УДК 616.12-008.1-08

В. С. Коновалова

ЗМІНИ АНТИГЕПАРИНОВОЇ ДІЇ ТКАНИННИХ ЕКСТРАКТІВ В УМОВАХ КУРСОВОГО ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ АТФ-ФОРТЕ

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, Київ

Препарат АТФ-ФОРТЕ належить до кардіологічних препаратів. Затверджений до клінічного застосування Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 777; реєстраційне посвідчення № UA/5462/01/01; UA/5462/01/02. Завдяки оригінальній координаційній структурі молекули він має характерну тільки для нього фармакологічну дію. Механізм дії АТФ-ФОРТЕ пов'язаний із впливом на специфічні пуринергічні рецептори і безпосереднім впливом на клітинні мембрани. Активація пуринергічних рецепторів супроводжується пригніченням іонів кальцію у клітині, що проявляється антиішемічною, мембраностабілізувальною дією, антиаритмічним ефектом. При застосуванні в клінічних умовах добова доза препарату дорівнює 120 мг (по 30 мг, 3–4 рази на добу). В перерахунку на людину з середньою масою тіла 70 кг, це становить 120 : 70 = = 1,71 мг/кг. В експериментальних умовах ми вводили препарат кролям перорально дозою, яка в 10 разів перевищувала застосовувану в клінічних умовах, тобто 17 мг/кг.

Про дію препарату АТФ-ФОРТЕ на тканинні фактори згортання в доступній нам науковій літературі немає ніяких даних. Важлива роль тканинних факторів у балансі системи згортання крові в організмі добре відома [1–3; 5], це стосується й різних форм гепарину у крові та тканинах, а також гепаринзв'язувальних білків [2; 4]. До основних тканинних факторів згортання можна зарахувати:

1) антигепаринову дію;
2) антитромбінову дію;
3) тромбопластинову активність тканин;
4) фібринолітичні властивості;
5) антифібринолітичні властивості тканин.

Метою роботи було вивчення антигепаринових властивостей тканинних екстрактів кролів, яким протягом подовжених лікувально-профілактичних курсів перорально вводили водні розчини препарату АТФ-ФОРТЕ у концентрації 17 мг/кг маси.

Матеріали та методи дослідження

Досліди проводили на кролях масою 2,1–3,2 кг. Таблетки АТФ-ФОРТЕ перед введенням розчиняли у дистильованій воді до 10 % концентрації і цей розчин вводили, враховуючи масу кролів, у об'ємі від 2,1 до 3,2 мл. Термін лікувально-профілактичних курсів дорівнював 1, 2 і 3 міс. Через добу після останнього введення АТФ-ФОРТЕ кролів промивали фізіологічним розчином під тиском, який підтримували за допомогою апарату Боброва, через канюлю, введену в черевну аорту. Відмивання тканин від крові проводили під рауш-наркозом. Із відмитих від крові тканин готували 10%-ні (200 мг тканини та 1,8 мл фізіологічного розчину) гомогенати на фізіологічному розчині. Одержані гомогенати центрифугували 15 хв при 1500 об/хв. Надосадову рідину використовували у досліді. Антигепаринову активність визначали за модифікованим методом, описаним раніше [6]. Як субстратну використовували безтромбоцитарну оксалатну плазму (БОП), одержану повторним центрифугуванням звичайної оксалатної плазми протягом 30 хв при 3000 об/хв. У кількості 0,1 мл БОП згорталась у присутності 0,1 мл 0,277%-го кальцію та 0,1 мл фізіологічного розчину у середньому за (123± ±8) с. Кальцій готували з 10 %-го ампульного розчину для внутрішньовенного введення з корекцією його дійсної концентрації. При розрахунках в ампульному розчині всього 5 % кальцію, а 5 % становить кристалізаційна вода. Контроль 1 — додавали 0,1 мл тромбіну (50 мг у 1 мл). Час згортання скорочувався до десятків хвилин. Контроль 2 — додавали 0,1 мл гепарину у концентрації 0,25 од/мл, що спричинювало подовження тромбінового часу. У дослідних пробах до контролю 2 додавали по 0,1 мл тканинних екстрактів. Якщо останнім була притаманна антигепаринова активність, то тромбіновий час плазми скорочувався. Різниця (у секундах) між тромбіновим часом гепаринізованої плазми до і після додавання екстракту тканини віддзеркалювала його антигепаринову активність.

Одержані цифрові дані обробляли методом варіаційної статистики. Всі показники у статті наведені у вигляді середнього ± стандартне відхилення (M±m). Дані були оброблені за допомогою критерію Стьюден-

Таблиця

Зміни антигепаринової активності тканин кролів під час лікувально-профілактичного застосування препарату АТФ-ФОРТЕ, n=7

Термін проведення досліду, міс.	Статистичні показники	Термін згортання дослідних проб, с						
		серце	мозок	печінка	легені	нирки	м'язи	селезінка
0	M±m %-1	94,0±7,1* -23,6	86,0±6,7* -30,1	85,0±6,0 -30,9	89,0±7,0* -27,6	82,0±5,0* -33,3	88,0±5,6* -28,5	93,0±8,4* -24,4
1	M±m %-1 %-2	98,0±7,4 -20,3 +4,3	90,0±8,3* -26,8 +4,7	98,0±8,8 -20,3 +15,3	104,0±9,8 -15,4 +16,9	104,0±9,7 -15,4 +26,8	92,0±9,2* -25,2 +4,5	95,0±8,7* -22,8 +2,2
2	M±m %-1 %-2	112,0±8,1 -8,9 +19,1	116,0±9,2** -5,7 +34,9	122,0±9,7** -0,8 +43,5	126,0±9,8** +2,4 +41,6	126,0±9,4** +2,4 +53,7	96,0±7,1* -22,0 +9,1	99,0±7,4 -19,5 +6,5
3	M±m %-1 %-2	129,0±7,0** +10,5 +37,2	126,0±9,2** +2,4 +46,5	134,0±9,8** +8,9 +57,6	136,0±9,7** +10,6 +52,8	139,0±9,5** +13,0 +69,5	112,0±8,8 -8,9 +27,3	116,0±9,4 -5,7 +24,7

Примітки: 1. Контроль 2 — (123±8,4) с.

2. %-1 — відсотки змін, обчислені порівняно з контролем 2.

3. %-2 — відсотки змін, обчислені порівняно з 0 (вихідні дані в інтактних кролів).

4. * — різниця порівняно з контролем 2 статистично вірогідна (P<0,05).

5. ** — різниця порівняно з даними інтактних кролів (яким не вводили АТФ-ФОРТЕ) статистично вірогідна (P<0,05).

та. Значення з P<0,05 розглядали як статистично вірогідні.

Результати дослідження та їх обговорення

Як видно з даних, наведених у таблиці, тканинам інтактних кролів притаманна певна антигепаринова активність. Екстракти тканин скорочували час згортання субстратної плазми (контроль 2): серця — на 23,6 %; мозку — на 30,1 %; печінки — на 30,9 %; легень — на 27,6 %; нирок — на 33,3 %; м'язів — на 28,5 %; селезінки — на 24,4 %. Наші досліди проводилися взимку, цитовані — влітку. При введенні зеленого чаю (ЗЧ) тканинні екстракти втрачають антигепаринову дію. Час згортання дослідних проб наближається до часу згортання контролю 2. Цей ефект помітний уже при введенні ЗЧ протягом місяця. Після місячного курсу введення ЗЧ тільки мозок, м'язи і селезінка ще мають статистично вірогідну антигепаринову активність. Решта тканин її втрачають, різниця рівнів згортання субстратної плазми без додавання тканинних екстрактів і з їх додаванням до контролю 2 (субстратна плазма з гепарином) статистично невірогідна. Цей вплив характеризується обчисленими відсотками змін порівняно з контролем 2.

Через 3 міс. усі обчислені відсотки позитивні, крім тканин м'язів, де вони негативні, що свідчить про залишки деякої антигепаринової активності. Але ці незначні цифри, які характеризують антигепаринову активність (відповідно для м'язів — 8,9 % і для селезінки — 5,7 %), статистично невірогідні. Отже, м'язи і селезінка втрачали антигепаринову активність тільки через 3 міс. введення ЗЧ. Ми також визначили відсотки змін порівняно з вихідними даними, одержаними в інтактних кролів, через 1, 2 і 3 міс. введення ЗЧ. Певні позитивні зміни відмічалися вже через 1 міс. введення ЗЧ, але вони були статистично невірогідними. Через 2 міс. у всіх тканинах (окрім серцевої, м'язів і селезінки) час згортання статистично вірогідно подовжувався, вказуючи на те, що тканини не тільки втрачали антигепаринову активність, але в них з'являлися гепаринові, а може й інші антикоагулянтні речовини, які подовжували термін згортання. Через 3 міс. час згортання статистично вірогідно подовжувався ще більше при додаванні екстрактів серця, мозку, печінки, легень, нирок. Екстракти м'язів і селезінки подовжували час згортання відповідно на 27,3 та 24,7 %, але статистичної вірогідності не було. Збільшення кількості піддослідних кролів у групі дало б змогу одержати при цих показниках статистичну вірогідність, але для цього не було можливості. Одержані позитивні зміни були досить значними порівняно з даними в інтактних тварин.

Можливо, подовження часу згортання пояснюється підвищенням вмісту гепарину та гепариноподібних сполук у досліджуваних тканинах при лікувально-профілактичному застосуванні препарату АТФ-ФОРТЕ.

Висновки

Під час вивчення лікувально-профілактичної дії АТФ-ФОРТЕ виявлено, що препарат при за-

стосуванні місячними курсами значно нейтралізує антигепаринову активність тканин, які набувають гепариноподібної дії. Такі зміни можна оцінити як позитивні, оскільки тканинним екстрактам більше притаманні гіперкоагуляційні властивості через значну тромбопластинову, антигепаринову й антифібринолітичну дію. Тканинна антитромбінова (гепариноподібна, оскільки гепарин є одним із найдійовіших антитромбінів) дія та фібринолітичні властивості, як гіпокоагуляційні тканинні фактори, часто не можуть врівноважити значний загальний гіперкоагуляційний статус, який за певних умов може призводити до тромбозів і тканинних інфарктів (інфаркти серця, нирок, селезінки, інсульти мозку). Незначна, але певна гепариноподібна дія тканин, якої вони набувають після лікувально-профілактичної дії АТФ-ФОРТЕ, нейтралізує підвищену гіперкоагуляційну активність тканин, яка може стати причиною порушень мікроциркуляції, виникнення стазів і тромбозів. Дані, одержані під час вивчення дії АТФ-ФОРТЕ на антигепаринові властивості тканин, вказують на необхідність подальшого вивчення позитивної дії АТФ-ФОРТЕ на систему згортання крові й тканинні фактори згортання.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Али Хан М. В., Рашид З., Али Хан В. [и др.]* // Биохимия. — 2007. — Т. 72, вып. 2. — С. 175-183.

2. *Белоусова Т. В., Ушакова Г. А.* // Нейрофизиология. — 2001. — Т. 33, № 6. — С. 387.

3. *Ланкина Е.* // Cosmopolitan. — 2001. — Март. — С. 116-118.

4. *Лекарственные* препараты (Farmindex). — 1998. — С. 63-64.

5. *Мхитарян Л. С.* // Фармакология и токсикология : республ. межведом. сб. — К., 1975. — Вып. 10. — С. 56-60.

6. *Погоріла Л. І.* Методичні особливості визначення антигепаринової активності тканинних екстрактів / Л. І. Погоріла, В. С. Коновалова // Зб. наук. праць співробітників КМАПО ім. П. Л. Шупика. — К., 2005. — Вип. 14, кн. 2. — С. 810-814.

УДК 613.34-008.87+616.34-002-022-07:616.31-018.73

А. П. Левицький, С. О. Дем'яненко, Ю. Г. Романова

ВПЛИВ ДИСБІОЗУ НА РОЗВИТОК ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СТОМАТИТУ У ЩУРІВ

Державна установа «Інститут стоматології АМН України», Одеса

Дисбіоз (дисбактеріоз) як патологія фізіологічної мікробної системи (ФМС) макроорганізму [1] має значний негативний вплив на розвиток багатьох інфекційних і неінфекційних захворювань [2].

Не є винятком у цьому плані й стоматит, в розвитку якого суттєву роль відіграє мікробний фактор [3].

Однак при відтворюванні стоматиту в експериментальних тварин [4-6], як правило, не враховують стан ФМС і наявність дисбіозу ротової порожнини.

Тому **метою** даного дослідження стало вивчення особливостей розвитку експериментального стоматиту на фоні дисбіозу.

Матеріали та методи дослідження

Експерименти було проведено на 30 щурах-самцях лінії Вістар віком 2 міс., яких було поділено на 3 однакові групи: I група — інтактні (контроль); II група — у тварин спричинювали стоматит шляхом аплікацій на слизову оболонку суспензії бджолиної отрути (1 мг/мл) кількістю 2 мл двічі на день протягом двох днів [6]; III група — спочатку щури з питною водою отримували антибіотик лінкоміцин дозою 60 мг/кг протягом 5 днів, а потім у них відтворювали стоматит за допомогою бджолиної отрути, як у групі II.

Через 5 днів після останньої аплікації здійснювали евтаназію щурів під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг), виділяли слизову оболонку щоки й язика та витримували її до проведення біохімічних досліджень при -30 °С.

У гомогенатах слизової оболонки визначали активність фосфоліпази A_2 ($ФЛА_2$) [7], загальну протеолітичну активність (ЗПА) [8], активність кислої фосфатази (КФ) [9], активність каталази [10] і вміст малонового діальдегіду (МДА) [11]. За співвідношенням активності каталази і вмісту МДА розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ) [12].

Результати дослідження та їх обговорення

Як маркери запально-дистрофічних процесів ми обрали