

І. М. Шевченко, В. В. Годован, С. П. Пашолок

ВПЛИВ КУРСОВОГО ВВЕДЕННЯ ГЕПТРАЛУ І БІОЛОГІЧНО АКТИВНОЇ РЕЧОВИНИ МІГУ-1 НА ІМУННИЙ СТАТУС ІНТАКТНИХ ТВАРИН

Одеський державний медичний університет

Вступ

Між печінкою та імунною системою існує тісний функціональний взаємозв'язок. Ураження печінки призводить до порушень імунної системи і розвитку аутоімунних реакцій [1; 2]. У зв'язку з цим актуальною проблемою сучасної фармакології є пошук нових сполук і препаратів, що мають гепатопротекторну й імуномодулюючу дію [1; 2]. Біологічно активна речовина (БАР) МІГУ-1 є координаційною сполукою германію з нікотиною кислотою, яку синтезовано на кафедрі загальної хімії та біополімерів ОНУ ім. І. І. Мечникова; її фармакокінетичні та деякі фармакодинамічні властивості вивчені на кафедрі загальної та клінічної фармакології ОДМУ [3; 4]. Однак не з'ясовано її імуномодулюючу дію. Це ж стосується і нового гепатопротектора гептралу, який вже набув застосування в клінічній практиці, і є позитивні відгуки про його терапевтичну ефективність [5–7]. Через відсутність цілісних даних про ці сполуки та їх властивості вважаємо за необхідне вивчення їхньої дії на деякі показники імунного статусу, а також біохімічні показники. У роботі наведено результати вивчення стану основних ланок імунної системи при курсовому тижневому введенні сполук, дія яких вивчається, у різному дозуванні.

Матеріали та методи дослідження

Експеримент проведено на 40 щурах-самцях лінії Wistar

масою 220–250 г. Тварин утримували на стандартному раціоні віварію в умовах вільного пересування та доступу до води. Роботу з лабораторними тваринами проводили при дотриманні загальноприйнятих нормативних і біоетичних вимог.

Було сформовано чотири дослідні групи: 1) інтактні тварини (контроль); 2) щури, яким вводили БАР МІГУ-1; 3) тварини, яким вводили гептрал; 4) тварини, яким вводили есенціале (група порівняння).

Усі сполуки, дія яких вивчалася, вводили внутрішньочеревно (в/о) один раз на добу протягом 7 днів. Використовували ін'єкційну флаконну форму есенціале у вигляді розчину по 5 мл, 250 мг ("Naterman", Німеччина) в терапевтичній дозі 80,0 мг/кг; розчин БАР МІГУ-1, виготовлений на кафедрі загальної та клінічної фармакології ОДМУ, дозами 10, 74 та 147 мг/кг; ін'єкційну флаконну форму гептралу у вигляді розчину по 400 мг ("Knoll", Німеччина) — дозами 20, 40 та 80 мг/кг. Тваринам контрольної групи в/о вводили 0,9%-й фізіологічний розчин NaCl один раз на добу протягом 7 днів у дозі 1 мл. Дослідження показників імунної відповіді проводили на 8-му добу від початку експерименту. Показниками імунної відповіді були кількість Т- і В-лімфоцитів (CD 3+, CD 22+) і їх активність, фагоцитарне число та фагоцитарний індекс, а також лізосомно-катіонний тест і NBT-тест, визначення яких проводили за відомими мето-

диками [8]. Гепатозахисні властивості сполук оцінювали за рівнем активності ферментів (АЛТ, АСТ, ЛФ, ГГТП) у сироватці крові за методами [9]. Отримані результати піддавали статистичній обробці загальноприйнятими методами з обчисленням t-критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

При введенні сполук, дія яких вивчається, у тому числі у високих дозах, будь-яких зовнішніх ознак непереносності відмічено не було. Тварини добре приймали їжу та воду, всі залишилися живими. Проте відмічено деякі зміни в їх поведінці: спостерігалися пригнічення рухової активності при введенні БАР МІГУ-1 і незначна сонливість, більш яскраво це було виражено при введенні МІГУ-1 дозою 147 мг/кг. Вивчено вплив широкого спектра доз препаратів МІГУ-1 та гептралу на активність досліджуваних ферментів. У середньотерапевтичних дозах БАР МІГУ-1, гептрал в усіх вивчених дозах і препарат порівняння есенціале ніяк не змінювали активності ферментів цитолізу та холестази в сироватці крові (СК) інтактних тварин.

Збільшення дози до 147 мг/кг (при застосуванні МІГУ-1) змінювало активність ферментів. При введенні МІГУ-1 пригнічувалася активність аланінамінотрансферази (АЛТ) і аспартатамінотрансферази (АСТ) СК; гептрал навіть у високих дозах не змінював ак-



Активність маркерних ферментів цитолізу та холестази в сироватці крові інтактних тварин на фоні курсового введення сполук, що вивчаються, мкмоль/(мл·год)

Препарати та дози, мг/кг	АЛТ	АСТ	ЛФ	ГТПП
Контроль	3,170±0,310	2,21±0,43	4,05±0,36	72,31±5,51
МІГУ-1 (147)	1,37±0,23*	1,20±0,45*	1,98±0,21*	56,61±9,75*
МІГУ-1 (74)	1,94±0,34*	2,13±0,37	3,75±0,29	64,35±8,34
МІГУ-1 (10)	2,85±0,35	2,32±0,29	4,10±0,18	75,45±10,15
Гептрал (80)	2,75±0,21	1,82±0,23	3,85±0,34	59,95±8,44
Гептрал (40)	2,86±0,19	2,17±0,14	3,95±0,54	64,70±13,15
Гептрал (20)	3,05±0,34	2,26±0,34	4,10±0,39	72,05±7,48
Есенціале (80)	2,82±0,28	2,08±0,18	4,10±0,14	61,68±9,95

Примітка. * — вірогідні відмінності порівняно з інтактними тваринами (P<0,05).

тивності ферментів. Активність лужної фосфатази (ЛФ) і γ -глутамілтранспептидази (ГТПП) менше піддавалася впливу сполук, що вивчалися. Їх активність практично не змінювалася, за винятком застосування МІГУ-1 у субтоксичній дозі (147 мг/кг), що призвело до пригнічення активності ферментів (табл. 1).

Отримані дані узгоджуються з відомими уявленнями про вплив ніотинової кислоти, даними наукових робіт із вивчення фармакологічних характеристик МІГУ-1 і гептралу [3–6], а також підтверджують той факт, що досліджувані сполуки не мають токсичних властивостей при їх використанні в терапевтичних дозах. Ці результати відкривають перспективи подальшого вивчення даних сполук як гепатопротекторів.

При введенні БАР МІГУ-1 у дозах 74 та 147 мг/кг у периферичній крові щурів вірогідно знижувався вміст Т-лімфоцитів, особливо це виражено при його введенні в сублетальній дозі (147 мг/кг). Збільшувався

відсотковий вміст мало- та середньоактивних Т-лімфоцитів (удвічі та більше), спостерігалося збільшення кількості малоактивних клітин. Збільшувалася кількість О-лімфоцитів, що досягало максимуму при введенні препарату в сублетальній дозі — 147 мг/кг (табл. 2).

У селезінці зменшення кількості Т- і В-лімфоцитів, а також їх активності ще більш виражено, ніж у периферичній

крові. При введенні БАР МІГУ-1 у сублетальній дозі (147 мг/кг) кількість Т- і В-клітин зменшувалася втричі, а відсотковий вміст малоактивних лімфоцитів досягав максимуму, відповідно збільшувалася й кількість О-лімфоцитів. У регіонарних мезентеріальних лімфатичних вузлах кількість Т-лімфоцитів при введенні МІГУ-1 в дозах 10 і 74 мг/кг зменшувалася незначно, застосування БАР МІГУ-1 у субле-

Таблиця 2

Показники імунного статусу в тварин після курсового ведення гепатопротекторів

Показники	Контрольна група	Есенціале, 80 мг/кг	Гептрал, 20 мг/кг	Гептрал, 40 мг/кг	Гептрал, 80 мг/кг	МІГУ-1, 10 мг/кг	МІГУ-1, 74 мг/кг	МІГУ-1, 147 мг/кг
Т-к, кількість	45,40±3,85	45,80±1,16	39,80±1,02	20,60±1,33*	20,20±1,16*	29,40±2,06*	29,60±2,01*	18,20±1,07*
В-к, кількість	26,00±0,54	11,60±0,51*	20,60±2,29*	8,20±0,66*	8,20±0,86*	13,00±2,23*	13,40±1,24*	10,60±0,51*
Т-с, кількість	61,60±1,91	48,20±1,96*	57,40±1,54	35,40±1,12*	36,00±1,38*	39,80±1,46*	33,60±0,81*	19,80±1,06*
В-с, кількість	58,80±2,53	17,20±1,59*	46,80±1,75*	34,40±1,63*	31,00±0,63*	27,00±1,73*	17,60±0,87*	18,60±1,12*
Т-лв, кількість	54,80±2,67	64,2±1,2*	64,2±1,2*	26,20±2,15*	27,20±0,97*	46,20±0,37*	47,60±1,24*	15,20±1,24*
В-лв, кількість	41,80±3,59	28,8±0,8*	28,8±0,8*	26,20±1,65*	26,00±1,58*	19,80±1,28*	11,20±0,73*	11,60±1,36*
ФЧ	73,40±2,78	55,00±3,18*	74,40±1,16	78,00±1,58	79,40±1,07	87,60±1,16*	85,60±0,67*	80,80±1,02*
ФІ	1,36±0,03	1,22±0,02*	1,74 ±0,18*	1,84±0,20*	1,83±0,03*	1,61±0,09*	1,860±0,054*	1,78±0,02*
NBT _{сп} +	29,8±0,8	43,8±1,5*	35,80±0,73*	31,60±0,74	30,60±1,07	41,60±1,16*	41,40±1,03*	34,40±1,16
NBT _{ст} +	38,80±0,86	51,00±0,83*	45,40±1,07*	40,40±0,51	39,80±1,11	50,80±1,46*	50,8±1,2*	44,40±1,03
ЛКТ, СЦК	0,51±0,04	0,47±0,02	0,526±0,040	0,398±0,010*	0,39±0,01*	0,484±0,020	0,468±0,020	0,272±0,020*

Примітка. * — вірогідні відмінності порівняно з інтактними тваринами (P<0,05); к — периферична кров; с — селезінка; лв — регіонарні лімфатичні вузли; ФЧ — фагоцитарне число; ФІ — фагоцитарний індекс; NBT — тест із нітроблакитним тетразолієм; ЛКТ, СЦК — лізосомно-катіонний тест, середній цитохімічний коефіцієнт.



тальній дозі (147 мг/кг) призводило до зниження вмісту Т-лімфоцитів більш ніж утричі.

Відповідна динаміка спостерігалася і в активності Т-лімфоцитів, збільшувалося відсоткове співвідношення малоактивних клітин, що досягло максимуму при введенні МІГУ-1 у сублетальній дозі (147 мг/кг). Кількість В-лімфоцитів також зменшувалася та досягала мінімуму вже при введенні препарату в дозі 74 мг/кг, разом із тим зростав відсотковий внесок малоактивних клітин (див. табл. 2).

На підставі викладених даних можна зробити висновок, що застосування БАР МІГУ-1 у високих дозах (74 та 147 мг/кг) призводить до зменшення кількості Т- і В-лімфоцитів і їх активності в периферичній крові, селезінці та регіонарних мезентеріальних лімфатичних вузлах; ці зміни мають дозозалежний односпрямований характер і найбільш виражені при введенні МІГУ-1 в дозі 147 мг/кг.

Вивчення показників фагоцитарної ланки імунної системи при введенні БАР МІГУ-1 показало незначне збільшення фагоцитарного числа та суттєве зростання фагоцитарного індексу, що досягає максимуму при введенні МІГУ-1 в дозі 74 мг/кг. На збільшення активності фагоцитів також вказують дані NBT-тесту: при введенні МІГУ-1 у дозах 10 і 74 мг/кг кількість NBT-позитивних клітин збільшується в півтора разу (див. табл. 2).

Вивчення застосування препарату гептрал показало таке. У терапевтичній дозі (20 мг/кг) застосування препарату не призводило до вірогідних змін показників кількості й активності Т- і В-лімфоцитів у периферичній крові. Застосування гептралу в більш високих дозах (40 та 80 мг/кг) призводило до зниження кількості Т-лімфоцитів більш ніж удвічі, збільшувала-

ся кількість малоактивних клітин. Кількість В-лімфоцитів знижувалася втричі, при цьому їх активність вірогідно не змінювалася.

У селезінці спостерігалася подібна картина. Застосування препарату в малій дозі (20 мг/кг) не викликало вірогідних змін показників кількості й активності Т- і В-лімфоцитів, більш високі дози препарату (40 та 80 мг/кг) призводили до вірогідного зменшення кількості Т- і В-лімфоцитів, хоча ця тенденція була менш вираженою, ніж у периферичній крові.

Активність Т- і В-клітин зменшувалася незначно. Застосування препарату в більш високих дозах призводило також до появи недиференційованих О-лімфоцитів.

У регіонарних мезентеріальних лімфатичних вузлах при введенні гептралу в дозі 20 мг/кг відбувалося незначне збільшення кількості Т-лімфоцитів на фоні вірогідного зниження кількості В-лімфоцитів. При цьому активність Т-лімфоцитів вірогідно не змінювалася, а активність В-лімфоцитів знизилася в півтора разу порівняно з контрольною групою інтактних тварин. Введення препарату в дозах 40 та 80 мг/кг призвело до зменшення кількості й активності Т-лімфоцитів удвічі, кількість й активність В-лімфоцитів вірогідно не змінилися порівняно з введенням препарату в дозі 20 мг/кг (див. табл. 2).

Отже, застосування гептралу в терапевтичній дозі 20 мг/кг не призводить до змін показників кількості й активності Т- і В-лімфоцитів, а більш високі дози препарату спричинюють зменшення кількості й активності клітин. Застосування гептралу в усіх вищевказаних дозах призводило до збільшення фагоцитарної активності нейтрофільних лейкоцитів, що виражалася в збільшенні фагоцитарного індексу (див. табл. 2).

Препарат порівняння есенціале застосовували тільки в терапевтичній дозі, що використовується в медичній практиці (80 мг/кг). Курсове введення препарату інтактним тваринам не призводило до вірогідних змін кількості Т-лімфоцитів у периферичній крові. Співвідношення Т-клітин із різним ступенем активності також було наближено до контролю. Кількість В-лімфоцитів у периферичній крові знижена порівняно з контрольною групою вдвічі. Поряд із цією зміною спостерігалася збільшення кількості мало- та високоактивних клітин, передусім за рахунок зменшення популяції середньоактивних клітин.

У селезінці при введенні есенціале інтактним тваринам спостерігалася несуттєве зменшення кількості Т-лімфоцитів, при цьому співвідношення Т-клітин із різним ступенем активності було наближеним до контролю, з невеликим зрушенням у бік середньоактивних клітин. Кількість В-лімфоцитів різко знижена порівняно з контрольною групою інтактних тварин (більш ніж утричі), збільшується внесок малоактивних клітин, що свідчить про зменшення їх активності. За рахунок зменшення кількості В-клітин відбувається збільшення кількості О-лімфоцитів.

У регіонарних мезентеріальних лімфатичних вузлах при введенні інтактним тваринам есенціале відбувалося незначне збільшення кількості Т-лімфоцитів, при цьому відсоткове співвідношення клітин із різним ступенем активності вірогідно не змінювалося. Кількість В-лімфоцитів знижена, збільшувалася кількість В-клітин із малою активністю.

Під час курсового введення інтактним тваринам есенціале спостерігалася зниження фагоцитарної активності нейтрофільних лейкоцитів, що вира-



зилось у вірогідному зниженні фагоцитарного числа та фагоцитарного індексу.

Аналізуючи в цілому імунологічні та біохімічні дані, отримані при курсовому введенні сполук інтактним тваринам у широкому діапазоні доз, можна зробити такий висновок. У терапевтичних дозах сполуки, дію яких вивчено, та препарат порівняння есенціалне не виявляють будь-якого негативного впливу на імунний статус і біохімічні показники активності ферментів (АЛТ, АСТ, ЛФ, ГГТП) СК. Це має важливе значення, адже стимуляція нормально функціонуючої імунної системи може призвести до небажаних наслідків. Відомо, що перевищення нормального імунного статусу може сприяти активації автоімунного процесу [2].

Висновки

1. БАР МІГУ-1 і гептрал у середньотерапевтичних дозах не виявляють негативного впливу на імунний статус і

біохімічні показники СК інтактних тварин.

2. Застосування БАР МІГУ-1 і гептралу у високих дозах призводить до зменшення кількості Т- і В-лімфоцитів, а також їхньої активності, при цьому спостерігається дозозалежний ефект.

3. Застосування БАР МІГУ-1 і гептралу призводить до збільшення активності нейтрофільних лейкоцитів СК.

4. Обидві сполуки є імуномодуляторами, у великих дозах їх можна використовувати як імунодепресанти для пригнічування автоімунних процесів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Кресюн В. И., Бажора Ю. И., Рыбалова С. С. Клинические аспекты иммунофармакологии. — Одесса: Черноморье, 1993. — 208 с.

2. Иммунология и иммунопатология пищеварительной системы / Ю. И. Бажора, В. И. Кресюн, К. Л. Сервецкий, И. Н. Годзиева. — Одесса: ОКФА, 2001. — 190 с.

3. Годован В. В., Сейфулліна І. Й. Координаційні сполуки германію як нові гепатопротекторні засоби // Одес. мед. журнал. — 1997. — № 1. — С. 10-12.

4. Годован В. В. Мембранотропні ефекти нових похідних нікотинової кислоти // Ліки. — 1996. — № 4. — С. 57-62.

5. Данилова Г. В., Вдовиченко В. І. Вплив гептралу на активність перекисних і антиоксидантних процесів у хворих на хронічні захворювання // Там же. — 1998. — № 1. — С. 31-33.

6. Горьков В. А., Ракушкин В. А., Олейчик И. В. Адеметионин (гептрал): природный антидепрессант, гепатопротектор и анальгетик // Фарматека. — 2001. — № 2. — С. 40-44.

7. Тринус Ф. П. Фармакотерапевтический справочник. — К.: Здоров'я, 1998. — 880 с.

8. Чернушенко Е. Ф., Когосова Л. С. Иммунологические исследования в клинике. — К.: Здоров'я, 1978. — 160 с.

9. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Под ред. В. В. Меньшикова. — М.: Медицина, 1987. — 368 с.

УДК 612.46.017.2

Н. М. Шумко

ХРОНОРИТМІЧНА ОРГАНІЗАЦІЯ ФУНКЦІЙ НИРОК В УМОВАХ ГІПОФУНКЦІЇ ШИШКОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Буковинська державна медична академія, Чернівці

Вступ

Епіфіз відіграє важливу роль у регуляції біологічних ритмів організму [1–3; 11]. Гормони епіфіза мають широкий спектр дії та регулюють важливі фізіологічні функції [4–6]. Після епіфізектомії або пригнічення функції епіфіза зменшується тривалість життя тварин, тимчасом як введення щурам екзогенного мелатоніну та пеп-

тидних препаратів епіфіза продовжує її [7; 8].

Мелатонін є месенджером не тільки основного ендогенного ритму, що генерується супрахіазматичним ядром і синхронізує всі інші біологічні ритми організму, але і коректором цього ендогенного ритму відносно ритмів зовнішнього середовища [1–3; 9; 10].

Мета дослідження — вивчити вплив гіпофункції шишко-

подібної залози на екскреторну, іонорегульовальну та кислотовидільну функції нирок статевозрілих білих щурів.

Матеріали та методи дослідження

Експериментальні дослідження проведено на 36 статевозрілих білих щурах-самцях масою до 200 г. Тварин утримували в умовах віварію при сталій температурі й воло-

