

являється зростанням болювого порогу.

2. У 30-денних щурят трамадол викликає просудомну дію, яка повністю нівелюється мелатоніном або кверцетиним при їх комбінованому введенні.

3. Мелатонін, на відміну від кверцетину, посилює знеболювальну активність трамадолу при їх сумісному введенні у статевонезрілих тварин із підвищеною судомною готовністю мозку.

4. Комбінація трамадол-мелатонін за рівнем антиноцицептивної активності та безпеки в умовах даного експерименту виявилася більш ефективною, ніж трамадол-кверцетин, і може бути запропонована до подальшого вивчення як один із засобів знеболювання в онтогенезі за наявності пароксизмальної активності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації / За

ред. О. В. Стефанова. — К.: Вид. дім «Авіценна», 2002. — 527 с.

2. Гиппокамп как детерминативная структура, генерирующая эпилептическую активность при коразоловом киндлинге / Г. Н. Крыжановский, А. А. Шандра, Р. Ф. Макулькин, Л. С. Годлевский // Бюл. экспер. биологии и медицины. — 1985. — № 5. — С. 527-532.

3. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте / И. П. Западнюк, В. И. Западнюк, Е. А. Захария, Б. В. Западнюк. — К.: Вища шк., 1983. — С. 383.

4. Михайлович В. А., Игнатов Ю. Д. Болевой синдром. — Л.: Медицина, 1990. — 336 с.

5. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та робота із ними / Ю. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко, Г. А. Сайретдінова. — К., 2002. — 155 с.

6. Особенности эпилепсии у детей и подростков / А. С. Петрухин, К. Ю. Мухин, К. В. Воронкова, О. А. Пылаева // Журнал неврологии и психиатрии. — 2005. — № 11. — С. 65-66.

7. Сіпітій В. І., Кочан О. В. Сучасні підходи до моделювання епілепсії // Одес. мед. журнал. — 2005. — № 1 (87). — С. 116-119.

8. Черненко Н. А. Особливості гострих генералізованих судом у щурів різного віку // Вісник наук. досліджень. — 2003. — С. 98-100.

9. Эпилепсия и судорожные синдромы у детей: Рук. для врачей / Под ред. П. А. Темина, М. Ю. Никаноровой. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 1999. — 656 с.

10. Якунин Ю. А. Эпилепсия // Неврология, патология раннего детского возраста. — Л., 1981. — С. 299-315.

11. Chan G. J., Gang P. U. Characterization of the antioxidant effects of melatonin and related indolamines *in vitro* // J. Pineal Res. — 1996. — Vol. 20. — P. 187-191.

12. Zhongguo yaolixue / Hao Ji-Qing, Shen Yu-Xian, Wei Wei, Xu Shu-Yun // Chin. Pharmacol. Bull. — 2002. — Vol. 18, N 4. — P. 402-405.

13. Reppert S. M., Weaver D. R. Melatonin madness // Cell. — 1995. — Vol. 83. — P. 1059-1062.

14. Vanecek J. // Cellular mechanisms of melatonin action. — 1998. — Vol. 78, N 3. — P. 687-721.

УДК 616.831-005-036.1:547.972.3-092.9

В. Ю. Слесарчук

ЕНЕРГОТРОПНИЙ ЕФЕКТ ПРЕПАРАТІВ КВЕРЦЕТИНУ ПРИ ГОСТРОМУ ПОРУШЕННІ МОЗКОВОГО КРОВОТОКУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Дніпропетровська державна медична академія

Однією із найбільш актуальних проблем медицини є профілактика та лікування гострої ішемії головного мозку. Це обумовлено зростанням у всьому світі кількості мозкових інсультів [1].

Згідно з останніми даними про патобіохімічні механізми розвитку гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК), пусковим фактором є церебральна гіпоксія. При стані гіпоксії спостерігаються зниження інтенсивності тканинного ди-

хання, нагромадження коферментів у відновленому стані й недоокиснених продуктів метаболізму. Для мозкової тканини це особливо небезпечно, тому що основним джерелом енергії є аеробне окиснення субстратів. Порушення системи тканинного дихання призводить до інтенсивної генерації активних форм кисню (АФК), роз'єднання окисного фосфорилування, підвищення рівня лактату і, відповідно, до ацидозу. Зі зниженням синтезу АТФ пов'язують по-

рушення системи функціонування активного транспорту іонів Na^+ , K^+ і зменшення активності Na^+ , K^+ , Ca^{2+} -АТФаз [2]. Тому перспективним напрямком вважається включення в комплексну терапію препаратів, що нормалізують біоенергетичний обмін і процеси пероксидації в нейрочитах. Для корекції цереброваскулярних порушень найефективнішими нині вважають засоби з групи антиоксидантів і біофлавоноїдів [3]. У цьому сенсі певний інтерес становить ши-



роко відомий антиоксидант кверцетин, який за активністю поступається лише синтетичному убіхінону [4]. Кверцетин, як і багато інших рослинних антиоксидантів, не розчиняється у воді. Цю проблему було вирішено з допомогою застосування фосфатидилхолінових везикул-ліпосом як транспортного засобу і отримано препарат Ліпофлавіон (ліпосомальна форма виробництва ЗАТ «Біолек», Харків) і комплекс кверцетину з полівінілпіролідом — препарат Корвітин (водорозчинна форма виробництва БХФЗ, Київ). Також нам було цікаво дослідити дію препарату Ліпін (виробництва ЗАТ «Біолек», Харків), що являє собою так звані «порожні» фосфатидилхолінові ліпосоми.

Мета нашого дослідження — вивчити вплив препаратів кверцетину та ліпіну на метаболізм мозку експериментальних тварин у постішемичному періоді, а також порівняти їх церебропротекторну дію.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводили на 50 білих безпородних щурах масою (180±20) г. Тварин утримували в стандартних умовах. Експериментальну модель ГПМК викликали білатеральною перерізкою загальних сонних артерій [5; 6]. Препарати вводили внутрішньочеревинно в дозі 5 мг/кг у перерахунку на кверцетин.

Експериментальних тварин розділили на 5 груп по 10 тварин: 1-ша група — інтактні тварини; 2-га група — контрольна, щури з ГПМК; 3-тя група — тварини з ГПМК, що отримували ліпін; 4-та група — експериментальні щури з ГПМК, яким вводили корвітин; 5-та група — тварини з ГПМК, що одержували ліпофлавіон. Препарати вводили одразу після двобічної оклюзії і далі кожен день протягом 4 діб. Час виведення тварин з експерименту — термін, який, за даними літератури [7], вважається критичним періодом ГПМК, оскільки супроводжується найбільшими змінами

показників енергетичного забезпечення в клітинах ішемізованого мозку.

Стан вуглеводно-енергетичного обміну визначали за рівнем найбільш значущих інтермедіатів — АТФ, АДФ, АМФ, лактату, пірувату та малату [8].

Статистичну обробку даних проводили параметричним t-критерієм Стюдента за допомогою програми "Biostat" і MS Excel.

Результати дослідження та їх обговорення

Біохімічні дослідження показали, що білатеральна перерізка загальних сонних артерій призводить до типових ішемічних порушень: дефіциту макроергічних фосфатів, дискоординації в циклі Кребса, активації анаеробного гліколізу (табл. 1, 2). Вміст АТФ у тканинах мозку щурів знизився вдвічі на фоні зменшення вмісту його попередника АДФ на 59 % порівняно з інтактною групою, при цьо-

му реєструвалося збільшення АМФ на 60 % (P<0,05).

Дані, наведені у табл. 2, яскраво ілюструють факти активації процесів анаеробного гліколізу в постішемичному періоді. Про це свідчить різке — на 224 % (P<0,05) зростання вмісту лактату при зменшенні вмісту на 54 % пірувату та на 59 % малату.

При курсовому призначенні препаратів кверцетину експериментальним тваринам із ГПМК було виявлено виражений вплив їх на показники енергетичного обміну (див. табл. 1). Так, на 4-ту добу експерименту в мозковій тканині 4-ї групи тварин, яким на фоні ГПМК вводили корвітин, спостерігалось вірогідне підвищення рівня АТФ на 47 % й АДФ на 76,2 %, паралельно з цим відбувалося зниження на 25,7 % рівня АМФ порівняно з контрольною групою. Також встановлено, що введення корвітину перешкоджає розвитку постішемичного лактат-ацидозу, вірогідно зменшуючи рівень лак-

Таблиця 1

Вплив препаратів кверцетину та ліпіну на вміст аденілових нуклеотидів в ішемізованому головному мозку щурів на 4-ту добу після ГПМК, мкм/г тканини

Групи тварин	АТФ	АДФ	АМФ
Інтактні тварини	2,01±0,04	0,513±0,010	0,131±0,002
Контрольна група (тварини з ГПМК)	1,00±0,02**	0,21±0,01**	0,210±0,008**
Тварини з ГПМК + ліпін	1,12±0,02	0,23±0,01	0,226±0,003
Тварини з ГПМК + корвітин	1,47±0,02*	0,370±0,009*	0,156±0,003*
Щури з ГПМК + ліпофлавіон	1,80±0,02*	0,44±0,01*	0,125±0,002*

Примітка. У табл. 1 і 2: * — P<0,05 по відношенню до контролю; ** — P<0,05 щодо до інтактної групи.

Таблиця 2

Вплив препаратів кверцетину та ліпіну на показники вуглеводного обміну в ішемізованому головному мозку щурів на 4-ту добу після ГПМК, мкмоль/г тканини

Групи тварин	Піруват	Лактат	Малат
Інтактні тварини	0,480±0,008	2,61±0,08	0,260±0,007
Контрольна група (тварини з ГПМК)	0,22±0,01**	8,46±0,29**	0,105±0,002**
Тварини з ГПМК + ліпін	0,400±0,009*	5,05±0,15*	0,170±0,002*
Тварини з ГПМК + корвітин	0,260±0,007	6,28±0,15	0,118±0,002
Щури з ГПМК + ліпофлавіон	0,350±0,007*	6,62±0,12*	0,150±0,003*



тату на 21,75 % ($P < 0,05$). При цьому концентрація метаболіту глюкози пірувату під впливом корвітину збільшилася на 59 %, а малату — на 42,9 %. Слід зазначити, що застосування ліпіну привело до усунення прояв лактат-ацидозу на рівні дії корвітину — вміст лактату на 4-ту добу експерименту зменшився на 25,8 %. Однак цей препарат виявив незначну активність за показниками рівня АТФ, підвищуючи вміст останньої на 12 % щодо контрольної групи тварин.

Введення піддослідним щурам ліпофлаону приводило до підвищення рівня АТФ на 80 % на фоні зниження АМФ на 40,5 % ($P < 0,05$). Дія ліпофлаону в постішемичному періоді відзначилася вірогідним зниженням вмісту лактату на 40,3 %. При цьому рівень малату та пірувату під впливом ліпофлаону вірогідно збільшився на 62 і 82 % відповідно.

Значне підвищення рівня малату під впливом препаратів кверцетину (особливо ліпофлаону) можна пояснити тим, що сам кверцетин здатен активувати компенсаторну малат-аспартатну човникову систему, яка забезпечує протонами електрон-транспортний ланцюг. Ця компенсаторна активація ма-

латного шунта забезпечує збереження пірувату в піруватдегідрогеназній реакції. Крім того, енерготропний механізм дії препаратів в умовах ішемічних ушкоджень мозку можна пояснити їх антиоксидантними властивостями та зменшенням патологічної дії активних форм кисню на мітохондрії.

Висновки

1. Експериментальне ГПМК спричинює низку порушень метаболізму мозкової тканини: дискоординації в циклі трикарбонових кислот, зниження синтезу АТФ, розвиток лактат-ацидозу за рахунок активації анаеробного гліколізу.

2. Застосування препаратів кверцетину у тварин із ГПМК виявляє церебропротекторний ефект, значно нормалізуючи біоенергетичні процеси в мозку (підвищують рівень АТФ на фоні зниження рівня АМФ, також зменшують рівень лактату, збільшують вміст значущих інтермедіатів пірувату та малату).

3. У порядку порівняння та зменшення церебропротекторної дії за показниками усунення порушень біоенергетики препарати кверцетину можна розмістити таким чином: ліпофлаон > корвітин > ліпін.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гусев Е. И., Скворцова В. И. Ишемия головного мозга. — М.: Медицина, 2001. — 328 с.

2. Дубиніна О. Ю. Роль окисного стресу при патологічних станах нервової системи // Мед. хімія. — 2002. — Т. 4, № 4. — С. 5-12.

3. Василенко Е. О., Ярош О. К. Фармакокінетичний профіль ліпосомального кверцетину в мозковій тканині // Ліки. — 2006. — № 3-4. — С. 72-76.

4. Schwedhelm E., Maas R., Troost R., Boger R. // Clin. Pharmacokinet. — 2003. — Vol. 42, N 5. — P. 437-459.

5. Медикаментозна защита головного мозга при моделировании ишемии и реперфузии / В. Н. Клименко, И. Ф. Беленичев, И. Н. Башкин и др. // Клиническая хирургия. — 1993. — № 12. — С. 50-52.

6. Експериментальні моделі ішемії головного мозку у фармакологічних дослідженнях / І. Ф. Беленичев, С. В. Горбачова, Н. В. Бухтіярова та ін. // Ліки. — 2006. — № 3-4. — С. 11-19.

7. Башкін І. М. Фармакологічна корекція обмінних процесів при ішемії головного мозку. Експериментально-клінічне дослідження: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — К., 1994. — 28 с.

8. Современные методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен) / Под ред. М. И. Прохоровой. — Л.: Изд-во ЛГУ, 1982. — 272 с.

УДК 612.613.1:612.646:57.086.13:57.022

Р. В. Соболев, О. Ю. Леонова, О. В. Гавриченко

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЦИКЛІВ ДОПОМІЖНОЇ РЕПРОДУКТИВНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ПРИ ПЕРЕНЕСЕННІ КРІОКОНСЕРВОВАНИХ ЕМБРІОНІВ ПІСЛЯ ПЕРЕДІМПЛАНТАЦІЙНОЇ ГЕНЕТИЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ

Одеський державний медичний університет

Вступ

Кріоконсервація вважається припустимим рішенням для зберігання надлишкових ембріонів, що утворюються під час засто-

сування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). При низьких температурах ембріони зберігають життєздатність, після розморожування їх метаболічна активність не порушується.

Вживання ембріонів людини після кріоконсервування різними методами досить висока — 66–80 % [3; 6]. Однак частота імплантації ембріонів людини, що зазнали заморожуван-

