну в фолікулярних клітинах ЩЗ, але відносно невисокий рівень зниження цього показника дозволяє припустити, що подібне пригнічення не є ключовим у механізмах реалізації сповільнення мерказолілом утворення тиреоїдних гормонів.

Висновки

Таким чином, проведені експериментальні дослідження на тканинах щитоподібної залози хворих з еутиреоїдним зобом підтвердили значний тиреостатичний ефект тетракону, який у багатьох випадках перевершує препарат порівняння мерказоліл, особливо відносно вмісту гормону трийодтироніну. Встановлена характерна виражена залежність досліджуваної сполуки «доза — ефект». Одержані результати дають можливість зробити припущення про механізм дії тетракону, відмінний від мерказолілу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Караченцев Ю. І., Козаков О. В., Тимченко А. М. Стан та перспективи розвитку ендокринологічної служби // Патогенетичні аспекти фармакотерапії ендокринних захворювань: тез. доп. наук.-практ. конф., Харків, 6-7 лютого 2002 р. — Х., 2002. — С. 51.
2. Основні показники діяльності ендокринологічної служби України за 1991–2001 рр.: Статист. зб. / АМН України, МОЗ України, Ін-т ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка АМН України. — К., 1991–2001.
3. Болєзни щитовидної залози / Под ред. Л. І. Бравермана. — М.: Медицина, 2000. — 418 с.
4. Стокигт Д. Р. Влияние лекар-



ственных препаратов на функцию щитовидной железы / Thyroid international. — N 2. — 2000. <http://www.thyrolink.com>

5. Доклінічне вивчення тиростатичних та тиротидстимулюючих засобів / О. С. Ром-Богуславська, Т. С. Божко, І. В. Комарова та ін. // Доклінічні дослідження лікарських за-

собів: Метод. рекомендації. — К., 2001. — С. 409-420.

6. Морфофункціональні дослідження щитовидної залози при дії холоду / В. Г. Селятицька, С. В. Одинцов, Л. А. Обухова, Н. А. Пальчикова // Пробл. ендокринології. — 1998. — № 4. — С. 40-43.

7. Плохинский Н. А. Математичес-

кие методы в биологии. — М.: Изд-во МГУ, 1978. — 285 с.

8. Benvenega S., Robbins J. Thyroid Hormone Efflux from Monolayer Cultures of Human Fibroblasts and Hepatocytes. Effect of Lipoproteins and Other Thyroxine Transport Proteins // Endocrinology. — 1998. — Vol. 139 (10). — P. 4311-4318.

УДК 612.853.3:616.853:51

Б. О. Лобасюк

МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ БАГАТООСЕРЕДКОВОЇ КІРКОВОЇ ФОКАЛЬНОЇ ЕПІЛЕПСІЇ З ВИКОРИСТАННЯМ РЕГРЕСІЙНОГО І КОРЕЛЯЦІЙНОГО МЕТОДІВ АНАЛІЗУ І ТЕОРІЇ ГРАФІВ

Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова

Очевидне положення, що мозок — цілісна система, поки що не підкріплено прямими доказами. Однією з найсерйозніших перешкод у розробці фізіологічних механізмів інтегративних процесів організму в цілому, і головного мозку зокрема, є відсутність чітких уявлень про те, що ж являє собою кожна цілісна організація за своєю фізіологічною суттю [1].

Біологічне моделювання епілептичної активності одночасно служить цілям вивчення структурно-функціональної організації головного мозку [2] і пошуку коректних методів лікування епілепсії.

Біологічну модель багатоосередкової кіркової епілепсії постульовано як патологічну систему [3–5; 10]. Формування доказів системності зазначеної біологічної моделі може мати на меті створення цілісних уявлень про епілептогенез.

При формуванні прагматичної концепції математичної моделі виходили з визначення системи за Л. фон Берталанфі як сукупності елементів, що перебувають у певних відношеннях один з одним і з середовищем [6].

Завданням роботи було побудувати математичні моделі цілісної організації біологічної моделі багатоосередкової кіркової епілепсії.

Матеріали та методи дослідження

Роботу виконано на 5 кішках в умовах гострого експерименту. Тварин було попередньо знерухомлено курарезацією (лістенон внутрішньовенно дозою 0,015–0,04 мг/кг), вони перебували на керованому диханні. Підготовчі операції (трепанція кісток черепа, встановлення індіферентного електрода, трахеотомія) виконували за умов ефірного наркозу. Досліди починали за 1,5–2 год після припинення ефірного

наркозу. Краї операційної рани і місця контакту голови кішки з тримачем стереотаксичного приладу ін'єктували 0,5–1,0%-м розчином новокаїну. Біопотенціали від кори головного мозку відводили електродами, змоченими у фізіологічному розчині. Застосовували монополярний метод відведення біопотенціалів. Індиферентний електрод розташовували в носових кістках черепа. Біопотенціали реєстрували за допомогою чотириканального електроенцефалографа ЭЭГП4-02. Біологічну модель багатоосередкового епілептичного комплексу формували за допомогою аплікації шматочків фільтрувального паперу 2×2 мм, змочених розчином стрихніну. Слабкі (залежні) судомні осередки створювали у передній та задній сигмоподібних звивинах, сильні (детермінантні) — у середній сигмоподібній звивині.

Для статистичного аналізу використовували середні величини амплітуд судомних потенціалів, визначені протягом п'ятихвилинних періодів спостереження.

Формалізм моделі

Функціональними показниками епілептичного багатоосередкового кіркового комплексу є: 1. Частота генерації судомних потенціалів епілептичними осередками. 2. Амплітуда судомних потенціалів епілептичних осередків.

Експериментально визначені показники амплітуд судомних потенціалів позначалися так: Ад — для детермінантного судомного осередку; А₁ — для першого залежного; А₂ — для другого залежного судомного осередку. Розрахункові значення позначалися відповідно: Ад, А₁, А₂.

Епілептичний комплекс, який складається з трьох судомних осередків, з яких один переви-

