

Таблиця 2

**Дія комбінації факторів довкілля
на репродуктивну функцію щурів**

Показники	Серії тварин		
	10-та	11-та	Інтактні (1-ша)
1. Кількість вагітних самиць у групі, %	40,0	20,0	80,0*
2. Число місць імплантації на 1 вагітність	2,0	1,4	5,0*
3. Кількість плодів на 1 вагітну самку	—	—	4,2*
4. Число життєздатних плодів на 1 вагітну самку	1,6	1,2	4,0*

Примітка. * — різниця статистично вірогідна ($P < 0,05$).

видно, що процент вагітностей та кількість життєздатних плодів у цій групі були вірогідно нижчими, ніж у контрольній.

Таким чином, в умовах лабораторного експерименту нами підтверджено негативний вплив на репродуктивну систему поширеної для південної частини України комбінації факторів довкілля (нітрати, фториди, радон). На рівні природних концентрацій ці фактори спричиняли гонадотоксичний ефект. При цьому характер патомор-

фологічних змін залежав від дози, терміну й умов впливу фактора. При поєднаній дії факторів біологічний ефект перевищував той, який спостерігався при їх ізольованому надходженні в організм лабораторних тварин.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Запорожан В. М.* Репродуктивне здоров'я дівчат-підлітків, які мешкають в умовах природно-антропогенної аномалії Одеського регіону / В. М. Запорожан, Н. М. Рожковська, О. М. Надворна // Буковин. мед. вісник. — 2004. — № 2. — С. 53-54.

2. *Толчиев А. Г.* Геоэкология: географические основы природопользования / А. Г. Толчиев. — О. : Астропринт, 1996. — 392 с.

3. *Кадастры и атлас карт медико-геологических аномалий на территории Одесской области.* — О., 1991. — 176 с.

4. *Зелинский А. А.* Некоторые вопросы взаимосвязи репродуктивной функции с качеством окружающей среды / А. А. Зелинский, В. А. Надворная // Экология и здоровье матери и ребенка. — О., 1991. — С. 131-135.

5. *Колоденко В. А.* К методике комплексной оценки состояния репродуктивного здоровья / В. А. Колоденко, Л. И. Засыпка, В. В. Беспоясная // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. — 2002. — № 2. — С. 23-32.

6. *Требования Международного комитета по науке по использованию в экспериментальных исследованиях лабораторных животных* // Бюллетень ИКЛАС. — 1978. — № 24. — С. 4-5.

7. *Perry P.* The ethics of animal research : a UK perspective / P. Perry // ILAR J. — 2007. — Vol. 48 (1). — P. 42-46.

УДК 616-092.4:546.3:616.185.4

Ф. І. Костєв, Р. В. Савчук

ЕНЕРГОТРОПНИЙ ЕФЕКТ ПРЕПАРАТУ КВЕРЦЕТИНУ НА ГІПЕРАКТИВНИЙ СЕЧОВИЙ МІХУР В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Одеський державний медичний університет

Порушення уродинаміки нижніх сечових шляхів супроводжують багато захворювань, і не тільки урологічні, що може впливати на перебіг патологічного процесу і результат лікувальних заходів [1]. Проте механізм формування розладів уродинаміки та роль змін детрузора сечового міхура і внутрішнього сфінктера все ще мало вивчені. Один із проявів дисфункцій сечовипускання — це

гіперактивний сечовий міхур (ГСМ), який у чоловіків і жінок є серйозною проблемою, зважаючи на свою поширеність, наявність безлічі клінічних варіантів, труднощів при лікуванні. Згідно з положенням Міжнародного товариства з утримання сечі, ГСМ визначається як симптомокомплекс поєднання ургентності з імперативним нетриманням сечі або без нього, що супроводжується частим

сечовипусканням або ноктурією. Гіперактивний сечовий міхур не є захворюванням, що загрожує життю, але істотно знижує його якість, що призводить до соціальної дезадаптації й навіть до інвалідизації [5; 6].

Згідно з останніми даними про патобіохімічні механізми розвитку ГСМ, однією з пускових причин є гіпоксія детрузора. У хворих із ГСМ гіпоксія детрузора зумовлена мітохондрі-



альною недостатністю. В одних випадках вона розвивається в результаті спонтанної мутації мітохондріальної ДНК; в інших — як наслідок розладів органного кровообігу. Розглядається роль мітохондрій в апоптозі через «оксидантний стрес» — стан, який характеризує початковий етап клінічних проявів ушкодження детрузора [4].

При гіпоксичних станах спостерігається зниження інтенсивності тканинного дихання, нагромадження коферментів у відновленому стані та недоокиснюваних продуктів метаболізму. З прогресуючим зниженням синтезу АТФ пов'язують порушення системи функціонування активного транспорту іонів Na^+ , K^+ і зменшення активності Na^+ , K^+ , Ca^{2+} -АТФ-аз [2].

Клінічна картина у таких хворих розвивається внаслідок недостатності енергетичного метаболізму та гіпоксії детрузора. Характерними ознаками подібних змін є зменшення артеріо-венозної різниці парціального напруження кисню, метаболічний ацидоз, зниження активності ферментів у тканині детрузора, що беруть участь у ключових реакціях аеробного окиснення. Виражені порушення енергетичного метаболізму детрузора призводять до порушення скоротливої активності сечового міхура і, як наслідок, до розладів уродинаміки. Помірні порушення енергетичного метаболізму призводять до зміни адаптації детрузора та гіперрефлексії з розвитком нестабільності сечового міхура й іритативних симптомів [4; 9].

Невисока ефективність або наявність численних побічних ефектів у відомих фармакологічних препаратів, недостатнє дослідження ролі енергетичних змін тканини детрузора при ГСМ зумовили пошук і вивчення енергетичних змін тканини детрузора і пошук способів їх корекції за допомогою нових лікарських препаратів. У зв'язку з цим, перспективним напрямом є включення в комплексну

терапію препаратів, які нормалізують біоенергетичний обмін і процеси пероксидації в міоцитах.

На нашу думку, такими могли б стати препарати з групи антиоксидантів і біофлавоноїдів. Одним із потужних антиоксидантів є біофлавоноїд кверцетин. Оскільки кверцетин не розчиняється у воді, була використана водорозчинна форма кверцетину з полівінілпіролідом — вітчизняний препарат корвітин. Також нам було цікаво дослідити і порівняти дію на ГСМ препарату, який використовується для лікування цієї патології, — м-холіноблокатор троспіум хлорид.

Мета нашого дослідження — визначити порушення біоенергетичних процесів тканини детрузора при гіперрефлекторному сечовому міхурі в експерименті й вивчити дію препарату кверцетин на енергетичний метаболізм у сечовому міхурі в експериментальних умовах.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводилися на статевозрілих щурах-самках (лінія Wistar), масою 200–300г, яких утримували на стандартному раціоні віварію Одеського державного медичного університету. Експериментальну модель гіперрефлекторного сечового міхура відтворювали за методом В. М. Державіна і співавт. шляхом введення резерпіну в дозі 0,3 мг/кг, протягом 4 днів внутрішньочеревинно [3].

Експериментальних тварин розділили на 4 групи: 1-ша група — інтактні тварини; 2-га група — контрольна (щури з ГСМ); 3-тя група — експериментальні тварини з ГСМ, яким вводили корвітин; 4-та група — експериментальні тварини з ГСМ, яким вводили троспіум хлорид. Корвітин вводили з розрахунку 5 мг/кг, троспіум хлорид — 0,15 мг/кг. Препарати застосовували протягом 21 доби внутрішньочеревинно, починаючи з наступного дня після відтворення експе-

риментальної моделі гіперрефлекторного сечового міхура.

У нашій роботі критеріями порушень біоенергетичних процесів у тканині детрузора й ефективності антиоксидантних і енерготропних властивостей біофлавоноїдів вибрано зміну активності окремих антиоксидантних ферментів: АТФ-ази, каталази [12], супероксиддисмутази (СОД) [10], глутатіонпероксидази (ГП) [11], визначення рівня малонового діальдегіда (МД) [13], дієнових кон'югатів (ДК) [13] у гомогенатах сечового міхура експериментальних тварин.

Статистична обробка експериментальних досліджень і їх графічне зображення виконані за допомогою стандартного пакета прикладних програм Microsoft Excel 2000.

Результати досліджень та їх обговорення

Біохімічні дослідження показали, що експериментальна модель гіперрефлекторного сечового міхура призводить до типових ішемічних порушень у тканині детрузора експериментальних тварин (табл. 1 і 2). Відзначено вірогідне підвищення у контрольній групі щодо інтактної ДК, що свідчить про активацію перекисного окиснення ліпідів. Нагромадження продуктів вільнорадикального окиснення, які можуть взаємодіяти з різними клітинними субстратами, призводить до ушкодження мембран, міжклітинного матриксу, посилює протеолітичну активність. Також відмічається зниження активності каталази, ГП, СОД, що свідчить про пригнічення головних антиоксидантних систем міоцитів.

Під дією кверцетину відбувається вірогідне збільшення активності АТФ-ази, СОД, ГП, отже, стимуляція антиоксидантної системи (АОС) організму. Також відмічається зниження продуктів перекисного окиснення ліпідів — ДК, що підтверджує стабілізацію ліпідного обміну.



Таблиця 1

**Активність АТФ-ази
та перекисного окиснення ліпідів**

Група тварин	Активність АТФ-ази, Мккат/г	Вміст дієнових кон'югатів, Моль/кг	Рівень МДА, Мкмоль/г
Інтактна, n=20	2,63±0,39	26,36±2,25	11,41±0,95
ГСМ, n=20	0,85±0,09 P<0,05	56,25±6,01 P<0,05	12,18±0,89 P>0,1
ГСМ + корвітин, n=20	4,31±0,58 P<0,05 P ₁ <0,05	35,23±4,29 P<0,05 P ₁ <0,05	9,39±0,84 P>0,05 P ₁ <0,05
ГСМ + троспіум хлорид, n=20	4,30±0,27 P<0,05 P ₁ <0,05 P ₂ <0,05	32,61±2,58 P<0,05 P ₁ <0,05 P ₂ <0,05	8,23±0,67 P<0,05 P ₁ <0,01 P ₂ >0,1

Примітка. У табл. 1 і 2: P — при порівнянні з інтактною групою; P₁ — при порівнянні з контрольною групою; P₂ — при порівнянні з групою щурів із ГСМ, яким вводили корвітин.

Таблиця 2

Активність антиоксидантної системи

Група тварин	СОД, ум. од./г	Каталаза, Мкат/кг	ГП, Мккат/кг
Інтактна, n=20	1,10±0,03	5,30±0,11	11,09±0,55
ГСМ, n=20	0,81±0,03 P<0,05	5,02±0,06 P<0,05	7,03±0,93 P<0,05
ГСМ + корвітин, n=20	1,09±0,16 P<0,05 P ₁ <0,05	4,81±0,13 P<0,05 P ₁ <0,05	9,17±1,01 P<0,05 P ₁ <0,05
ГСМ + троспіум хлорид, n=20	0,92±0,11 P<0,05 P ₁ >0,05 P ₂ >0,1	4,87±0,13 P<0,05 P ₁ <0,05 P ₂ >0,1	10,03±1,45 P>0,01 P ₁ <0,05 P ₂ >0,1

Під дію троспіуму хлориду також відзначено зниження рівня ДК і збільшення активності СОД, ГП і АТФ-ази.

Антигіпоксична дія флавоноїдів пояснюється їх антиоксидантними властивостями, які забезпечують стабілізацію ліпідного матриксу мембран і відновлення функціональної активності клітини [7; 8].

Висновки

1. Експериментальний ГСМ спричинює низку метаболічних порушень у тканині детрузора: підвищення продуктів ПОЛ, зниження активності антиоксидантної системи.

2. Застосування препарату кверцетину у тварин з експериментальним ГСМ проявляє ви-

ражений антигіпоксичний і антиоксидантний ефект, значно нормалізує біоенергетичні процеси у тканині детрузора (зниження рівня ДК, підвищення активності СОД, ГП, АТФ-ази).

3. При порівнянні дії кверцетину і троспіуму хлориду на експериментальній моделі ГСМ за показниками стабілізації біоенергетичних порушень у тканині сечового міхура троспіум хлорид потужніше впливає на сечовий міхур, ніж кверцетин. У комплексному лікуванні кверцетин застосовують для корекції біоенергетичних процесів. Зважаючи на відсутність побічних явищ, рекомендовано продовжувати дослідження кверцетину для впровадження в лікувальну програму.

ЛІТЕРАТУРА

1. Пирогов В. А. Применение препарата Омник в лечении больных с дисфункцией мочеиспускания различного генеза / В. А. Пирогов, Ю. Н. Бондаренко // Здоровье мужчины. — 2005. — № 3. — С. 124-127.

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

3. Державин В. М. Экспериментальное изучение патогенеза незаторженного нейрогенного мочевого пузыря / В. М. Державин, Е. Л. Вишневский, Б. С. Гусев // Урология и нефрология. — 1977. — № 4. — С. 32-34.

4. Пушкарь Д. Ю. Новый взгляд на патогенез и лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Мировой опыт / Д. Ю. Пушкарь, А. Е. Вишневский // Материалы сателлитного симпозиума. — М., 2002.

5. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States / Stewart W. F., van Rooyen J. B., Cundiff G. W. et al. // World J. Urol. — 2003. — Vol. 20. — P. 327-336.

6. Standardisation of terminology of lower tract function / Abrams P., Cardozo L., Fall M. et al. // Report of the standardisation subcommittee of the International Continence Society Neurol. Urogy. — 2002. — Vol. 21. — P. 167-178.

7. Silva E. L. Quercetin — monoglucosides inhibit 15-lipoxygenase — induced LDL oxidation / E. L. Silva, T. Tsushida, J. Terao // Rev. farm. e bioquim. Univ. Sao Paulo. — 1998. — Vol. 34, suppl. 1. — P. 196.

8. Yochimoto T. Flavonoids potent inhibitors of arachidonate 5-lipoxygenase / T. Yochimoto, M. Furukewe, S. Yomamoto // Biochem. Biophysiol. Res. Communic. — 1983. — Vol. 116, N 2. — P. 612.

9. Van der Horst C. The aging bladder / C. Van der Horst, K. P. Junemann // Anatomy and physiology Urology A. — 2004. — N 35 (5). — P. 521-526.

10. Чевари С. Роль супероксид-дисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее активности в биологических материалах / С. Чевари, И. Чаба, И. Секей // Лаб. дело. — 1985. — № 11. — С. 678-681.

11. А. с. 922637 СССР, МКИ в G 01. Способ определения активности глутатионпероксидазы в биологических тканях / В. А. Пахомова, Г. Н. Крюкова, Н. П. Козлянина (СССР). — заявл. ; опубл. 23.04.82, Бюл. № 15. — 2 с.

12. Гирин С. В. Модификация метода определения активности каталазы в биологических субстратах / С. В. Гирин // Лаб. диагностика. — 1999. — № 4. — С. 45-46.

13. Стальная И. Д. Современные методы в биохимии / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили. — М.: Медицина, 1977. — С. 66-68.

