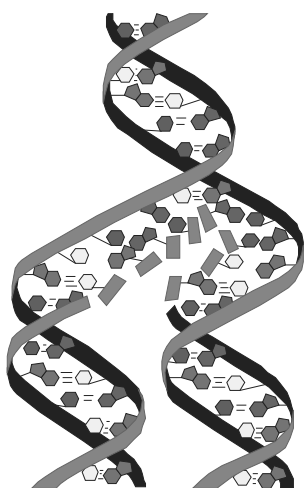


Всеукраїнська громадська наукова організація "Українська академія наук"  
ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет  
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України"

# МЕДИЧНА ХІМІЯ

**НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ**



*All-Ukrainian Public Scientific Organization  
"Ukrainian Academy of Sciences"  
SHEI "I. Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University MPH of Ukraine"*

# MEDICAL CHEMISTRY

**SCIENTIFIC JOURNAL**

**1(58)** TOM 16  
2014

- ❖ *Молекулярні механізми розвитку патології*
- ❖ *Біохімія у діагностиці та лікуванні*
- ❖ *Біохімія серцево-судинних хвороб*
- ❖ *Біохімічна гепатологія та нефрологія*
- ❖ *Біохімія ендокринних хвороб*
- ❖ *Патохімія спадкових хвороб*
- ❖ *Патохімія екстремальних станів*
- ❖ *Біохімія в хірургічній клініці*
- ❖ *Нейрохімія та патохімія головного мозку*
- ❖ *Імунохімія*
- ❖ *Біохімія радіаційних уражень*
- ❖ *Біохімічні аспекти моделювання патологічних процесів*
- ❖ *Ксенобіохімія*
- ❖ *Методи біохімічних досліджень*
- ❖ *Історія біохімії*
- ❖ *Проблеми і досвід викладання біологічної та медичної хімії*
- ❖ *Інформація, хроніка, ювілеї*
  
- ❖ *Molecular Mechanisms of Pathology Development*
- ❖ *Biochemistry in Diagnostics and Treatment*
- ❖ *Biochemistry of Cardiovascular Diseases*
- ❖ *Biochemical Hepatology and Nephrology*
- ❖ *Biochemistry of Endocrinopathy*
- ❖ *Pathochemistry of Hereditary Diseases*
- ❖ *Pathochemistry of Extremal States*
- ❖ *Biochemistry in Surgical Clinics*
- ❖ *Neurochemistry and Pathochemistry of Cerebrum*
- ❖ *Immunochemistry*
- ❖ *Biochemistry of Radiation Injuries*
- ❖ *Biochemical Aspects of Simulation of Pathologic Processes*
- ❖ *Xenobiochemistry*
- ❖ *Methods of Biochemical Investigations*
- ❖ *History of Biochemistry*
- ❖ *Problems and Experience of Biological and Medical Chemistry Teaching*
- ❖ *Information, Chronicle, Jubilees*

# МЕДИЧНА ХІМІЯ

Науковий журнал

## MEDICAL CHEMISTRY

Scientific Journal

ISSN 1681-2557

Виходить щоквартально  
Published 4 times per year

Заснований у грудні 1999 року  
Founded in December 1999

Свідоцтво про державну реєстрацію: серія KB № 3647 від 26.01.1999 р.  
Certificate of state registration: series KB № 3647 from 26.01.1999

Передплатний індекс: 22869  
Subscription index: 22869

Відповідно до постанови Президії ВАК України № 1-05/3 від 14.04.2010 р. журнал "Медична хімія" внесений до переліку фахових видань, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата медичних і біологічних наук. Журнал включено до Міжнародної наукометричної бази Google Scholar.

Журнал "Медична хімія" акредитований науково-видавничою радою Президії АМН України (лист № 02-17/1341 від 25.10.2001 р.).

Рекомендовано до видання вченою радою ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України" (протокол № 11 від 25 лютого 2014 р.).

**АДРЕСА РЕДАКЦІЇ:**  
**Журнал "Медична хімія"**  
**Видавництво "Укрмедкнига"**  
**Майдан Волі, 1**  
**46001, м. Тернопіль**  
**УКРАЇНА**

**EDITORIAL OFFICE ADDRESS:**  
**Journal "Medical Chemistry"**  
**Publishing House "Ukrmedknyga"**  
**Maidan Voli, 1**  
**46001, Ternopil**  
**UKRAINE**

**Tel.:** (0352) 43-49-56  
(0352) 52-80-09  
**Fax:** (0352) 52-41-83  
**http://www.tdmu.edu.te.ua**

За зміст рекламних матеріалів відповідальність несе рекламодавець.  
При передруці або відтворенні повністю чи частково матеріалів журналу "Медична хімія" посилання на журнал обов'язкове.

© Науковий журнал "Медична хімія", 2014  
© Scientific Journal "Medical Chemistry", 2014

## Зміст

## Contents

### ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

*Бурлова-Васильєва М. К., Кравченко Н. К., Мельник В. С.* (Київ) СТАН СИСТЕМИ ФІБРИНОЛІЗУ ХВОРИХ НА АТЕРОТРОМБОТИЧНИЙ ІШЕМІЧНИЙ ІНСУЛЬТ ТА КАРДІОЕМБОЛІЧНИЙ ІШЕМІЧНИЙ ІНСУЛЬТ НА ФОНІ МИГОТЛИВОЇ АРИТМІЇ

5

*Гаділія О. П., Тимошенко М. О., Остапченко Л. І.* (Київ) ЗАСТОСУВАННЯ НИЗЬКОМОЛЕКУЛЯРНОЇ ОРГАНІЧНОЇ СПОЛУКИ КУД 259 У ПРОФІЛАКТИЦІ ВИРАЗКОУТВОРЕННЯ, ВИКЛИКАНОГО НЕСТЕРОЇДНИМИ ПРОТИЗАПАЛЬНИМИ ЗАСОБАМИ

9

*Котюжинська С. Г., Васюк В. Л.* (Одеса) ЛІПОПРОТЕЇНЛІПАЗНА АКТИВНІСТЬ ЛІПІДТРАНСПОРТНОЇ СИСТЕМИ ПРИ ГІПЕРГЕПАРИНЕМІЇ

17

*Демченко О. М.* (Дніпропетровськ) РОЛЬ ТИРЕОЇДНИХ ГОРМОНІВ У ФОРМУВАННІ КОГНІТИВНОЇ ФУНКЦІЇ

21

*Регада М. С., Колишецька М. А.* (Львів) ВПЛИВ ТІОТРИАЗОЛІНУ НА СТАН ПРО- ТА АНТИОКСИДАНТНОГО БАЛАНСУ В ЛЕГЕНЯХ МОРСЬКИХ СВИНОК ЗА УМОВ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

26

*Андрейчин С. М., Скірак З. С.* (Тернопіль) ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ ЗВ'ЯЗУВАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ СИРОВАТКОВОГО АЛЬБУМІНУ ПРИ ГОСТРОМУ ТОКСИЧНОМУ АЛКОГОЛЬНОМУ ГЕПАТИТІ

30

*Ольховський О. С.* (Вінниця) ВПЛИВ ТРИВАЛОГО ВВЕДЕННЯ ТІОЛАКТОНУ ГОМОЦИСТЕЇНУ НА ВМІСТ ГІДРОГЕНСУЛЬФІДУ ТА ПОКАЗНИКИ ПРО-АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ МІОКАРДА ЩУРІВ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП

34

*Гарасимів І. М.* (Тернопіль) ЖОВЧОВИДІЛЬНА, ПОГЛІНАЛЬНО-ВИДІЛЬНА ТА ГЛІКОГЕН-СИНТЕЗУВАЛЬНА ФУНКЦІЇ ПЕЧІНКИ ЗА УМОВ ГОСТРОГО ХОЛОДОВОГО СТРЕСУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

39

*Єрмоменко Р. Ф., Малоштан Л. М.* (Харків) ГІСТОМОРФОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ ЕКСТРАКТУ З ТРАВИ ЛЮЦЕРНИ ПОСІВНОЇ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ БІЛКОВОГО ОБМІНУ ПРИ ПАТОЛОГІЇ ПЕЧІНКИ

43

*Хара М. Р., Гаврицьо В. А.* (Тернопіль) СТАТЕВІ ВІДМІННОСТІ МЕТАБОЛІЗМУ АЦЕТИЛХОЛІНУ ТА СТРУКТУРНИХ ЗМІН У МІОКАРДІ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГІПЕРТИРЕОЗІ

49

*Малоштан А. В., Загайко А. Л., Малоштан Л. М.* (Харків) ПРОТИЗАПАЛЬНА Й АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ ПЕСАРІЇВ "ФІТОВАГІН" ТА ЇХ СКЛАДОВИХ ЧАСТИН

54

*Демид А. Є.* (Тернопіль) КОМПОНЕНТНИЙ СКЛАД ЕФІРНОЇ ОЛІЇ ВЕРБОЗІЛЛЯ ЛУЧНОГО (LYSIMACHIA NUMMULARIA L.)

58

*Зятковська О. Я.* (Тернопіль) ОСОБЛИВОСТІ ЕНДОТОКСИКОЗУ В УМОВАХ СКЕЛЕТНОЇ ТРАВМИ, ОПІКУ ТА ЇХ ПОЄДНАННЯ

62

### ORIGINAL INVESTIGATIONS

*Burlova-Vasylieva M. K., Kravchenko N. K., Melnyk V. S.* (Kyiv) STATE OF THE FIBRINOLYTIC SYSTEM IN PATIENTS WITH ATHEROTHROMBOTIC ISCHEMIC STROKE AND CARDIOEMBOLIC ISCHEMIC STROKE WITH ATRIAL FIBRILLATION

*Hadiliya O. P., Tymoshenko M. O., Ostapchenko L. I.* (Kyiv) APPLICATION OF LOW MOLECULAR WEIGHT ORGANIC COMPOUND KUD 259 FOR PREVENTION OF ULCERATION CAUSED BY NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS

*Kotyuzhynska S. H., Vasyuk V. L.* (Odesa) LIPOPROTEIN LIPASE ACTIVITY OF LIPID AND TRANSPORT SYSTEM AT HYPERHEPARINEMIA

*Demchenko E. M.* (Dnipropetrovsk) ROLE OF THYROID HORMONES IN FORMATION OF COGNITIVE FUNCTION

*Reheda M. S., Kolishetska M. A.* (Lviv) INFLUENCE OF THIOTRIASOLINE ON THE STATE OF PRO- AND ANTIOXIDANT BALANCE IN THE LUNGS OF GUINEA-PIGS UNDER CONDITIONS OF DEVELOPMENT OF EXPERIMENTAL BRONCHIAL ASTHMA

*Andreychyn S. M., Skirak Z. S.* (Ternopil) PATHOGENIC ROLE IN LINKING FUNCTION OF SERUM ALBUMIN IN ACUTE TOXIC ALCOHOL HEPATITIS

*Olkhovskiy A. S.* (Vinnytsia) EFFECT OF PROLONGED ADMINISTRATION OF THIOLACTONE HOMOCYSTEINE ON HYDROGEN SULFIDE LEVELS AND PRO-ANTIOXIDANT SYSTEM INDICES OF MYOCARDIUM OF DIFFERENT AGE GROUPS OF RATS

*Harasymiv I. M.* (Ternopil) BILIARY, ABSORPTION, EXCRETION AND GLYCOGEN SYNTHESIS FUNCTIONS OF THE LIVER IN ACUTE COLD STRESS IN EXPERIMENT

*Yeriyomenko R. F., Maloshtan L. M.* (Kharkiv) HISTOMORPHOLOGICAL PROOF FOR USE OF EXTRACT MEDICAGO SATIVA SOWING GRASS FOR CORRECTION OF PROTEIN METABOLISM IN LIVER DISEASE

*Khara M. R., Havryso V. A.* (Ternopil) GENDER DISTINCTIONS OF ACETYLCHOLINE METABOLISM AND STRUCTURAL MUTATIONS IN MYOCARDIUM AT EXPERIMENTAL HYPERTHYROIDISM

*Maloshtan A. V., Zahaiko A. L., Maloshtan L. M.* (Kharkiv) ANTI-INFLAMMATORY AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF PESSARIES "PHYTOVAGIN" AND THEIR COMPONENTS

*Demyd A. Ye.* (Ternopil) ESSENTIAL OILS COMPOSITION OF MONEYWORT (LYSIMACHIA NUMMULARIA L.)

*Zyatkovska O. Ya.* (Ternopil) FEATURES OF ENDOTOXEMIA IN CASE OF SKELETAL INJURY, BURN, AND THEIR COMBINATIONS

Козак Д. В. (Тернопіль) ВПЛИВ ПОЛІТРАВМИ НА ДИНАМІКУ АНТИОКСИДАНТНО-ПРООКСИДАНТНОГО БАЛАНСУ В ТКАНИНІ ПЕЧІНКИ У ДИНАМІЦІ ПОЛІТРАВМИ

Kozak D. V. (Ternopil) EFFECT OF PROOXIDANT AND ANTIOXIDANT BALANCE ON DYNAMICS OF THE LIVER TISSUE IN POLYTRAUMA

65

Заєць Т. А., Гудима А. А. (Тернопіль) СТАН ЖОВЧОВИДІЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ ПЕЧІНКИ ЗА УМОВ КРАНІОСКЕЛЕТНОЇ ТРАВМИ, УСКЛАДНЕНОЇ КРОВОВТРАТОЮ

Zayets T. A., Hudyma A. A. (Ternopil) STATE OF THE BILIARY EXCRETION LIVER FUNCTION IN THE PRESENCE OF CRANIOSKELETAL INJURY WITH BLOOD LOSS COMPLICATION

69

## ОГЛЯДИ

Посохова К. А., Сак І. Ю., Сампара С. Р. (Тернопіль) АКУШЕРСЬКИЙ АНТИФОСФОЛІПІДНИЙ СИНДРОМ І СИСТЕМА ОКСИДУ АЗОТУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ І РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ)

## REVIEWS

Posokhova K. A., Sak I. Yu., Sampara S. R. (Ternopil) OBSTETRIC ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME AND NITRIC OXIDE SYSTEM (REVIEW OF THE LITERATURE AND RESULTS OF THE RESEARCH)

73

Нечипорук В. М., Заїчко Н. В., Мельник А. В., Корда М. М. (Вінниця, Тернопіль) РОЛЬ ТИРЕОЇДНИХ ГОРМОНІВ В ОБМІНІ ГОМОЦИСТЕЇНУ

Nechyporuk V. M., Zaichko N. V., Melnyk A. V., Korda M. M. (Vinnytsia, Ternopil) ROLE OF THYROID HORMONES IN HOMOCYSTEINE METABOLISM

81

М. К. Бурлова-Васильєва<sup>1</sup>, Н. К. Кравченко<sup>1</sup>, В. С. Мельник<sup>2</sup>  
НАВЧАЛЬНО-НАУКОВИЙ ЦЕНТР "ІНСТИТУТ БІОЛОГІЇ" КИЇВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОГО  
УНІВЕРСИТЕТУ ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА<sup>1</sup>  
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О. О. БОГОМОЛЬЦЯ<sup>2</sup>, КИЇВ

## СТАН СИСТЕМИ ФІБРИНОЛІЗУ ХВОРИХ НА АТЕРОТРОМБОТИЧНИЙ ІШЕМІЧНИЙ ІНСУЛЬТ ТА КАРДІОЕМБОЛІЧНИЙ ІШЕМІЧНИЙ ІНСУЛЬТ НА ФОНІ МИГОТЛИВОЇ АРИТМІЇ

*Для хворих на кардіоемболічний ішемічний інсульт на фоні миготливої аритмії характерний більш подовжений час лізису еуглобулінів та Хагеман-залежного фібринолізу відносно пацієнтів з атеротромботичним ішемічним інсультом. Виявлено підвищення рівня фібриногену та тенденцію до зниження активності плазміногену і  $\alpha_2$ -антиплазміну у хворих обох груп. Кардіоемболічний ішемічний інсульт на фоні миготливої аритмії спричиняв зменшення плазмового антигену t-РА відносно донорів.*

КЛЮЧОВІ СЛОВА: атеротромботичний ішемічний інсульт, кардіоемболічний ішемічний інсульт на фоні миготливої аритмії, система фібринолізу.

ВСТУП. Миготлива аритмія є однією з найбільш поширених серцевих аритмій. Дане захворювання характеризується розвитком протромботичного стану, про що свідчить підвищення рівня F1+2 фрагмента протромбіну та D-димеру в плазмі крові [19, 21]. До інших маркерів гіперкоагуляції, виявлених у пацієнтів з миготливою аритмією, належить збільшений вміст фібриногену, фактора фон Віллебранда, розчинного Р селектину, інгібітора активаторів плазміногену 1 типу (РАІ 1) [7, 18]. Добре відомо, що миготлива аритмія є фактором ризику інсульту, артеріального тромбозу та інфаркту міокарда [9, 10, 20]. У хворих спостерігають зростання рівня розчинного тромбомодуліну, що свідчить про пошкодження ендотеліальних клітин судин. Також показано, що в пацієнтів з миготливою аритмією, які зазнали гострої серцево-судинної або цереброваскулярної події, рівень розчинного тромбомодуліну був значно вищим порівняно з хворими без таких випадків [10, 12]. Одним із найбільш значущих факторів прогресування та загострення ішемічної хвороби серця є атеросклеротичний процес. Провідне місце серцево-судинних захворювань у загальній структурі смертності примушує приділяти значну увагу впровадженню профілактичних заходів та оптимізації медичної допомоги [2]. Оскільки визначення біомаркерів є основною підставою для виявлення осіб з

© М. К. Бурлова-Васильєва, Н. К. Кравченко, В. С. Мельник, 2014.

високим ризиком серцево-судинних захворювань, а також контролю та оптимізації лікування, існує постійна потреба в нових біомаркерах, які можуть бути застосовані для діагностики. Відомо, що вітамін D і цистатин С асоційовані з розвитком серцево-судинних захворювань, але досі не були реалізовані в клініці [8, 17, 22].

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. У дослідженні взяли участь пацієнти з атеротромботичним ішемічним інсультом (n=66) та кардіоемболічним ішемічним інсультом на фоні миготливої аритмії (n=56).

Кров відбирали шляхом пункції ліктьової вени з 8 до 9 год ранку натщесерце в пробірку з розчином лимоннокислого натрію (38 г/л) в кінцевому співвідношенні 9:1. Суміш обережно перемішували. Плазму крові отримували згідно з методикою [6].

Для одержання еуглобулінової фракції плазми крові в кінчну пробірку до 0,2 мл плазми додавали 1,8 мл H<sub>2</sub>O<sub>d</sub> та 150 мкл оцтової кислоти 0,25 %, обережно перемішували. Інкубували протягом 30 хв при температурі 5 °С. Еуглобулінову фракцію осаджували шляхом центрифугування за 700 г протягом 15 хв і при температурі 5 °С. Осад розчиняли у 0,05 М трис-НСІ буфері, рН 7,4 [1]. Загальну фібринолітичну активність плазми крові визначали за часом лізису фібринового згустка, який утворюється після полімеризації фібрину еуглобулінової фракції, внаслідок додавання розчину СаСІ<sub>2</sub>.

Розчинні фібрин-мономерні комплекси, Хагеман-залежний фібриноліз, активність плазміногену та  $\alpha_2$ -антиплазміну, концентрацію фібриногену визначали з використанням тест-наборів НПО "Ренам" (Росія).

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Фібриноген є одним із найсильніших маркерів для прогнозування інсульту і серцево-судинних захворювань. Крім того, він відомий як маркер гострої фази [16]. Підвищена концентрація фібриногену є діагностично і прогностично значущим маркером атеросклерозу та асоціюється з ускладненнями даної патології [13, 23]. Було показано, що розвиток атеротромботичного ішемічного інсульту супроводжувався збільшенням концентрації фібриногену в плазмі крові до  $(3,14 \pm 0,54)$  г/л, тоді як кардіоемболічний ішемічний інсульт на фоні миготливої аритмії призводив до зростання даного показника до  $(3,20 \pm 0,63)$  г/л. Тобто для хворих обох груп було характерним статистично достовірне підвищення рівня фібриногену відносно контрольованого показника  $((2,4 \pm 0,082)$  г/л).

З рівнем фібриногену корелює такий показник, як розчинні фібрин-мономерні комплекси (РФМК), які являють собою проміжні продукти трансформації фібриногену у фібрин. Рівень РФМК у плазмі крові залежить від концентрації фібриногену. РФМК належать до ранніх маркерів тромбінемії – активації внутрішньосудинного згортання крові [11, 15]. У нормі розчинні фібрин-мономерні комплекси виявляють у концентрації до  $4 \cdot 10^2$  г/л. Підвищення РФМК характерне для розвитку гіперкоагуляційного синдрому, ДВЗ-синдрому, автоімунних захворювань, тромбофілії. Останнім часом для визначення РФМК в основному використовують ортофенантроліновий тест, який дозволяє провести не лише якісне, а й кількісне визначення комплексів [3, 5]. Було встановлено, що близько 25 % хворих у кожній з досліджених груп мали підвищені показники рівня РФМК, що на фоні зростання концентрації фібриногену вказувало на гіперкоагуляційний характер гемостазу. За даних обставин особливо загострюється питання щодо функціонування фібринолітичної системи, яка в нормі протидіє надлишковій активації коагуляції.

Для загальної характеристики стану системи фібринолізу хворих було обрано хронометричні тести визначення часу лізису еуглобулінової фракції плазми крові та часу Хагеман-залежного фібринолізу.

Час лізису еуглобулінів відображає загальну здатність плазми крові протидіяти тромботичній загрозі. Основними факторами, які визначають час лізису еуглобулінів, є інгібітор активаторів плазміногену 1 типу (PAI-1), плазміноген, інгібітор фібринолізу, який активується тромбіном (TAFI), протромбін,  $\alpha_2$ -антиплазмін. Пацієнтам із венозними тромбозами властивий гіпофібринолітичний стан, який пов'язаний з підвищеним рівнем у плазмі крові TAFI і PAI-1 [24]. Знижений фібринолітичний потенціал, який характеризується подовженням часу лізису еуглобулінів, було зареєстровано в пацієнтів з ідіопатичною венозною тромбоемболією, захворюванням периферичних артерій, гострим коронарним синдромом або ішемічним інсультом. Повідомляється, що гіпофібриноліз також збільшує ризик інфаркту міокарда в людей молодого віку. Таким чином, поточні дані вказують на те, що час лізису еуглобулінів може бути маркером як венозного, так і артеріального тромбоемболізму [26]. Відомо, що гострому інфаркту міокарда властиві порушення гіперкоагуляційного характеру, що проявляються зниженням активності Хагеман-залежного фібринолізу [4].

Показано, що розвиток обох патологічних станів супроводжувався значним подовженням часу лізису еуглобулінів та Хагеман-залежного фібринолізу, причому інсульту на фоні миготливої аритмії були притаманні показники більш загрозливого характеру (табл. 1).

Біологічно активним продуктом фібринолітичної системи є плазмін, утворення якого залежить від тканинного активатора плазміногену (t-PA) та його інгібітора – інгібітора активаторів PAI-1. Активність плазміну в кровотоці регулюється його основним інгібітором  $\alpha_2$ -антиплазміном [14, 25]. Тому для більш детального аналізу стану системи фібринолізу було проаналізовано всі зазначені параметри у плазмі крові хворих обох груп (табл. 2).

Проведені дослідження не виявили значних коливань антигену PAI-1, проте виявили зни-

Таблиця 1 – Показники хронометричних тестів

Тест	Донори	Атеротромботичний ішемічний інсульт	Кардіоемболічний ішемічний інсульт на фоні миготливої аритмії
Час лізису еуглобулінів, год	$1,5 \pm 0,5$	$7,07 \pm 0,12^*$	$8,48 \pm 0,21^*$
Час Хагеман-залежного фібринолізу, хв	$7 \pm 2$	$19,60 \pm 1,12^*$	$24,96 \pm 1,14^*$

Примітка. Тут і в наступній таблиці: \* – достовірні зміни відносно контролю ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 2 – Параметри системи фібринолізу

Показник	Донори	Атеротромботичний ішемічний інсульт	Кардіоемболічний ішемічний інсульт на фоні миготливої аритмії
t-PA, нг/мл	10,45±1,03	13,35±1,48*	7,04±2,28*
PAI-1, нг/мл	16,46±1,35	15,26±2,84	18,7±3,29
Активність плазміногену, %	100±5	86,35±7,14*	88,32±12,79
Активність $\alpha_2$ -антиплазміну, %	100±5	86,14±5,94*	82,86±12,75

ження концентрації t-PA у плазмі крові пацієнтів з інсультом на фоні миготливої аритмії.

**ВИСНОВКИ.** Для хворих на кардіоемболічний ішемічний інсульт на фоні миготливої аритмії характерний більш подовжений час

лізису еуглобулінів та Хагеман-залежного фібринолізу відносно пацієнтів з атеротромботичним ішемічним інсультом. Розвиток кардіоемболічного ішемічного інсульту на фоні миготливої аритмії супроводжується зниженням рівня плазмового t-PA відносно донорів.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Братчик А. М. Клинические проблемы фибринолиза / А. М. Братчик. – К. : Здоров'я, 1993. – 344 с.
- Гайсенко О. В. О роли современной антитромбоцитарной терапии в профилактике атеротромбоза: место клопидогрела и его дженерических препаратов / О. В. Гайсенко // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2011. – **7**, № 1. – С. 89–93.
- Динамика показателей гемокоагуляции и фибринолиза у больных раком молочной железы в процессе лечения / Ю. В. Булавкин, Л. В. Курашвили, С. А. Ситников [и др.] // Казан. мед. журн. – 2003. – **84**, № 6. – С. 433–436.
- Окислительная модификация липидов и протеинов при осложнении коронарного атеросклероза / Ю. И. Рагино, Е. В. Садовский, А. С. Кривчун [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2012. – **2**. – С. 27–31.
- Стенокардия напряжения и диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови / С. С. Паршина, А. В. Водолагин, Т. В. Головачева [и др.] // Саратов. науч.-мед. журн. – 2008. – **4**, № 3. – С. 55–59.
- Токар А. В. Сучасні методи лабораторної діагностики внутрішньовенного мікрозсідання крові: методичні рекомендації / А. В. Токар, Е. М. Макогоненко, Т. М. Платонова. – К. : Макком, 1994. – 22 с.
- Atrial fibrillation and hypercoagulability: dependent on clinical factors or/and on genetic alterations / E. Hatzinikolaou-Kotsakou, Z. Kartasis, D. Tziakas [et al.] // J. Thromb Thrombolysis. – 2003. – **16**. – P. 155–161.
- Burden: mortality, morbidity and risk factors / A. Alwan, T. Armstrong, D. Bettcher [et al.] // Global Status Report on Noncommunicable Diseases. – 2011. – P. 9–32.
- Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines 2010: prevention of stroke and systemic thromboembolism in atrial fibrillation and flutter / J. A. Cairns, S. Connolly, S. McMurry [et al.] // Can. J. Cardiol. – 2011. – **27**. – P. 74–90.
- Circulating endothelial cells in atrial fibrillation with and without acute cardiovascular disease / B. Freestone, G. Y. Lip, A. Y. Chong [et al.] // Thromb Haemost. – 2005. – **94**. – P. 702–706.
- Clinical implication of plasma level of soluble fibrin monomer-fibrinogen complex in patients with abdominal aortic aneurysm / A. Hosaka, T. Miyata, H. Aramoto [et al.] // J. Vasc. Surg. – 2005. – **42**, № 2. – P. 200–205.
- Clinical importance of thrombomodulin serum levels / F. Califano, T. Giovannello, P. Pantone [et al.] // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2000. – **4**. – P. 59–66.
- C-reactive protein, fibrinogen, interleukin-6 and TNF-alpha in the prognostic classification of unstable angina pectoris / H. Koukkunen, K. Penttila, A. Kempainen [et al.] // Ann. Med. – 2001. – **33**, № 1. – P. 37–47.
- Endogenous  $\alpha_2$ -antiplasmin does not enhance glomerular fibrin deposition or injury in glomerulonephritis / A. R. Kitching, A. L. Turner, K-M O'Sullivan [et al.] // Journal of thrombosis and haemostasis. – 2003. – **1**. – P. 1992–1999.
- Evaluation of hypercoagulability using soluble fibrin monomer complex in sick newborns / D. Takahashi, Y. Takahashi, M. Matsui [et al.] // Pediatr. Int. – 2013. – **55**, № 2. – P. 151–156.
- Fibrinogen and cardiovascular disease: genetics and biomarkers / D. Tousoulis, N. Papageorgiou, E. Androulakis [et al.] // Blood Rev. – 2011. – **25**. – P. 239–245.
- Grandi N. C. Vitamin D and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies / N. C. Grandi, L. P. Breitling, H. Brenner // Prev. Med. – 2010. – **51**. – P. 228–233.
- Hypofibrinolysis in atrial fibrillation / V. Roldan, F. Marin, P. Marco [et al.] // Am. Heart J. – 1998. – **136**. – P. 956–960.
- Interleukin-6, endothelial activation and thrombogenesis in chronic atrial fibrillation / V. Roldan, F. Marin, A. D. Blann [et al.] // Eur. Heart J. – 2003. – **24**. – P. 1373–1380.
- Plasmin-alpha2-antiplasmin complex in patients with atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators / W. M. Feinberg, E. Macy,

E. S. Cornell [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 1999. – **82**. – P. 100–103.

21. Sadanaga T. D-dimer levels in combination with clinical risk factors can effectively predict subsequent thromboembolic events in patients with atrial fibrillation during oral anticoagulant therapy / T. Sadanaga, S. Kohsaka, S. Ogawa // *Cardiology.* – 2010. – **117**. – P. 31–36.

22. Taglieri N. Cystatin C and cardiovascular risk / N. Taglieri, W. Koenig, J. C. Kaski // *Clin. Chem.* – 2009. – **55**. – P. 1932–1943.

23. Validation of plasma fibrinogen as a marker of carotid atherosclerosis in subjects free of clinical cardiovascular disease / Paramo J. A., O. Beloqui, C. Roncal [et al.] // *Hematology.* – 2004. – **89**. – P. 1226–1231.

24. Venous thrombosis risk associated with plasma hypofibrinolysis is explained by elevated plasma levels of TAFI and PAI-1 / M. E. Meltzer, T. Lisman, P. G. de Groot [et al.] // *Blood.* – 2010. – **116**. – P. 113–121.

25. Wang Jian Association between platelet activation and fibrinolysis in acute stroke patients / Jian Wang, Jianzhang Li, Qiqiang Liu. // *Neuroscience Letters.* – 2005. – **384**. – P. 305–309.

26. Zabczyk M. Thromboembolic events are associated with prolonged clot lysis time in patients with permanent atrial fibrillation / M. Zabczyk, J. Majewski, J. Lelakowski. // *Pol. Arch. Med. Wewn.* – 2011. – **121**, 11. – P. 400–407.

**М. К. Бурлова-Васильева<sup>1</sup>, Н. К. Кравченко<sup>1</sup>, В. С. Мельник<sup>2</sup>**  
НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ЦЕНТР “ИНСТИТУТ БИОЛОГИИ” КИЕВСКОГО НАЦИОНАЛЬНОГО  
УНИВЕРСИТЕТА ИМЕНИ ТАРАСА ШЕВЧЕНКО<sup>1</sup>  
НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ А. А. БОГОМОЛЬЦА<sup>2</sup>, КИЕВ

## СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ФИБРИНОЛИЗА БОЛЬНЫХ АТЕРОТРОМБОТИЧЕСКИМ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ И КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКИМ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ НА ФОНЕ МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИИ

### Резюме

Для больных кардиоэмболическим ишемическим инсультом на фоне мерцательной аритмии характерно более удлиненное время лизиса эуглобулинов и Хагеман-зависимого фибринолиза относительно пациентов с атеротромботическим ишемическим инсультом. Обнаружено повышение уровня фибриногена и тенденцию к снижению активности плазминогена и  $\alpha_2$ -антиплазмина у больных обеих групп. Кардиоэмболический ишемический инсульт на фоне мерцательной аритмии вызывал уменьшение плазменного антигена t-PA относительно доноров.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: атеротромботический ишемический инсульт, кардиоэмболический ишемический инсульт на фоне мерцательной аритмии, система фибринолиза.

**М. К. Burlova-Vasylieva<sup>1</sup>, N. K. Kravchenko<sup>1</sup>, V.S. Melnyk<sup>2</sup>**  
EDUCATIONAL AND SCIENTIFIC CENTRE “INSTITUT OF BIOLOGY”,  
TARAS SHEVCHENKO KYIV NATIONAL UNIVERSITY<sup>1</sup>  
O. O. BOHOMOLET'S NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY<sup>2</sup>, KYIV

## STATE OF THE FIBRINOLYTIC SYSTEM IN PATIENTS WITH ATHEROTHROMBOTIC ISCHEMIC STROKE AND CARDIOEMBOLIC ISCHEMIC STROKE WITH ATRIAL FIBRILLATION

### Summary

Patients with cardioembolic ischemic stroke and atrial fibrillation had more prolonged euglobulin lysis and Hageman-induced fibrinolysis time relative to patients with atherothrombotic ischemic stroke. The increment of fibrinogen level and the tendency towards the reduction of plasminogen and  $\alpha_2$ -antiplasminogen activity in both groups of patients was found. Cardioembolic ischemic stroke with atrial fibrillation caused the reduction of plasma t-PA antigen relative to donors.

KEY WORDS: atherothrombotic ischemic stroke, cardioembolic ischemic stroke with atrial fibrillation, fibrinolytic system.

Отримано 13.11.13

Адреса для листування: М. К. Бурлова-Васильєва, Навчально-науковий центр “Інститут біології” Київського національного університету імені Тараса Шевченка, вул. Володимирська, 64/13, Київ, 01601, Україна, e-mail: burlova@mail.ru.



**ЗАСТОСУВАННЯ НИЗЬКОМОЛЕКУЛЯРНОЇ ОРГАНІЧНОЇ СПОЛУКИ  
КУД 259 У ПРОФІЛАКТИЦІ ВИРАЗКОУТВОРЕННЯ, ВИКЛИКАНОГО  
НЕСТЕРОЇДНИМИ ПРОТИЗАПАЛЬНИМИ ЗАСОБАМИ**

*Вивчали профілактичний вплив низькомолекулярної органічної сполуки КУД 259 на ерозивно-виразкові ураження в слизовій оболонці шлунка щурів, викликані аспірином та індометацином. Встановлено, що профілактичне введення даної субстанції в дозі 1 мг/кг ефективно захищало шлунок від уражень, спричинених нестероїдними протизапальними засобами. КУД 259 ефективно відновлював порушену про-антиоксидантну рівновагу за умов розвитку виразок шляхом зменшення інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів у слизовій оболонці шлунка щурів після введення аспірину й індометацину і посилення супероксиддисмутазної, каталазної та активності глутатіонової системи.*

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** виразкові ураження шлунка, низькомолекулярна органічна сполука КУД 259, окисно-антиоксидантний баланс.

ВСТУП. Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) займають одне з перших місць за частотою клінічного використання. Понад 30 мільйонів людей у світі щоденно приймають НПЗП, причому вік 40 % цих пацієнтів перевищує 60 років. Близько 20 % стаціонарних хворих отримують НПЗП, що можна пояснити їх знеболювальним, жарознижувальним та протизапальним ефектами. Значне поширення НПЗП спонукало звернути увагу на побічну дію цих порівняно безпечних препаратів. У США зі всіх госпіталізацій, пов'язаних із використанням лікарських засобів, 43 % припадає на НПЗП. Основною негативною властивістю всіх НПЗП є високий ризик розвитку небажаних реакцій зі сторони шлунково-кишкового тракту.

У 1986 р. було запропоновано термін "НПЗП-гастропатії", щоб відрізнити специфічні ураження слизової оболонки шлунка (СОШ), що виникають при прийманні НПЗП, від класичних гастродуоденальних виразок [1]. У 30–40 % хворих, які отримують НПЗП, відмічають диспептичні розлади, в 10–20 % – ерозії і виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, у 2–5 % – кровотечі й пенетрації [14]. Встановлено, що при більш ніж шеститижневому використанні НПЗП гастро- і дуоденопатії формуються у 70 % пацієнтів [1]. Серед госпіталізованих хворих з

діагнозом "пептична виразка", які приймають неселективні НПЗП, смертність складає 35 %, що вдвічі більше, ніж у тих, хто не застосовує НПЗП. Патологічні зміни слизової оболонки гастродуоденальної зони нерідко мають рецидивний характер з мінімальними суб'єктивними відчуттями чи з повною відсутністю клінічних проявів, що часто є причиною пізнього звернення до лікаря.

Для лікування та профілактики НПЗП-гастропатії використовують антисекреторні препарати. Проте частина пацієнтів є нечутливою до даної терапії. Також деякі дослідження показали, що інгібітори протонної помпи загострюють НПЗП-індуковані ураження кишечника, принаймні враховуючи значну зміну популяції симбіотичних мікроорганізмів за умов застосування цих препаратів [20]. Таким чином, враховуючи актуальність пошуку нових ефективних нетоксичних препаратів для лікування і профілактики виразкової хвороби, метою даної роботи було дослідити вплив низькомолекулярної органічної сполуки КУД 259 на ерозивно-виразкові ураження і стан про-антиоксидантної рівноваги в СОШ щурів при введенні НПЗП (аспірин та індометацин).

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** У дослідженнях було використано 50 білих лабораторних нелі-

нійних щурів розведення віварію Навчально-наукового центру "Інститут біології" Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Тварин утримували на стандартному раціоні в умовах акредитованого віварію згідно зі Стандартними правилами з упорядкування, обладнання та утримання експериментальних біологічних клінік (віваріїв). Усі досліди зі щурами проводили з дотриманням нормативів Конвенції з біоетики Ради Європи 1997 р., Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей [21], відповідно до Закону України від 21.02.2006 р. № 3447-IV "Про захист тварин від жорстокого поводження" [5] та етичних норм і правил роботи з лабораторними тваринами (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, National Academy Press, Washington DC, 1996) [12].

Прилади, які використовували для наукових досліджень, підлягали метрологічному контролю.

Для дослідження профілактичної дії низькомолекулярної органічної сполуки КУД 259 щурів було поділено на 5 груп по 10 тварин у кожній: 1-ша група – інтактні щури; 2-га і 3-тя – щури, в яких викликали виразки СОШ шляхом введення аспірину; 4-та і 5-та – щури, в яких викликали виразки СОШ шляхом введення індометацину. Тваринам 3-ї і 5-ї груп профілактично за 30 хв до дії ульцерогенного чинника здійснювали ін'єкції низькомолекулярної органічної сполуки КУД 259 у дозі 1 мг/кг об'ємом 2 мл/кг. Щурам 2-ї та 4-ї груп за 30 хв до дії ульцерогенного чинника вводили фізіологічний розчин об'ємом 2 мл/кг, вони слугували контролем для 3-ї і 5-ї груп відповідно.

Аспірин (ацетилсаліцилову кислоту) (ЗАТ "Технолог", Україна) вводили інтрагастрально у дозі 100 мг/кг. Його розчиняли в 0,2 н HCl (Альфарус, Україна) та вводили у дозі 100 мг/кг об'ємом 2,5 мл/кг [10]. Через 2 год тварин умертвляли й оцінювали ушкодження в СОШ.

Для викликання ерозивно-виразкових уражень СОШ індометацин вводили інтрагастрально об'ємом 2 мл/кг. Ульцерогенна доза індометацину становила 20 мг/кг. Розчин індометацину складався з 89,5 % води, 10 % етанолу та 0,5 % карбоксиметилцелюлози [11]. Через 6 год після введення розчину індометацину щурам давали корм. Тварин умертвляли через 24 год після введення індометацину.

Для оцінки стану СОШ щурів після дії ульцерогенного чинника діставали шлунок, розрізали його по малій кривизні, вивертали слизовою оболонкою назовні й ретельно промивали фізіологічним розчином. За допомогою експери-

ментального гастроскопа при трансляційному освітленні досліджували стан СОШ при чотириразовому збільшенні (лупа). У кожному шлунку визначали кількість і площу виразок.

У СОШ щурів досліджували вміст пероксиду водню та вміст продуктів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) (дієнових кон'югатів, ТБК-активних продуктів та шиффових основ) за стандартними біохімічними методиками. Антиоксидантний захист СОШ при введенні аспірину та індометацину оцінювали за активністю супероксиддисмутази, каталази і глутатіонової системи (вмістом відновленого (GSH) та окисненого глутатіону (GSSG), активністю глутатіонпероксидази (ГП), глутатіонредуктази (ГР) та глутатіонтрансферази (ГТ)) [2, 3, 6–9, 13, 15–19].

Усі кількісні та якісні показники, зареєстровані в журналі досліджень, підлягали статистичній обробці. Статистичну та математичну обробку результатів дослідження проводили загальноприйнятими методами варіаційної статистики. Отримані результати досліджень перевіряли на нормальність розподілу за допомогою W-тесту Шапіро-Вилка. Оскільки дані були розподілені нормально, то показники груп порівнювали за допомогою t-критерію Стьюдента для незалежних вибірок при рівні значущості  $p < 0,05$ . Дані наводили у вигляді середнього значення ( $M$ ) і помилки середнього ( $m$ ) [4].

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Оцінка уражень СОШ, викликаних індометацином та аспірином. У результаті проведених досліджень встановлено, що у щурів, яким вводили аспірин та фізіологічний розчин, кількість виразкових уражень в одному шлунку в середньому складала  $6,4 \pm 1,1$ , а площа виразкових уражень в середньому на один шлунок становила  $(69,17 \pm 12,33)$  мм<sup>2</sup> (рис. 1). За умов профілактичного введення КУД 259 кількість виразкових уражень в одному шлунку зменшувалася до  $3,5 \pm 0,5$ , або на 46 % ( $p < 0,05$ ).

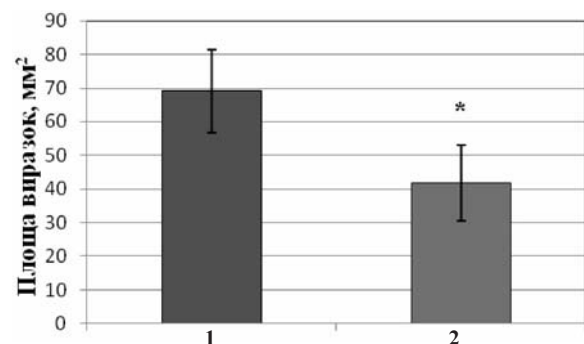


Рис. 1. Вплив низькомолекулярної органічної сполуки КУД 259 на площу ерозивно-виразкових уражень у слизовій оболонці шлунка щурів, викликаних введенням аспірину (в кожній групі по 10 тварин),  $M \pm m$ : 1 – фізіологічний розчин+аспірин; 2 – КУД 259+аспірин.

При цьому площа виразок в одному шлунку також суттєво зменшувалась і дорівнювала  $(41,85 \pm 11,31)$  мм<sup>2</sup>, що було на 40 % ( $p < 0,05$ ) менше порівняно з контрольною групою щурів (рис. 1).

Отже, профілактичне введення за 30 хв до дії ульцерогенного чинника низькомолекулярної органічної сполуки КУД 259 ефективно захищало СОШ щурів від ерозивно-виразкових уражень, викликаних введенням аспірину.

При обстеженні СОШ після введення індометацину в щурів кількість виразкових уражень в одному шлунку в середньому складала  $15,5 \pm 1,2$ , а їх площа дорівнювала  $(54,34 \pm 9,61)$  мм<sup>2</sup> (рис. 2). Профілактичне введення КУД 259 статистично достовірно не впливало на кількість виразок в одному шлунку, проте їх площа суттєво зменшувалась і дорівнювала  $(24,44 \pm 6,51)$  мм<sup>2</sup> (рис. 2), що було на 55 % ( $p < 0,05$ ) менше порівняно з відповідною контрольною групою тварин.

*ПОЛ і стан антиоксидантного захисту в СОШ за умов аспіриніндукованого виразкоутворення та профілактичного введення низькомолекулярної органічної сполуки КУД 259.* Після введення аспірину спостерігали значне зростання інтенсивності процесів ПОЛ у СОШ щурів. Так, порівняно з інтактним контролем вміст дієнових кон'югатів був більшим у 2,3 раза, вміст ТБК-активних продуктів – у 1,4 раза, вміст шиффових основ – у 4,1 раза (табл. 1). Також показано зростання вмісту пероксиду водню в СОШ приблизно в 3,4 раза. Це свідчить про активне накопичення активних форм кисню

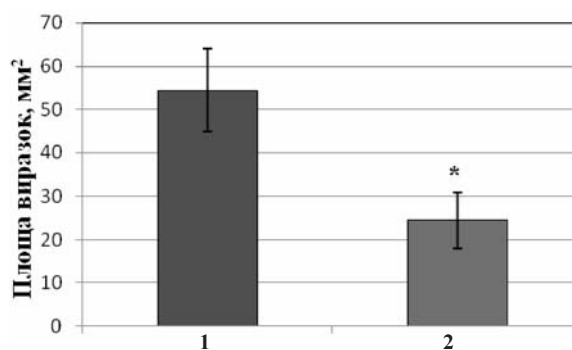


Рис. 2. Вплив низькомолекулярної органічної сполуки КУД 259 на площу ерозивно-виразкових уражень у слизовій оболонці шлунка щурів, викликаних введенням індометацину (в кожній групі по 10 тварин),  $M \pm m$ : 1 – фізіологічний розчин+індометацин; 2 – КУД 259+індометацин.

(АФК) за умов розвитку уражень, викликаних аспірином. В результаті інтенсифікації процесів ПОЛ у СОШ щурів зростала супероксиддисмутазна активність в 1,7 раза ( $p < 0,01$ ) порівняно з інтактним контролем (табл. 2). Каталазна активність знижувалася порівняно з інтактними щурами, що свідчить про виснаження даної ланки АОС, за умов надлишкового накопичення АФК.

Низькомолекулярна органічна сполука КУД 259 зменшувала вміст дієнових кон'югатів в 1,6 раза ( $p < 0,05$ ), ТБК-активних продуктів – в 2,1 раза ( $p < 0,01$ ), шиффових основ – в 1,9 раза ( $p < 0,01$ ) у СОШ щурів порівняно з групою стрес-контролю. Варто відзначити, що вміст ТБК-активних продуктів був відновлений до рівня інтактних тварин, що свідчить про ефективний профілактичний вплив КУД 259 на про-

Таблиця 1 – Вміст пероксиду водню та продуктів ПОЛ у слизовій оболонці шлунка щурів за умов розвитку ерозивно-виразкових уражень, викликаних аспірином, і профілактичного введення низькомолекулярної органічної сполуки КУД 259 ( $M \pm m$ )

Параметр	Група тварин		
	інтактний контроль	фізіологічний розчин	КУД 259
$H_2O_2$ , мкмоль $\times$ мг білка <sup>-1</sup>	$2,12 \pm 0,23$	$7,06 \pm 0,55^{***}$	$6,87 \pm 0,61^{***}$
Дієнові кон'югати, нмоль $\times$ мг білка <sup>-1</sup>	$71,31 \pm 6,43$	$163,12 \pm 16,51^{***}$	$101,82 \pm 8,51^{*/#}$
ТБК-активні продукти, нмоль $\times$ мг білка <sup>-1</sup>	$44,23 \pm 4,41$	$62,32 \pm 6,02^*$	$30,01 \pm 2,64^{##}$
Шиффові основи, ум. од. $\times$ мг білка <sup>-1</sup>	$1,21 \pm 0,13$	$4,89 \pm 0,38^{***}$	$2,56 \pm 0,25^{*/#}$

Примітка. \*, \*\*\* –  $p < 0,05$ ,  $p < 0,001$  достовірні зміни порівняно з інтактним контролем; #, ## –  $p < 0,05$ ,  $p < 0,001$  достовірні зміни порівняно зі стрес-контролем.

Таблиця 2 – Активність ферментів антиоксидантного захисту в слизовій оболонці шлунка щурів за умов розвитку ерозивно-виразкових уражень, викликаних аспірином, та профілактичного введення низькомолекулярної органічної сполуки КУД 259 ( $M \pm m$ )

Параметр	Група тварин		
	інтактний контроль	фізіологічний розчин	КУД 259
Супероксиддисмутазна активність, ум. од. $\times$ хв <sup>-1</sup> $\times$ мг білка <sup>-1</sup>	$0,16 \pm 0,01$	$0,27 \pm 0,02^{**}$	$0,12 \pm 0,01^{\#}$
Каталазна активність, нмоль $\times$ хв <sup>-1</sup> $\times$ мг білка <sup>-1</sup>	$314,72 \pm 29,81$	$176,73 \pm 16,61^{**}$	$145,62 \pm 13,83^{**}$

Примітка. \*\* –  $p < 0,01$  достовірні зміни порівняно з інтактним контролем; # –  $p < 0,05$  достовірні зміни порівняно зі стрес-контролем.

цеси ПОЛ за умов аспіриніндукованого виразкоутворення.

Після дії аспірину на фоні введення КУД 259 супероксиддисмутазна активність не відрізнялася від рівня інтактних тварин і була нижчою в 2,3 рази ( $p < 0,05$ ) порівняно з групою стрес-контролю. Це свідчить про відновлення нормальної активності даного ферменту при введенні досліджуваної сполуки. КУД 259 не вплинув на каталазну активність, яка так само, як і в групі стрес-контролю, була меншою за рівень інтактного контролю на 53 % ( $p < 0,01$ ).

Дослідження вмісту GSH (табл. 3) у СОШ щурів виявило достовірне зниження цього показника на 16 % ( $p < 0,05$ ) в групі тварин, яким вводили аспірин, порівняно з контролем. На противагу цьому вміст GSSG зростав, що свідчить про використання його відновленої форми в знешкодженні АФК.

Встановлений ефект може бути зумовлений як підвищенням використанням глутатіону ГП, так і застосуванням глутатіону для інактивації АФК. Дійсно, в ході нашого дослідження встановлено зростання активності ГП на 84 % ( $p < 0,001$ ) порівняно з інтактними тваринами. Однією з імовірних причин зменшення GSH може бути також зниження активності ГР, яка відновлює GSSG до GSH, на 27,5 % ( $p < 0,001$ ). У результаті дії аспірину активність ГР зменшувалася щодо інтактного контролю, а активність ГТ не відрізнялася від такої в групі інтактних щурів.

При введенні КУД 259 вміст відновленого глутатіону знижувався як щодо інтактного контролю, так і відносно групи стрес-контролю. При цьому вміст окисненої форми глутатіону за умов профілактичного введення КУД 259 був більшим на 66 % щодо інтактного контролю,

але зменшувався на 20 % ( $p < 0,01$ ) порівняно з групою стрес-контролю. Активність ГТ знижувалася, порівняно з інтактними щурами, на 27 % ( $p < 0,05$ ). Це може свідчити про активне залучення даного ферменту до утилізації ТБК-активних продуктів та виснаження його резервів. Дійсно, рівень ТБК-активних продуктів у даній групі тварин не відрізнявся від контрольного. Враховуючи значне зниження відновленого глутатіону в групі щурів, яким профілактично вводили КУД 259, дані результати вказують на активацію під впливом КУД 259 глутатіонової системи антиоксидантного захисту, що, відповідно, і призводило до зменшення вмісту продуктів ПОЛ за умов введення досліджуваної сполуки. Активність ГР була нижчою, ніж у групі інтактних тварин, на 38 % ( $p < 0,05$ ) та меншою, ніж у групі стрес-контролю, на 14 %. На фоні достатньо високого вмісту окисненої форми глутатіону це може свідчити про зменшення катаболізму глутатіону під впливом досліджуваної сполуки.

Активність ГП залишалася вищою порівняно з інтактним контролем і значуще зменшувалася на 20 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з групою стрес-контролю. Отримані дані свідчать про часткове відновлення нормальної активності ГП за умов введення аспірину та профілактичного введення КУД 259.

Отже, отримані результати вказують на те, що низькомолекулярна органічна сполука КУД 259 зменшує інтенсивність ПОЛ у СОШ щурів після введення аспірину і проявляє антиоксидантну дію за рахунок посилення супероксиддисмутазної, каталазної та активності глутатіонової системи.

*ПОЛ та стан антиоксидантного захисту в СОШ за умов індометациніндукованого вираз-*

**Таблиця 3 – Вміст глутатіону та активність ферментів глутатіонової системи в слизовій оболонці шлунка щурів за умов розвитку ерозивно-виразкових уражень, викликаних аспірином, та профілактичного введення низькомолекулярної органічної сполуки КУД 259 ( $M \pm m$ )**

Параметр	Група тварин		
	інтактні щури	фізіологічний розчин	КУД 259
Глутатіон відновлений, нмоль GSH×мг білка <sup>-1</sup>	33,26±0,82	27,93±0,95*	23,39±0,45**/#
Глутатіон окиснений, нмоль GSSG×мг білка <sup>-1</sup>	39,49±1,71	81,3±1,32***	65,7±0,94**/#
Глутатіонтрансферазна активність, нмоль кон'югату глутатіону з 1-хлор-2,4-динітробензолом×хв×мг білка <sup>-1</sup>	135,88±13,06	117,09±7,76	99±10,73*
Глутатіонредуктазна активність, нмоль НАДФН×хв×мг білка <sup>-1</sup>	1156,71±49,32	838,52±27,68*	723,43±42,71*
Глутатіонпероксидазна активність, нмоль GSH×хв×мг білка <sup>-1</sup>	0,78±0,05	1,44±0,02***	1,16±0,03*/#

Примітка. \*, \*\*, \*\*\* –  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$  достовірні зміни порівняно з інтактним контролем; # –  $p < 0,05$  достовірні зміни порівняно зі стрес-контролем.

коутворення та профілактичного введення низькомолекулярної органічної сполуки КУД 259. Після введення аспірину спостерігали значне зростання інтенсивності процесів ПОЛ у СОШ щурів. Так, порівняно з інтактним контролем вміст дієнових кон'югатів був більшим у 9,6 раза, ТБК-активних продуктів – у 4,1 раза, шиффових основ – у 7,6 раза (табл. 4).

Також було показано зростання вмісту пероксиду водню в слизовій оболонці шлунка в 5,2 раза. Це свідчить про активне накопичення АФК за умов розвитку уражень, викликаних індометацином. У результаті інтенсифікації процесів ПОЛ у СОШ щурів підвищувалася супероксиддисмутаза і каталазна активність в 5,1 ( $p < 0,001$ ) та 1,9 раза ( $p < 0,001$ ) відповідно порівняно з інтактним контролем (табл. 4). Це вказує на надмірне зростання АФК за умов індометацин-індукованого виразкоутворення.

Низькомолекулярна органічна сполука КУД 259 зменшувала вміст дієнових кон'югатів у 5,9 раза ( $p < 0,001$ ), ТБК-активних продуктів – у 2,2 раза ( $p < 0,001$ ), шиффових основ – у 4,1 раза ( $p < 0,001$ ) в СОШ щурів порівняно з групою тварин, яким вводили фізіологічний розчин. Після введення індометацину на фоні введення КУД 259 супероксиддисмутаза і каталазна активність зростала в 9,1 ( $p < 0,001$ ) та 2,8 раза ( $p < 0,001$ ) як порівняно з рівнем інтактних тварин, так і порівняно з групою щурів, яким вводили фізіологічний розчин

(табл. 5). Це свідчить про активацію антиоксидантного захисту під впливом досліджуваної сполуки.

Дослідження вмісту GSH (табл. 6) у СОШ щурів виявило достовірне зниження цього показника на 32 % ( $p < 0,001$ ) в групі тварин, яким вводили індометацин, порівняно з контролем. На противагу цьому вміст GSSG зростає, що свідчить про використання його відновленої форми в знешкодженні АФК.

Встановлений ефект може бути зумовлений як підвищенням використанням глутатіону ГП, так і застосуванням глутатіону для інактивації АФК. Дійсно, в ході нашого дослідження встановлено зростання активності ГП на 37 % ( $p < 0,01$ ) порівняно з інтактними тваринами. Однією з імовірних причин зменшення GSH може бути також зниження активності ГП, яка відновлює GSSG до GSH, на 24 % ( $p < 0,05$ ). Активність ГТ не відрізнялася від такої в групі інтактних щурів.

При введенні КУД 259 вміст GSH знижувався на 47 % ( $p < 0,001$ ) щодо інтактного контролю і на 22 % ( $p < 0,05$ ) щодо групи стрес-контролю. При цьому вміст окисненої форми глутатіону за умов профілактичного введення КУД 259 був більшим на 52 % ( $p < 0,001$ ) щодо інтактного контролю, але не відрізнявся порівняно з групою тварин, яким вводили фізіологічний розчин. Активність ГТ зменшувалася, порівняно з інтактними щурами, на 29 % ( $p < 0,01$ ). Це може свідчити про активне залучення даного

Таблиця 4 – Вміст пероксиду водню та продуктів ПОЛ у слизовій оболонці шлунка щурів за умов розвитку ерозивно-виразкових уражень, викликаних індометацином, та профілактичного введення низькомолекулярної органічної сполуки КУД 259 ( $M \pm m$ )

Параметр	Група тварин		
	інтактний контроль	фізіологічний розчин	КУД 259
$H_2O_2$ , мкмоль $\times$ мг білка $^{-1}$	2,12 $\pm$ 0,23	10,83 $\pm$ 0,86***	13,41 $\pm$ 1,64***/#
Дієнові кон'югати, нмоль $\times$ мг білка $^{-1}$	71,34 $\pm$ 6,41	685,61 $\pm$ 55,23***	421,43 $\pm$ 40,02***/#
ТБК-активні продукти, нмоль $\times$ мг білка $^{-1}$	44,22 $\pm$ 4,41	181,12 $\pm$ 16,91***	95,32 $\pm$ 8,84***/#
Шиффові основи, ум. од. $\times$ мг білка $^{-1}$	1,23 $\pm$ 0,12	9,12 $\pm$ 0,75***	4,93 $\pm$ 0,41***/#

Примітка. \*\*\* –  $p < 0,001$  достовірні зміни порівняно з інтактним контролем; #, ## –  $p < 0,05$ ,  $p < 0,001$  достовірні зміни порівняно зі стрес-контролем.

Таблиця 5 – Активність ферментів антиоксидантного захисту в слизовій оболонці шлунка щурів за умов розвитку ерозивно-виразкових уражень, викликаних індометацином, та профілактичного введення низькомолекулярної органічної сполуки КУД 259 ( $M \pm m$ )

Параметр	Група тварин		
	інтактний контроль	фізіологічний розчин	КУД 259
Супероксиддисмутазна активність, ум.од. $\times$ хв $^{-1}$ $\times$ мг білка $^{-1}$	0,16 $\pm$ 0,01	0,82 $\pm$ 0,08***	1,46 $\pm$ 0,14***/#
Каталазна активність, нмоль $\times$ хв $^{-1}$ $\times$ мг білка $^{-1}$	314,71 $\pm$ 29,83	612,83 $\pm$ 51,81***	888,62 $\pm$ 81,13***/#

Примітка. \*\*\* –  $p < 0,001$  достовірні зміни порівняно з інтактним контролем; # –  $p < 0,05$  достовірні зміни порівняно зі стрес-контролем.

Таблиця 6 – Вміст глутатіону та активність ферментів глутатіонової системи в слизовій оболонці шлунка щурів за умов розвитку ерозивно-виразкових уражень, викликаних індометацином, та профілактичного введення низькомолекулярної органічної сполуки ( $M \pm m$ )

Параметр	Група тварин		
	інтактні щури	фізіологічний розчин	КУД 259
Глутатіон відновлений, нмоль GSH×мг білка <sup>-1</sup>	33,26±0,82	22,71±0,38***	17,72±0,31***/#
Глутатіон окиснений, нмоль GSSG×мг білка <sup>-1</sup>	39,49±1,71	59,04±1,04***	60,29±1,72***
Глутатіонтрансферазна активність, нмоль кон'югату глутатіону з 1-хлор-2,4-динітробензолом×хв×мг білка <sup>-1</sup>	135,88±13,06	120,07±6,38	97,13±5,37**/#
Глутатіонредуктазна активність, нмоль НАДФН×хв×мг білка <sup>-1</sup>	1156,71±49,32	889,61±23,0*	731,82±26,13**
Глутатіонпероксидазна активність, нмоль GSH×хв×мг білка <sup>-1</sup>	0,78±0,05	1,07±0,04**	0,87±0,01#

Примітка. \*, \*\*, \*\*\* –  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$  достовірні зміни порівняно з інтактним контролем; # –  $p < 0,05$  достовірні зміни порівняно зі стрес-контролем.

ферменту до утилізації ТБК-активних продуктів та виснаження його резервів. Дійсно, рівень ТБК-активних продуктів у даній групі тварин був нижчим порівняно з групою щурів, яким вводили фізіологічний розчин. Враховуючи значне зниження GSH у щурів, яким профілактично вводили КУД 259, ці результати свідчать про активацію під впливом КУД 259 глутатіонової системи антиоксидантного захисту, що, відповідно, і призводило до зменшення вмісту продуктів ПОЛ за умов введення досліджуваної сполуки. Активність ГР була меншою, ніж в групі інтактних щурів, на 39% ( $p < 0,01$ ), проте не відрізнялася порівняно з групою тварин, яким вводили фізіологічний розчин.

Активність ГП не відрізнялася порівняно з інтактним контролем та достовірно зменшувалася на 19 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з групою стрес-контролю. Отримані дані свідчать про відновлення нормальної активності ГП за умов

введення індометацину та профілактичного введення КУД 259.

Отже, одержані результати вказують на те, що низькомолекулярна органічна сполука КУД 259 зменшує інтенсивність ПОЛ у СОШ щурів після введення аспірину й індометацину і проявляє антиоксидантну дію за рахунок посилення супероксиддисмутазиної, каталазиної та активності глутатіонової системи.

**ВИСНОВКИ.** Досліджувана низькомолекулярна органічна сполука КУД 259 за умов профілактичного введення ефективно захищала слизову оболонку шлунка від уражень, викликаних нестероїдними протизапальними засобами (індометацином та аспірином). Вона ефективно відновлювала порушену проантиоксидантну рівновагу в слизовій оболонці шлунка при розвитку виразок.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бабак О. Я. Особенности терапии зависимых заболеваний при коморбидной патологии / О. Я. Бабак // Суч. гастроентерологія. – 2013. – 4, № 72. – Р. 7–11.
2. Власова С. Н. Активность глутатионзависимых ферментов эритроцитов при хронических заболеваниях печени у детей / С. Н. Власова, Е. И. Шабунина, И. А. Перслегина // Лаб. дело. – 1990. – № 8. – Р. 19–22.
3. Гаврилов В. Б. Измерение диеновых конъюгатов в плазме крови по УФ-поглощению гептановых

и изопропанольных экстрактов / В. Б. Гаврилов, А. Р. Гаврилова, Н. Ф. Хмара // Лаб. дело. – 1988. – № 2. – Р. 60–63.

4. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц ; пер. с англ. – М. : Практика, 1998. – 459 с.

5. ЗУ от 21.02.2006 № 3447-IV “Про заштиту животных от жестокого обращения”: 2006.

6. Колесова О. Е. Перекисное окисление липидов и методы определения продуктов липопероксидации в биологических средах / О. Е. Колесова, А. А. Маркин, Т. Н. Федорова // Лаб. дело. – 1984. – № 9. – Р. 540–546.

7. Королюк М. А. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Ма-йорова // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – P. 16–18.
8. Орехович В. Н. Современные методы в био-химии / В. Н. Орехович. – М. : Медицина, 1977. – 392 с.
9. Чевари С. Роль супероксиддисмутазы в окис-лительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах / С. Чевари, И. Чаба, Й. Секей // Лаб. дело. – 1985. – № 11. – P. 678–681.
10. Aspirin-induced changes in gastric function: role of endogenous prostaglandins and mucosal da-mage / T. Shea-Donohue, L. Steel, E. Montcalm-Mazzilli [et al.] // Gastroenterology. – 1990. – **98**, № 2. – P. 284–292.
11. Comparison of Indomethacin, Diclofenac and Aspirin-Induced Gastric Damage according to Age in Rats / P. J. Seo, N. Kim, J. H. Kim [et al.] // Gut Liver. – **6**, № 2. – P. 210–217.
12. Guide for the Care and Use of Laboratory Ani-mals. – Washington DC: National Academy Press, 1996, 125 p.
13. Habig W. H. Glutathione S-transferases. The first enzymatic step in mercapturic acid formation / W. H. Habig, M. J. Pabst, W. B. Jakoby // J. Biol. Chem. – 1974. – **249**, № 22. – P. 7130–7139.
14. Hawkey C. J. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy / C. J. Hawkey // Gastroenterology. – 2000. – **119**, № 2. – P. 521–535.
15. Hissin P. J. A fluorometric method for deter-mination of oxidized and reduced glutathione in tissues / P. J. Hissin, R. Hilf // Anal. Biochem. – 1976. – **74**, № 1. – P. 214–226.
16. Jiang Z. Y. Hydrogen peroxide production during experimental protein glycation / Z. Y. Jiang, A. C. Woollard, S. P. Wolff // FEBS Lett. – 1990. – **268**, № 1. – P. 69–71.
17. Mokrasch L. C. Glutathione content of cultured cells and rodent brain regions: a specific fluorometric assay / L. C. Mokrasch, E. J. Teschke // Anal. Bio-chem. – 1984. – **140**, № 2. – P. 506–509.
18. Nourooz-Zadeh J. Measurement of plasma hydroperoxide concentrations by the ferrous oxidation-xylene orange assay in conjunction with triphenyl-phosphine / J. Nourooz-Zadeh, J. Tajaddini-Sarmadi, S. P. Wolff // Anal. Biochem. – 1994. – **220**, № 2. – P. 403–409.
19. Protein measurement with the Folin phenol reagent / O. H. Lowry, N. J. Rosebrough, A. L. Farr [et al.] // J. Biol. Chem. – 1951. – **193**, № 1. – P. 265–275.
20. Proton pump inhibitors exacerbate NSAID-induced small intestinal injury by inducing dysbiosis / J. L. Wallace, S. Syer, E. Denou [et al.] // Gastro-enterology. – **141**, № 4. – P. 1314–1322.
21. Rozemond H. Laboratory animal protection: the European Convention and the Dutch Act / H. Roze-mond // Vet Q. – 1986. – **8**, № 4. – P. 346–349.

А. П. Гадилия, М. А. Тимошенко, Л. И. Остапченко  
КИЕВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ТАРАСА ШЕВЧЕНКО

## ПРИМЕНЕНИЕ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНОГО ОРГАНИЧЕСКОГО СОЕДИНЕНИЯ КУД 259 В ПРОФИЛАКТИКЕ ЯЗВООБРАЗОВАНИЯ, ВЫЗВАННОГО НЕСТЕРОИДНЫМИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ СРЕДСТВАМИ

### Резюме

*Изучали профилактическое воздействие низкомолекулярного органического соединения КУД 259 на эрозивно-язвенные поражения в слизистой оболочке желудка крыс, вызванные аспирином и индометацином. Установлено, что профилактическое введение данной субстанции в дозе 1 мг/кг эффективно защищало желудок от поражений, вызванных нестероидными противовоспалительными средствами. КУД 259 эффективно восстанавливал нарушенное про-антиоксидантное равновесие в условиях развития язв путем уменьшения интенсивности пероксидного окисления липидов в сли-зистой оболочке желудка крыс после введения аспирина и индометацина и усиления супер-оксиддисмутазной, каталазной и активности глутатионовой системы.*

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** язвенные поражения желудка, низкомолекулярное органическое соединение КУД 259, окислительно-антиоксидантный баланс.

## APPLICATION OF LOW MOLECULAR WEIGHT ORGANIC COMPOUND KUD 259 FOR PREVENTION OF ULCERATION CAUSED BY NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS

### Summary

*The influence of low-molecular organic compounds KUD 259 on prophylaxis of erosive and ulcerative lesions in the gastric mucosa of rats caused by aspirin and indomethacin was studied. Prophylactic administration of this substance at a dose of 1 mg/kg effectively protected the stomach from lesions caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs was found. Low molecular weight organic compound KUD 259 restored the disturbed pro/antioxidant equilibrium under conditions of ulcers by reducing the intensity of lipid peroxidation in the gastric mucosa of rats after administration of aspirin and indomethacin and increase superoxide dismutase, catalase activity and activity of glutathione system.*

**KEY WORDS: stomach ulcerative lesions, small molecule organic compound KUD 259, oxidation-antioxidant balance.**

Отримано 15.11.13

**Адреса для листування:** М. О. Тимошенко, Київський національний університет імені Тараса Шевченка, вул. Володимирська, 64/13, Київ-601, 01601, Україна, e-mail: maria.bulavka@gmail.com



## ЛІПОПРОТЕЇНЛІПАЗНА АКТИВНІСТЬ ЛІПІДТРАНСПОРТНОЇ СИСТЕМИ ПРИ ГІПЕРГЕПАРИНЕМІЇ

*У даному дослідженні оцінено активність ліпопротеїнліпази плазми крові у 62 хворих з гіпергепаринемічними станами (залізодефіцитною анемією, гіпертиреозом та бронхіальною астмою). Показано, що розвиток цих патологічних станів супроводжується збільшенням активності ферменту, підвищенням ліполізу тригліцеридів і змінами коефіцієнта ефективності ліполізу. Встановлено, що залежно від рівня гепарину в крові загальні за характером зміни мали ряд особливостей.*

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** ліпопротеїнліпаза, гепарин, ліпідтранспортна система.

**ВСТУП.** У сучасних уявленнях про причини порушення ліпідного обміну основну увагу приділяють змінам ліпопротеїдного спектра крові, при яких головну роль відводять апопротеїдному складу, а також надмірному надходженню в організм екзогенних ліпідів. Тим часом у ланцюзі обміну ліпідів в організмі можна виділити три основні етапи – всмоктування, транспорт у водній фазі позаклітинної рідини і, нарешті, засвоєння тканинами. Останній етап починається з дії на ліпопротеїни ліпопротеїнліпази (ЛПЛ), яка розщеплює головні енергетично значущі ліпіди – тригліцериди (ТГ) на жирні кислоти і гліцерин, які й засвоюються тканинами [2, 8]. Є виражена кореляція між здатністю тканини включати жирні кислоти триацилгліцеролів, що перебувають у складі ліпопротеїнів, і активністю ферменту ліпопротеїнліпази [1, 10].

З ЛПЛ може специфічно зв'язуватися гепарин, що викликає вивільнення цього ферменту до кровотоку [4, 5]. Вміст гепарину в крові визначається кількістю опасистих клітин, значною мірою розташованих периваскулярно, та їх функціональною активністю – співвідношенням інтенсивності процесів синтезу, секреції і поглинання гепарину [5, 10]. Важлива і та обставина, що вміст циркулюючого гепарину може значно зростати при різних патофізіологічних процесах і захворюваннях. Підвищення кількості гепарину спостерігають при дифузних

© С. Г. Котюжинська, В. Л. Васюк, 2014.

хворобах сполучної тканини, лейкозах, променевої хворобі, анафілактичному і посттрансфузійному шоках [7, 9]. Численні дослідження вказують на те, що такі патологічні стани, як гіпертиреоз (ГТ), залізодефіцитна анемія (ЗДА) і бронхіальна астма (БА), супроводжуються стійкою гіпергепаринемією [3, 6].

Незважаючи на численні дослідження, залишається не до кінця з'ясованим питання про функціональне взаємовідношення гепарину і ЛПЛ та їх участь у транспорті ліпідів. Проте встановити характер зв'язків і значення вищевказаних параметрів важко за умов непорушеного обміну ліпопротеїнів, оскільки вони взаємопов'язані та взаємозумовлені. Тому, на наш погляд, є перспективним дослідження активності ЛПЛ при гіпергепаринемії.

Метою даного дослідження було вивчити активність ЛПЛ у пацієнтів з гіпергепаринемічними станами, що дозволило б з'ясувати роль ЛПЛ у регуляції роботи ліпідтранспортної системи.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** До складу аналізованої вибірки залучили 62 хворих. Вибірку хворих на гіпертиреоз становили 22 пацієнти, середній вік яких був дещо вищим, ніж 16 хворих на бронхіальну астму, і склав  $(43,4 \pm 9,6)$  року проти  $(39,7 \pm 14,1)$  року відповідно. Співвідношення осіб чоловічої і жіночої статей в обох групах становило: при гіпертиреозі – 16 (72,7 %) чоловіків і 6 (27,3 %) жінок, а при бронхіальній

астмі – 10 (64,7 %) і 6 (35,3 %) відповідно. Групу хворих на залізодефіцитну анемію склали 16 (69,6 %) жінок і 7 (30,4 %) чоловіків, середній вік – (44,3±8,7) року. Контролем слугувала група добровольців (n=17) віком (41,4±2,1) року.

Активність ліпопротеїнази плазми крові, отриманої з ліктьової вени через 15 хв після введення гепарину фірми “Біолік” (Україна) в дозі 50 МО/кг, визначали шляхом титрування за методом Т. Olivecrona (1992) в модифікації В. Н. Тітова (2003). Показником активності ферменту є кількість жирних кислот, вивільнених з тригліцеридів протягом 1 год (ммоль/л/год). Рівень ТГ визначали ферментативним методом з використанням тест-наборів фірми “Cormay Diana” (Польща). У ході досліджень оцінювали ефективність ліполізу плазмових ТГ *in vivo*. З цією метою визначали концентрацію тригліцеридів у плазмі крові до і після гепаринового навантаження. Про ефективність ліполізу судили за різницею концентрацій ТГ ( $\Delta$ ТГ) у крові. Величину коефіцієнта, що характеризує ефективність ліполізу (КЕЛ), розраховували за формулою Ю. В. Фролової та ін. (2005) як відношення абсолютного зниження ТГ до ферментативної активності ЛПЛ.

Статистичний аналіз результатів досліджень проводили загальноприйнятими в експериментальній медицині методами з використанням пакета програм “Microsoft Excel-2000”. Результати обробляли параметричними методами варіаційної статистики, їх представлено у вигляді середніх арифметичних значень і помилки середніх значень ( $M \pm m$ ). Достовірність відмінностей між середніми значеннями в групах визначали за t-критерієм Стьюдента, оцінюючи ймовірність отриманих результатів на рівні значущості не менше 95 % ( $p < 0,05$ ). Для оцінки кореляційних взаємозв'язків між досліджуваними показниками проводили лінійний кореляційний аналіз із розрахунком коефіцієнта лінійної кореляції Пірсона ( $r$ ).

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Згідно з даними наших досліджень встановлено, що вміст гепарину в плазмі крові найбільше зростав (у 2,4 раза) у хворих на ЗДА порівняно з контрольною групою (рис. 1). Слід зазначити, що в групі пацієнтів з БА рівень гепарину був найнижчим щодо інших груп дослідження, але на 39,14 % вищим, ніж у групі здорових добровольців. Хворі на ГТ мали в плазмі концентрацію гепарину, в 1,8 раза більшу від контрольних величин, але меншу, ніж у пацієнтів із ЗДА, на 29,29 %. Отримані нами дані узгоджуються з даними інших дослідників і свідчать про розви-

ток стійкої гіпокоагуляції на тлі гіпергепаринемії в цих пацієнтів [3, 7].

Проведений аналіз активності ЛПЛ у пацієнтів обстежених груп показав односпрямований характер. Спостерігали підвищення активності ферменту в усіх групах щодо контрольної (табл.). Однак найбільш виражену активність ферменту відзначали у хворих на ЗДА (в 1,7 раза щодо контрольної групи), тоді як при ГТ і БА активність ЛПЛ зростала в 1,1 та 1,2 раза відповідно.

Кореляційний аналіз показав негативний взаємозв'язок між концентрацією ТГ і активністю ЛПЛ ( $r = -0,56$ ,  $p < 0,01$ ) у пацієнтів контрольної групи, тоді як у хворих інших груп вона мала позитивний вектор ( $r = 0,36$ ,  $r = 0,27$  і  $r = 0,35$ ,  $p < 0,01$  відповідно). Це дозволило припустити, що важливою причиною зниження концентрації ТГ у плазмі крові є активація ліполізу ТГ як наслідок високої активності ЛПЛ.

Порівняльна оцінка ліполізу в даних нозологічних групах показала максимальне достовірне зниження концентрації ТГ (майже в 2,0 рази) у пацієнтів із ЗДА порівняно з контрольною групою (рис. 2).

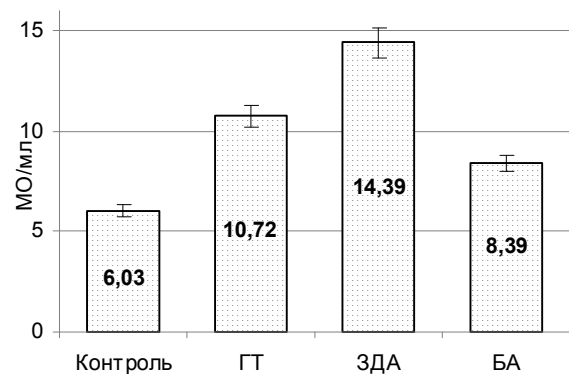


Рис. 1. Характер зміни рівня гепарину в плазмі крові у дослідних групах.

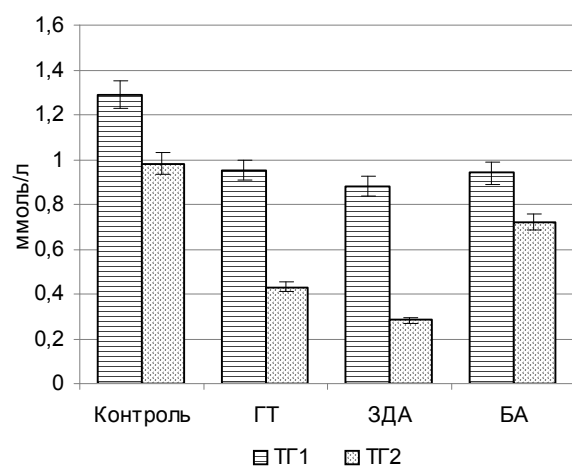


Рис. 2. Динаміка зміни концентрації ТГ у плазмі крові пацієнтів дослідних груп.

Таблиця – Активність ЛПЛ та ефективність ліполізу тригліцеридів у групах обстежених пацієнтів (M±m)

Група	Активність ЛПЛ, ммоль/л/год	Ліполіз ТГ, ммоль/л	КЕЛ, од.
Контроль	9,16±0,54	0,31±0,05	0,034±0,001
ГТ	10,47±1,16	0,52±0,13* **	0,050±0,003*
ЗДА	15,89±1,15*	0,60±0,21*	0,037±0,002*
БА	11,08±0,87	0,22±0,14*	0,019±0,008**

Примітки:

- \* –  $p < 0,05$  – вірогідність показників із контрольною групою.
- \*\* –  $p < 0,05$  – вірогідність показників серед груп ГТ та БА.

Аналогічну динаміку відзначали й у хворих на ГТ, але вона була менш виражена (в 1,8 раза,  $p < 0,05$ ), тоді як ступінь зменшення ТГ у пацієнтів з БА був нижчим відносно як контрольних величин, так і показників інших груп. Однак слід зазначити, що в контрольній групі зниження ТГ відносно вихідного рівня склало 24,12 %, в осіб з ГТ і ЗДА – 54,74 та 68,18 % відповідно, а в пацієнтів з БА – тільки 23,41 %.

Кореляційний аналіз виявив негативний вектор взаємозв'язку між  $\Delta$ ТГ і ЛПЛ у контрольній групі та групі хворих на БА ( $r = -0,53$  і  $r = -0,31$  відповідно;  $p = 0,02$ ). Водночас у групах пацієнтів із ЗДА і ГТ було встановлено сильні позитивні взаємозв'язки  $\Delta$ ТГ і ЛПЛ, а саме  $r = 0,69$  та  $r = 0,65$  відповідно ( $p = 0,05$ ).

Порівняльне вивчення ефективності функціонування ферменту у хворих досліджуваних груп показало найбільший коефіцієнт у групі пацієнтів із ГТ на тлі середньої активності ЛПЛ і високого рівня ліполізу. Водночас у хворих на ЗДА при максимальній активності ЛПЛ і максимальному рівні ліполізу коефіцієнт ефективності був нижчим, ніж у пацієнтів із ГТ, але достовірно вищим від контрольних даних.

Коефіцієнт відношення ліполізу до активності ЛПЛ був найнижчим у групі хворих на БА як щодо показників інших досліджуваних груп, так і відносно контрольних величин. Слід зазначити, що дану динаміку змін спостерігали при мінімальному рівні  $\Delta$ ТГ, незважаючи на підвищену активність ЛПЛ. Отримані дані дозволяють припустити, що активність ЛПЛ надлишкова відносно концентрації ТГ у крові, про що свідчили низька концентрація ТГ і висока активність ЛПЛ при низькій ефективності ліполізу.

**ВИСНОВКИ.** Розвиток патологічних процесів, пов'язаних з гіпергепаринемією, супроводжується змінами з боку активності ліпопротеїнази. Ці зміни зводяться до збільшення активності ферменту, підвищення ліполізу тригліцеридів і змін коефіцієнта ефективності ліполізу. Слід особливо відзначити, що залежно від рівня гепарину в крові загальні за характером зміни мають ряд особливостей. Отримані результати дозволяють вважати, що рівень гепаринемії визначає не тільки характер змін активності ліпопротеїнази, а й особливості перебудови функцій ліпідтранспортної системи в цілому.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Гончарова Е. В. Изменение содержания жирных кислот в эритроцитах крови больных железодефицитной анемией на фоне лечения сорбифером и милдронатом / Е. В. Гончарова, А. В. Говорин // Тер. арх. – 2008. – № 6. – С. 65–68.
- Денисенко А. Д. Роль активности липопротеинлипазы, гиперинсулинемии и уровня незэстерифицированных жирных кислот в развитии дислипидемий / А. Д. Денисенко, Т. В. Виноградова, Е. В. Агеева // Мед. акад. журн. – 2005. – № 4. – С. 43–49.
- Карась А. С. Щитовидная железа и сердце / А. С. Карась, А. Г. Обрезан // Клини. и эксперим. тиреолог. – 2009. – № 3. – С. 12–37.

- Ким Л. Б. Роль гепарина в регуляции транскапиллярного обмена и перекисного окисления липидов у больных ишемической болезнью сердца / Л. Б. Ким, В. Ю. Куликов, В. Н. Мельников // Бюллетень СО РАМН. – 2010. – № 1. – С. 72–77.
- Кондашевская М. В. Современные представления о роли гепарина в гемостазе и регуляции ферментативной и гормональной активности / М. В. Кондашевская // Вестник Росс. акад. мед. наук. – 2010. – № 7. – С. 35–43.
- Метаболический модуль и функция эндотелия при железодефицитных анемиях / В. Г. Желобов, А. В. Туев, Л. А. Некрутенко [и др.] // Росс. кардиол. журн. – 2005. – № 5. – С. 40–44.

7. Ошакбаев К. П. Концепция развития инсулинорезистентности и гиперинсулинемии / К. П. Ошакбаев, Т. Н. Турекулова // Тер. вестник. – 2009. – **24**, № 4. – С. 30–32.

8. Титов В. Н. Диагностическое значение определения постгепариновой липопротеинлипазы / В. Н. Титов // Клин. лаб. диагностика. – 2003. – № 4. – С. 3–10.

9. The heparin and heparin metabolism pathway is involved in regulation of fatty acid composition / Z. Jiang, J. J. Michal, X. L. Wu [et al.] // Int. J. Biol. Sci. – 2011. – **7**. – P. 659–663.

10. Yasuda T. Update on the role of endothelial lipase in high-density lipoprotein metabolism, reverse cholesterol transport, and atherosclerosis / T. Yasuda, T. Ishida, D. J. Rader // Circ. J. – 2010. – **74**. – P. 2263–2270.

**С. Г. Котюжинская<sup>1</sup>, В. Л. Васюк<sup>2</sup>**

ОДЕССКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ<sup>1</sup>  
УКРАИНСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ МЕДИЦИНЫ ТРАНСПОРТА<sup>2</sup>, ОДЕССА

## **ЛИПОПРОТЕИНЛИПАЗНАЯ АКТИВНОСТЬ ЛИПИДТРАНСПОРТНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ГИПЕРГЕПАРИНЕМИИ**

### **Резюме**

*В данном исследовании проведена оценка активности липопротеинлипазы плазмы крови у 62 больных с гипергепаринемическими состояниями (железодефицитной анемией, гипертиреозом и бронхиальной астмой). Показано, что развитие этих патологических состояний сопровождается увеличением активности фермента, повышением липолиза триглицеридов и изменениями коэффициента эффективности липолиза. Установлено, что в зависимости от уровня гепарина в крови общие по характеру изменения имели ряд особенностей.*

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** липопротеинлипаза, гепарин, липидтранспортная система.

**S. H. Kotyuzhynska<sup>1</sup>, V. L. Vasyuk<sup>2</sup>**

ODESA NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY<sup>1</sup>  
UKRAINIAN RESEARCH INSTITUTE OF MEDICINE OF TRANSPORT<sup>2</sup>, ODESA

## **LIPOPROTEIN LIPASE ACTIVITY OF LIPID AND TRANSPORT SYSTEM AT HYPERHEPARINEMIA**

### **Summary**

*This study evaluated the activity of lipoprotein lipase in the blood plasma of 62 patients with hyperheparinemia states (iron deficiency anemia, hyperthyroidism and asthma). It is shown that the development of these pathological conditions accompanied by increased activity of the enzyme, increased lipolysis of triglycerides and changes in the efficiency coefficient of lipolysis. It was found that depending on the level of heparin in the blood according to the general nature of the changes had a number of features.*

**KEY WORDS:** lipoprotein lipase, heparin, lipid and transport system.

Отримано 15.01.14

**Адреса для листування:** С. Г. Котюжинська, Одеський національний медичний університет, пров. Валіховський, 2, Одеса, 65082, Україна, e-mail: sveta67kot@mail.ru.

**РОЛЬ ТИРЕОЇДНИХ ГОРМОНІВ У ФОРМУВАННІ КОГНІТИВНОЇ ФУНКЦІЇ**

*Під час дослідження просторових енграм пам'яті у 8-променевому лабіринті при виробленні харчових реакцій у щурів виявлено збільшення кількості відтворених рефлексів на 60 % за умов гіпертиреозу та зменшення їх на 21 % за гіпотиреозу ( $p < 0,05$ ). Процес відтворення умовної реакції пасивного уникнення при зміненому тиреоїдному балансі суттєво не змінювався. Оптимізація просторової пам'яті супроводжувалась зменшенням вмісту гліального фібрилярного кислого білка в гіпокампі на 42 % ( $p < 0,01$ ). Таким чином, тиреоїдні гормони відіграють важливу роль у реалізації когнітивної функції, що, можливо, пов'язано з активацією білкового обміну в гіпокампі шляхом зниження кількості цитоскелетного астрогліального білка на підтримку нейронального пулу.*

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** просторова пам'ять, експериментальний гіпер- і гіпотиреоз, гліальний фібрилярний кислий білок, гіпокамп.

**ВСТУП.** Винятково важливу роль у реалізації когнітивної функції мозку відіграють тиреоїдні гормони (ТГ) [14]. Підтримуючи нейрометаболічний гомеостаз, посилюючи збудливість ЦНС, модулюючи активність нейромедіаторних систем мозку, дані гормони суттєво впливають на формування психічного статусу, емоцій, пам'яті й поведінки [13]. Незважаючи на те, що за декілька останніх десятиліть дослідники зібрали порівняно великий матеріал із визначення впливу ТГ на вищі функції мозку, інтерпретація цих даних має значну кількість протиріч. Найбільш визначено і представлено в літературі клінічний аспект оптимізації когнітивної діяльності дітей та підлітків за умов корекції порушень тиреоїдного статусу [8]. Експериментально показано гальмування мнестичної активності при виробленні умовної реакції активного уникнення щурів за умов тиреоїдектомії [7]. Після введення з їжею  $T_3$  у тварин незначно покращувався процес формування і відтворення цієї реакції. При виробленні умовної реакції пасивного уникнення як дефіцит, так і надлишок ТГ суттєво не вплинули на відтворення даної реакції [15]. Водночас тривале введення  $T_3$  або  $T_4$  супроводжувалося негативним впливом на умовно-рефлекторну діяльність.

На сьогодні тиреоїдна дисфункція – одне з найпоширеніших ендокринних захворювань, а замісна гормонотерапія практично не усуває

© О. М. Демченко, 2014.

розладів психоемоційного статусу, зокрема щодо когнітивної функції [3]. Тому розкриття механізмів дії ТГ у реалізації умовно-рефлекторної діяльності є актуальним і важливим напрямком на шляху корекції тиреоїдної патології.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Дослідження було проведено на 78 лабораторних щурах лінії Вістар (самцях та самицях) масою 140–160 г. Експерименти виконано відповідно до існуючих міжнародних вимог і норм гуманного ставлення до тварин (Конвенція Ради Європи, 1986 р., Закон України від 21.02.2006 р., № 3447 – IV).

Процес формування набутої поведінки за умов зміненого тиреоїдного статусу вивчали методом вироблення їжодобувних рефлексів у 8-променевому лабіринті [2].

Рефлекс пасивного уникнення виробляли за методом Буреш [2], який широко використовують в експериментальних дослідженнях для вивчення когнітивної активності тварин.

Дослідження впливу ТГ на білковий гомеостаз нейрогліальної фракції мозку, що є важливим процесом формування довгострокових енграм пам'яті, проводили за визначенням вмісту маркера нейроспецифічного білка астроцитів – гліального фібрилярного кислого білка (ГФКБ) [1, 11]. Після декапітації тварин різні за фізико-хімічними властивостями фракції білків отримували шляхом послідовної екстракції з тканин мозку водорозчинних та

нерозчинних цитоскелетних поліпептидів. Дослідження вмісту і складу нервовоспецифічних білків проводили за допомогою електрофорезу в поліакриламідному гелі та імуноблотингу з використанням моноспецифічних антисироваток [9]. Кількісно ГФКБ визначали шляхом віднесення густини і площі (мм<sup>2</sup>) імунопреципітатів до концентрації білка у пробі (мкг) з використанням програми "Lab Work 4.0" [9]. Вміст ГФКБ виражали в умовних одиницях, які дорівнюють площам відповідних імунопреципітатів у розрахунку на 1 мкг білка розчинної або філаментної (нерозчинної) фракції.

Гіпер- та гіпотиреоїдний стан моделювали шляхом додавання до їжі подрібнених таблеток L-тироксину ("Berlin-Chemie AJ", Німеччина) в дозі 10 мкг/добу/тварину або мерказолілу ("Здоров'я", Україна) в дозі 100 мг/кг упродовж двох тижнів.

Результати досліджень оброблено за допомогою параметричних методів статистики з використанням t-критерію Стьюдента для малих виборок [4].

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Дослідження харчової поведінки у 8-променевому лабіринті показало, що ТГ сприяють покращенню просторової пам'яті. При тестуванні відтворення їждобувних реакцій на фоні гіпертиреозу кількість виконаних рефлексів була на 60 % більшою, ніж у групі інтактних щурів ( $p < 0,05$ ) (табл. 1). При цьому у тварин в стані гіпотиреозу відтворюваність харчових реакцій була зниженою – кількість правильних заходів у рукава лабіринту складала лише  $2,62 \pm 0,18$  в середньому, тобто на 21 % меншою, ніж у контрольній групі.

На відміну від процесу формування набутих їждобувних реакцій, під час дослідження процесу відтворення захисних умовних рефлексів не виявлено суттєвих змін. Можна підкреслити, що ТГ покращують процес формування набутих реакцій і не впливають на процес збереження та відтворення енграм пам'яті, що формувалися за умов незміненого тиреоїдного статусу. Звертаючи увагу на те, що організація енграм довгострокової пам'яті передусім передбачає синтез "ранніх" та "пізніх" генів [6], а також загальний процес активації білкового обміну [12], можна припустити таке. Можливо, підтримання когнітивної функції реалізується за рахунок посилення білкового обміну астроглії, яка виконує перш за все трофічну функцію відносно нейронів та найбільш "афінна" до змін гормонального статусу організму.

Дослідження стану цитоскелетного білка за умов гіпертиреозу показало, що вміст філаментного пулу ГФКБ зменшився в таламусі на 24 % ( $p < 0,05$ ) та, ще інтенсивніше, в гіпокампі на 42 % ( $p < 0,01$ ) (табл. 2). Такий результат може бути зумовлений зниженням експресії та синтезу білка або підвищенням його катаболізму.

В останньому випадку розпад філаментної фракції повинен супроводжуватись зростанням розчинної. У таламусі, навпаки, частка деполімеризованого ГФКБ зменшилася на 16 %, а в гіпокампі не змінювалася. До того ж, на імуноблотингу були відсутні деградовані фракції філаментного пулу білка. Тому більш імовірно припущення про зниження експресії ГФКБ, фібрилогенезу проміжних філаментів астроглії або її проліферації астроцитів.

Як відомо з літературних джерел, перебудова функціонування нейрональних ансам-

Таблиця 1 – Показники мнестичної активності щурів у променевому лабіринті за умов гіпер- та гіпотиреозу ( $M \pm m$ )

Група тварин	Кількість правильних заходів	Кількість помилок
Контроль (n=37)	$3,32 \pm 0,24$	$4,68 \pm 0,26$
Гіпертиреоз (n=20)	$5,30 \pm 0,58^*$	$2,70 \pm 0,58^*$
Гіпотиреоз (n=21)	$2,62 \pm 0,18^*$	$5,38 \pm 0,18^*$

Примітка. \* – вірогідність різниць відносно інтактних тварин при  $p < 0,05$ .

Таблиця 2 – Вміст ГФКБ у структурах мозку щурів за умов тиреодисфункції ( $M \pm m$ )

Група тварин	Вміст ГФКБ, в.о.			
	кора	гіпокамп	стовбур	таламус
Нерозчинна фракція				
Гіпертиреоз (n=15)	$1,10 \pm 0,07$	$0,58 \pm 0,08^{**}$	$1,08 \pm 0,05$	$0,76 \pm 0,07^*$
Гіпотиреоз (n=15)	$1,25 \pm 0,05^{***}$	$0,91 \pm 0,07$	$0,88 \pm 0,06$	$1,14 \pm 0,04^*$
Розчинна фракція				
Гіпертиреоз (n=15)	$1,16 \pm 0,07^*$	$1,02 \pm 0,05$	$0,81 \pm 0,06^*$	$0,84 \pm 0,05^*$
Гіпотиреоз (n=15)	$1,22 \pm 0,07^*$	$1,01 \pm 0,07$	$0,88 \pm 0,11$	$0,86 \pm 0,05^*$

Примітка. Вміст ГФКБ у контролі брали за 1 в.о. (відносну одиницю): \* – вірогідність різниць відносно контролю при  $p < 0,05$ ; \*\* – при  $p < 0,01$ ; \*\*\* – при  $p < 0,001$ .

блів у зв'язку з активним навчанням тварин і оптимізація когнітивної активності можуть відбуватися шляхом накопичення макромолекул у тілі нейрона при одночасному зменшенні вмісту або оновлення РНК і білків у клітинах нейроглії [5]. Це зумовлено тим фактом, що астроцити, які, перебуваючи в безпосередньому контакті з кровоносними судинами, активніше за нейрони поглинають амінокислоти і нуклеотиди, можуть депонувати та транспортувати їх до білоксинтезувального апарату нейронів, не використовуючи у своєму білковому обміні для підтримки цитоскелета [5]. Тож можна припустити, що активація просторової пам'яті за умов гіпертиреозу в молодих тварин пов'язана зі зниженням білоксинтезувальної активності астроцитів гіпокампа та є компенсаторною перебудовою щодо посиленого нейронального метаболізму при навчанні. Цілком зрозуміло, що прискорений синтез білка в нейронах гіпокампа буде забезпечувати активне формування енграм довгострокової пам'яті

[10]. На користь даного припущення свідчить той факт, що збереження інформації при відтворенні умовної реакції пасивного уникнення, виробленої в щурів до створення модельного гіпертиреозу, не зазнавало покращення.

Аналіз вмісту ГФКБ проміжних філаментів астроцитів у мозку щурів за умов гіпотиреозу, на відміну від гіпертиреозу, показав збільшення філаментної фракції в таламусі та корі великих півкуль на 14 ( $p < 0,05$ ) і 25 % ( $p < 0,001$ ). Відомо, що рівень ГФКБ може підвищуватися завдяки посиленню генної експресії, інгібуванню його катаболізму та проліферації астроцитів. Посилення синтетичних процесів за умов дефіциту ТГ є найменш вірогідним. На користь другого припущення – обмеження протеолізу свідчать дані імуоблотингу (рис.). У філаментній фракції білка цих структур накопичувалися деградовані поліпептиди з Mr 48–45 кДа в таламусі, 48–38 кДа у неокортексі, за рахунок яких, можливо, і підвищувався вміст нерозчинного ГФКБ.

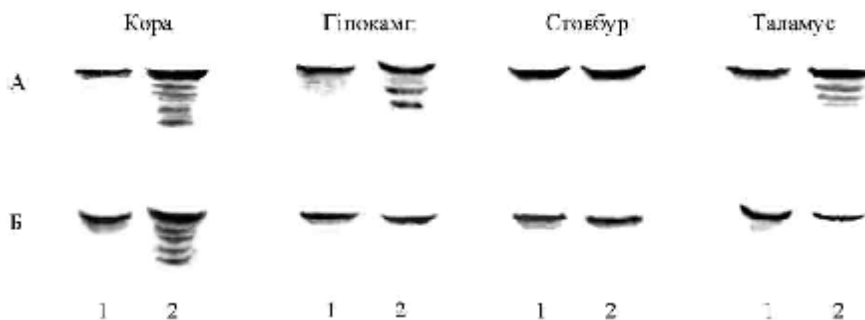


Рис. Імунофореграма філаментних (А) та розчинних (Б) фракцій ГФКБ мозку щурів за умов гіпотиреозу: 1 – контроль; 2 – гіпотиреоз.

У розчинній фракції цитоскелетного білка астроглії неокортекса також виявлено його фрагменти з Mr 48–37 кДа (рис.). Така доволі масштабна реорганізація проміжних філаментів астроглії, найстабільніших компонентів цитоскелета, за умов функціональної відповіді на дефіцит ТГ може бути як етапом адаптації,

так і початком дезадаптації при більш тривалій дії гормонального стресу.

**ВИСНОВОК.** ТГ відіграють важливу роль у реалізації когнітивної функції, що, можливо, пов'язано з активацією білкового обміну в гіпокампі шляхом зниження кількості цитоскелетного астрогліального білка на підтримку нейронального пулу.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Алавердян А. Р. Влияние ингибиторов протеинкиназы С на содержание некоторых транскрипционных факторов и факторов модуляции апоптоза в спинном мозге крыс при диабетической нейропатии / А. Р. Алавердян, Г. С. Вартамян // Нейрохимия. – 2012. – 29, № 3. – С. 213–218.

2. Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Д. Хьюстон. – М. : Высшая школа, 1991. – С. 119–122, 175–188.

3. Влияние терапии ацетатом глатирамера (копаксоном) на структуру и функцию щитовидной же-

лезы и больных рассеянным склерозом / Л. В. Петрова, А. Н. Бойко, Т. Т. Батышева [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии. – 2010. – № 12. – С. 41–45.

4. Кокунин В. А. Статистическая обработка данных при малом числе опытов / В. А. Кокунин // Укр. биохим. журн. – 1975. – **47**, № 6. – С. 776–791.

5. Комиссарова Н. В. Влияние процедуры импринтинга на клеточную пролиферацию в мозге цыпленка / Н. В. Комиссарова, К. В. Анохин // Журн. высш. нервн. деят. – 2007. – **57**, № 2. – С. 181–190.

6. Лукьянова Л. Д. Сигнальные механизмы адаптации к гипоксии и их роль в системной регуляции / Л. Д. Лукьянова, Ю. И. Пирова, Г. В. Сукоян // Биол. мембраны. – 2012. – **29**, № 4. – С. 238–252.

7. Масалова О. О. Влияние ципрамила на депрессивноподобные нарушения поведения у молодых тиреоидэктомизированных крыс-самцов / О. О. Масалова, Н. С. Сапронов // Эксперим. и клин. фармакол. – 2006. – **69**, № 2. – С. 6–9.

8. Насирова У. Ф. Влияние дефекта йода на состояние щитовидной железы и нервно-психическое развитие детей с неонатальным транзиторным гипотиреозом / У. Ф. Насирова // Пробл. эндокринол. – 2006. – **52**, № 5. – С. 15–17.

9. Недзвецкий В. С. Стан нервовоспецифічних білків і мнестичних процесів за умов впливу несприятливих чинників різної природи та антиоксидантів :

автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра біол. наук / В. С. Недзвецкий. – К., 2006. – 36 с.

10. Нейрогенез и апоптоз в зрелом мозге при формировании и упрочении долговременной памяти / В. В. Шестнев, В. В. Юрасов, В. И. Сторожева [и др.] // Нейрохимия. – 2010. – **27**, № 2. – С. 130–137.

11. Нейрогенез и нейроапоптоз в различных отделах зрелого мозга крыс Wistar / В. В. Шерстнев, О. Н. Голубева, М. А. Грудень [и др.] // Нейрохимия. – 2012. – **29**, № 3. – С. 206–212.

12. Новые механизмы регуляции пластичности мозга / А. А. Болдыров, Е. С. Арзуманян, Н. Ю. Кулетькин [и др.] // Нейрохимия. – 2011. – **28**, № 4. – С. 340–344.

13. Bernal J. Thyroid hormone receptors in brain development and function / J. Bernal // Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab. – 2007. – **3**, № 3. – P. 249–259.

14. Chucire V. B. Subclinical hypothyroidism increases the risk for depression in the elderly / V. B. Chucire, J. H. Romaldini, L. S. Ward // Arch. Gerontol. Geriatr. – 2007. – **44**, № 1. – P. 21–28.

15. Sui L. Impairment in Short-Term but Enhanced Long-Term Synaptic Potentiation and ERK Activation in Adult Hippocampal Area CA1 Following Developmental Thyroid Hormone insufficiency / L. Sui, W. L. Anderson, M. E. Gilbert // Toxicological Sciences. – 2005. – **85**, № 1. – P. 647–656.

**Е. М. Демченко**

ДНЕПРОПЕТРОВСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

## РОЛЬ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ В ФОРМИРОВАНИИ КОГНИТИВНОЙ ФУНКЦИИ

### Резюме

*Во время исследования пространственных энграмм памяти в 8-лучевом лабиринте при выработке пищевых реакций у крыс обнаружено увеличение количества воспроизведенных рефлексов на 60 % при гипертиреозе и уменьшение их на 21 % при гипотиреозе ( $p < 0,05$ ). Процесс воспроизведения условной реакции пассивного избегания при измененном тиреоидном балансе существенно не изменялся. Оптимизация пространственной памяти сопровождалась уменьшением содержания глиального фибриллярного кислого белка в гиппокампе на 42 % ( $p < 0,01$ ). Таким образом, тиреоидные гормоны играют важную роль в реализации когнитивной функции, что, возможно, связано с активацией белкового обмена в гиппокампе путем снижения количества цитоскелетного астроглиального белка в поддержку нейронального пула.*

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** пространственная память, экспериментальный гипер- и гипотиреоз, глиальный фибриллярный кислый белок, гиппокамп.



## ROLE OF THYROID HORMONES IN FORMATION OF COGNITIVE FUNCTION

### Summary

*Research of spatial memory in 8-ray spatial maze during development of feeding responses in rats showed an increase in the number of reproducible reflexes by 60 % under conditions of hyperthyroidism and decreased them by 21 % under conditions of hypothyroidism ( $p < 0.05$ ). The process reproduction of conditioned response of passive avoidance in conditions of altered thyroid balance is not significantly changed. Optimization of spatial memory was accompanied by decrease of cytoskeletal glial fibrillary acidic protein in the hippocampus by 42 % ( $p < 0.01$ ). Thus, thyroid hormones play an important role in the cognitive functions that may associated with activation of protein metabolism in the hippocampus by reducing the number of glial fibrillary acidic protein to support neuronal pool.*

**KEY WORDS: spatial memory, hyper- experimental hypothyroidism, glial fibrillary acidic protein, hippocampus.**

Отримано 25.12.13

**Адреса для листування:** О. М. Демченко, Дніпропетровська медична академія, вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 49044, Україна, e-mail: demchenko-em@rambler.ru.

## ВПЛИВ ТІОТРИАЗОЛІНУ НА СТАН ПРО- ТА АНТИОКСИДАНТНОГО БАЛАНСУ В ЛЕГЕНЯХ МОРСЬКИХ СВИНОК ЗА УМОВ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

*В експерименті на морських свинках показано, що бронхіальна астма (БА) супроводжується порушенням функціонального стану про- та антиоксидантної систем. У роботі встановлено зростання дієнових кон'югатів та малонового діальдегіду, зниження активності супероксиддисмутази, каталази та глутатіонпероксидази в легенях морських свинок, особливо виражене на 33-тю добу експериментальної БА. Виявлено антиоксидантну коригувальну дію тіотриазоліну на вказані показники при БА.*

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** бронхіальна астма, пероксидне окиснення ліпідів, антиоксидантна система, тіотриазолін.

ВСТУП. Бронхіальна астма (БА) залишається однією з найважливіших медико-соціальних проблем [1]. Особливе значення в патогенезі БА має окисний стрес, основною причиною якого є дисбаланс у системі “оксиданти–антиоксиданти”, що проявляється надмірним утворенням активних форм кисню (АФК) і послабленням ефективності антиоксидантного захисту [8, 12]. Внаслідок окисного стресу виникають різноманітні пошкодження у зв'язку з надмірним виділенням в організмі АФК, що ініціює пероксидне окиснення ліпідів (ПОЛ) та білків [8, 11]. Встановлено, що біологічна активність АФК пов'язана із синтезом простагландинів, лейкотрієнів і тромбоксану з участю в метаболізмі білків, ліпідів, нуклеїнових кислот, глікозаміногліканів і в регуляції клітинної проникності та рецепторної функції мембран [1, 8]. При цьому пошкоджувальний ефект спостерігають лише за умов інтенсивного утворення АФК і порушення стану антиоксидантної системи (АОС), що багато в чому залежить від визначення буферної ємності про- та антиоксидантної систем [4].

Оксиданти та антиоксиданти мають велике значення для життєдіяльності організму в підтриманні певного балансу між процесами утворення та розпаду пероксидних сполук [4]. Про роль порушення рівноваги про- та антиоксидантних систем у розвитку захворювань

органів дихання в останні роки з'явилися нові повідомлення, які підтверджують важливе значення процесів ПОЛ у розвитку хронічної патології легень, зокрема бронхіальної астми [9].

У нормі відбувається дезактивація продуктів ПОЛ за допомогою системи антиоксидантного захисту, однак при БА не спостерігають повної її нормалізації [11], що може бути причиною недостатньої ефективності базисної протизапальної терапії. Враховуючи те, що за допомогою тільки традиційного лікування не вдається досягти нормалізації показників ПОЛ-АОС [10], проблема їх корекції залишається відкритою і питання пошуку ефективних та безпечних препаратів є особливо актуальним [5]. У даному аспекті заслуговує на увагу вітчизняний препарат “Тіотриазолін”, що належить до групи кардіопротекторних засобів метаболічного типу дії і проявляє антиоксидантні, мембраностабілізуювальні, протиішемічні та протизапальні властивості [2].

Метою дослідження було вивчити функціональний стан ПОЛ та АОС у легенях морських свинок за умов розвитку експериментальної бронхіальної астми й оцінити ефективність застосування тіотриазоліну як антиоксидантного засобу.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Експериментальні дослідження проводили на 72 морських свинках (самцях) масою 180–220 г, поділених

на 6 груп по 12 тварин у кожній. До 1-ї групи (контроль) входили інтактні морські свинки, до 2-ї – тварини з експериментальною БА (5-та доба), до 3-ї – морські свинки на 19-ту добу модельного процесу, до 4-ї – тварини з експериментальною БА (26-та доба), до 5-ї – мурчаки на 33-тю добу експерименту (до лікування тіотриазоліном) і до 6-ї – тварини з модельним процесом БА після застосування тіотриазоліну.

Експериментальну модель БА відтворювали на морських свинках за методом В. І. Бабича (1979). Для корекції порушень тваринам 6-ї групи вводили препарат “Тіотриазолін” із розрахунку 100 мг/кг внутрішньом’язово з 33-ї доби експерименту впродовж 10 днів. Усіх експериментальних тварин утримували в стандартних умовах віварію Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Евтаназію морських свинок проводили шляхом декапітації з дотриманням Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986). Стан вільнорадикального окиснення ліпідів у легенях визначали за вмістом дієнових кон’югатів (ДК) за методом В. Б. Гаврилова, М. І. Мишкорудної (1989) [3] і малонового діальдегіду (МДА) за методом Е. Н. Коробейникової (1989) [6]. Ступінь активності АОС оцінювали за вмістом ферментів – супероксиддисмутази (СОД) за методом R. Fried (1975) [13], каталази (КТ) за методом R. Holmes, C. Masters (1970) [14] та глутатіонпероксидази (ГПО) за методом О. Г. Архипової (1988) [7]. Статистичне опрацювання одержаних даних здійснювали за методом Стьюдента.

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** При вивченні про- та антиоксидантної систем у легенях мурчаків при експериментальній БА було встановлено, що в усі досліджувані доби експерименту мали місце вірогідні зміни показників як вільнорадикального окиснення, так і антиоксидантного захисту порівняно з групою інтактних тварин. Також порівнювали одержані дані, що стосувались не лише груп тварин з БА і здорових морських свинок, але й різних дослідних груп тварин, які піддавались впливу антигенного чинника, зокрема тривалій його дії. Під час дослідження ДК було відзначено збільшення його концентрації на 15,4 % ( $p \leq 0,05$ ) на 19-ту і на 37,6 % ( $p \leq 0,05$ ) на 26-ту добу експерименту проти 5-ї доби модельного процесу БА. Далі, на 33-тю добу БА, встановлено ще активніше її зростання – на 76,5 % ( $p \leq 0,05$ ) порівняно з мурчаками 2-ї групи.

Аналогічний напрямок мали зміни з боку іншого показника ліпопероксидації – малонового діальдегіду. Відзначено поступове його підвищення залежно від тривалості патологічного процесу: на 19-ту, 26-ту і 33-тю доби МДА збільшувався, відповідно, на 6 % ( $p \leq 0,05$ ), 11,8 % ( $p \leq 0,05$ ) і 24,7 % ( $p \leq 0,05$ ) відносно групи мурчаків на 5-ту добу експерименту. Отже, результати досліджень ПОЛ у легенях за умов експериментальної БА свідчать про його поступову активізацію залежно від тривалості алергічного процесу, особливо найбільш виражену в мурчаків 5-ї групи (33-тя доба).

Аналіз рівня ферментної ланки АОС ми вивчали за допомогою супероксиддисмутази, каталази та пероксидази. Активність СОД у досліджуваному біологічному матеріалі (легені) на 19-ту добу БА зменшилась на 25,1 % ( $p \leq 0,05$ ) порівняно з 5-ю добою експерименту. Регресія активності цього показника відбувалася і надалі – відповідно, на 41,2 % ( $p \leq 0,05$ ) та 46 % ( $p \leq 0,05$ ) на 26-ту і 33-тю доби експерименту порівняно з мурчаками 2-ї групи. Подібну тенденцію спостерігали і з боку іншого ферменту АОС – каталази. Відзначено поступове зниження даного показника залежно від тривалості патологічного процесу: на 19-ту, 26-ту і 33-тю доби, відповідно, на 16 % ( $p \leq 0,05$ ), 39,2 % ( $p \leq 0,05$ ) і 43,1 % ( $p \leq 0,05$ ) відносно групи мурчаків на 5-ту добу експерименту.

Відносно ще одного показника антиоксидантної системи виявлено його суттєве зменшення в легенях у міру розвитку експериментальної БА. Зниження даного ферменту спостерігали на 19-ту (на 32,8 %,  $p \leq 0,05$ ), 26-ту (на 39,1 %,  $p \leq 0,05$ ) і 33-тю доби (на 51,6 %,  $p \leq 0,05$ ) порівняно з 5-ю групою мурчаків.

Застосування тіотриазоліну, який має антиоксидантну, імуномодельючу, мембраностабілізуючу дію, призводило до зниження вмісту ДК та МДА у легенях, відповідно, на 44,7 % ( $p \leq 0,05$ ) і 31,8 % ( $p \leq 0,05$ ) та зростання активності СОД на 30,9 % ( $p \leq 0,05$ ), КТ на 28,7 % ( $p \leq 0,05$ ) і ГПО ( $p \leq 0,05$ ) порівняно з групою тварин, які не піддавались впливу цього препарату, що свідчить про позитивний його вплив на зазначені показники (рис.).

**ВИСНОВКИ.** 1. Дослідження окремих компонентів прооксидантної (ДК і МДА) і антиоксидантної (СОД, КТ і ГПО) систем у легенях в динаміці розвитку БА дозволило виявити надмірне утворення продуктів пероксидного окиснення ліпідів на тлі виснаження ферментативної ланки антиоксидантної системи, особливо в пізній період експерименту, що вказує

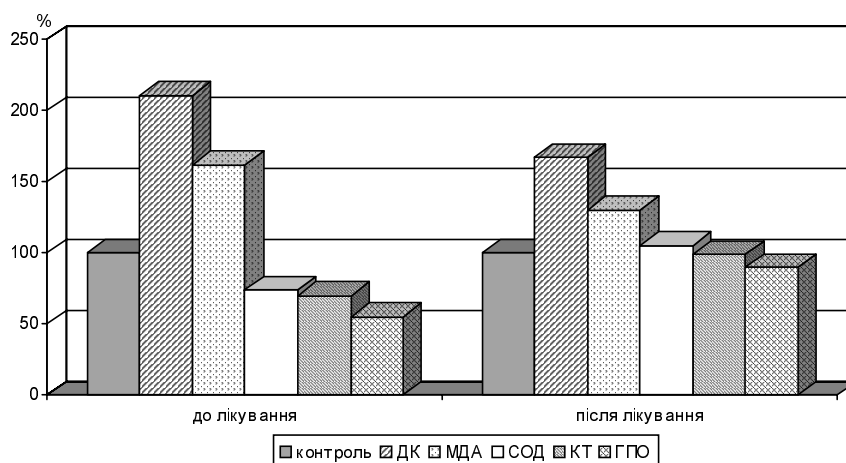


Рис. Вплив тіотриазоліну на рівень ПОЛ-АОС у легенях морських свинок у динаміці формування БА.

на суттєве порушення функціонального стану про- й антиоксидантної систем.

2. Результати проведеного лікування препаратом "Тіотриазолін" упродовж 10 днів показали достовірно пригнічення надмірної активності ліпопероксидації при одночасному підви-

щенні активності АОС у мурчаків при експериментальній БА. Це свідчить про його позитивний коригувальний ефект на зазначені вище показники порушених метаболічних процесів за умов розвитку цієї експериментальної моделі хвороби.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бронхіальна астма / [Регада М. С., Регада М. М., Фурдичко Л. О., Колішецька М. А.]. – 5-те вид., допов. та переробл. – Львів, 2012. – 147 с.
2. Вплив тіотриазоліну на стан про- та антиоксидантного балансу у м'яких тканинах пародонта за умов хронічного стресу / Г. В. Опанасенко, О. О. Гончар, С. Б. Французова [та ін.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – 15, № 3, ч. 1 (59). – С. 246–249.
3. Гаврилов В. Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В. Б. Гаврилов, М. И. Мишкорудная // Лабораторная диагностика ишемической болезни сердца. – К. : Здоров'я, 1989. – С. 170–171.
4. Зинь А. Р. Прооксидантно-антиоксидантний гомеостаз і мембранний транспорт у живих організмах / А. Р. Зинь // Вісник Львівського університету. Серія біологічна. – 2012. – Вип. 60. – С. 21–39.
5. Иммунологические и метаболические особенности детей с частыми заболеваниями органов дыхания и оценка эффективности дифференцированного комплексного оздоровления с включением селекшена с аскорбиновой кислотой / Ю. Л. Мизерницкий, И. М. Мельникова, Е. Л. Доровская, В. И. Марушков // Пульмонология. – 2007. – № 4. – С. 18–21.
6. Коробейникова Е. Н. Модификация определения продуктов ПОЛ в реакции с тиобарбиту-

ратовой кислотой / Е. Н. Коробейникова // Лаб. дело. – 1989. – № 7. – С. 8–10.

7. Определение активности пероксидазы в крови. Методы исследования в профпатологии / под ред. О. Г. Архиповой. – М. : Медицина, 1988. – С. 153.

8. Показники системи перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту при бронхіальній астмі середньої важкості, можливості їх корекції / М. В. Росток-Резнікова, М. І. Товт-Коршинська, М. М. Бугір [та ін.] // Лаб. діагностика. – 2010. – 2 (52). – С. 7–10.

9. Сарапук О. Р. Корекція перекисного окислення ліпідів та антиоксидантний захист у хворих на хронічний гастрит із секреторною недостатністю / О. Р. Сарапук, А. О. Клименко, В. В. Дзвонковська // Здоров'я України. – 2004. – № 91.

10. Таволжанская Т. В. Коррекция нарушений оксидантного статуса у больных бронхиальной астмой пожилого возраста / Т. В. Таволжанская, И. И. Горнинов // Аллергология и иммунология. – 2007. – № 8. – С. 96.

11. Чеснокова Н. П. Общая характеристика источников образования свободных радикалов и антиоксидантных систем / Н. П. Чеснокова, Е. В. Понюкалина, М. Н. Бизенкова // Усп. совр. естествознания. – 2006. – № 7. – С. 37–41.

12. Coleman J. D. The oxidative stress mediator hydroxynonenal is an intracellular agonist of the nuclear receptor peroxisome proliferator\_activated receptor\_β/δ (PPAR β/δ) / J. D. Coleman, K. S. Prabhu, J. T. Thompson // Free Radic. Biol. Med. – 2007. – **42**.—P. 1155–1164.

13. Fried R. Enzymatic and non-enzymatic assay of superoxide ifilii / R. Fried // Biochemie. – 1975. – **57**, № 5. – P. 657–660.

14. Holmes R. Epigenetic interconversions of the multiple forms of mouse liver catalase / R. Holmes, C. Masters // FEBS Lett. – 1970. – **11**, № 1. – P. 45–48.

**М. С. Регада, М. А. Колишецкая**  
ЛЬВОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ДАНИЛА ГАЛИЦКОГО

## **ВЛИЯНИЕ ТИОТРИАЗОЛИНА НА СОСТОЯНИЕ ПРО- И АНТИОКСИДАНТНОГО БАЛАНСА В ЛЕГКИХ МОРСКИХ СВИНОК В УСЛОВИЯХ РАЗВИТИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ**

### **Резюме**

*В эксперименте на морских свинках показано, что бронхиальная астма (БА) сопровождается нарушением функционального состояния про- и антиоксидантной систем. В работе установлено рост диеновых конъюгатов и малонового диальдегида, снижение активности супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы в легких морских свинок, особенно выраженное на 33 сутки экспериментальной БА. Обнаружено антиоксидантное корректирующее действие тиотриазолина на указанные показатели при БА.*

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** бронхиальная астма, пероксидное окисление липидов, антиоксидантная система, тиотриазолин.

**M. S. Reheda, M. A. Kolishetska**  
DANYLO HALYTSKY LVIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

## **INFLUENCE OF THIOTRIASOLINE ON THE STATE OF PRO- AND ANTIOXIDANT BALANCE IN THE LUNGS OF GUINEA-PIGS UNDER CONDITIONS OF DEVELOPMENT OF EXPERIMENTAL BRONCHIAL ASTHMA**

### **Summary**

*The experiment on guinea pigs showed that an bronchial asthma (BA) is accompanied by disturbance of prooxidant and antioxidant systems' functional condition. Increasing malonic dialdehyde, diene conjugates, decreasing of activity of superoxidedismutase, glutationperoxidase and catalase had been determined in the lungs of guinea pigs in this research, especially expressed on the 33<sup>th</sup> day of experimental BA. Antioxidant correcting action of thiotriazoline upon the pointed out indices, in case of BA is revealed.*

**KEY WORDS:** bronchial asthma, lipid peroxidation, antioxidant system, thiotriazoline.

Отримано 05.12.13

**Адреса для листування:** М. А. Колишецька, вул. Конотопська, 11, кв. 5, Львів, Україна, e-mail: marta.kolishetska@gmail.com

## ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ ЗВ'ЯЗУВАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ СИРОВАТКОВОГО АЛЬБУМІНУ ПРИ ГОСТРОМУ ТОКСИЧНОМУ АЛКОГОЛЬНОМУ ГЕПАТИТІ

*Наведено результати дослідження маркерів ураження печінки в експерименті на білих щурах при гострому токсичному алкогольному гепатиті в динаміці патологічного процесу. Показано, що зв'язувальна функція сироваткового альбуміну знижується за умов досліджуваної патології і залежить від вмісту загального білка та активності цитолітичних процесів.*

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** гострий токсичний алкогольний гепатит, токсичний гепатит, печінка.

**ВСТУП.** Захворювання печінки посідають одне з перших місць серед хвороб, від яких страждає населення України. В останні роки увагу привертає підвищення кількості хворих на токсичні гепатити різної етіології, зокрема алкогольний токсичний гепатит. Зростання техногенного навантаження на довкілля, збільшення в ньому кількості штучно синтезованих хімічних сполук та їх метаболітів сприяють ураженню цього важливого органа травної системи. Часто має місце поєднаний вплив різних шкідливих чинників. Це погіршує стан здоров'я населення і призводить до значних економічних втрат у суспільстві [1–3, 5–7].

Останнім часом проблема алкогольного токсичного гепатиту набула особливого значення внаслідок значного поширення алкоголізму в Україні. Водночас необхідно зазначити, що патогенез токсичних пошкоджень печінки до кінця не розкритий і вимагає подальших досліджень [2, 5].

Мета роботи – дослідити динаміку ЗФСА та інших маркерів гепатотоксичності за умов ГТАГ.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Експеримент виконано на нелінійних білих щурах-самцях масою 200–300 г. Усіх тварин було поділено на три групи: 1-шу групу склали 20 інтактних практично здорових тварин; 2-гу – 17 щурів з гострим токсичним алкогольним гепатитом (ГТАГ), яких виводили з експерименту на 2 добу від його початку; 3-тю – 16 тварин з аналогічно змодельованою патологією, яких виводили на

7 добу від початку експерименту. ГТАГ моделювали шляхом одноразового внутрішньочеревного введення етанолу, який попередньо розводили в 0,9 % розчині натрію хлору, з розрахунку 12,5 мл 40 % розчину етанолу на 1 кг маси тіла [8]. Евтаназію білих щурів здійснювали методом тотального кровопускання із серця за умов тіопентал-натрієвого наркозу. Досліди на експериментальних білих щурах проводили відповідно до Загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених на Першому національному конгресі з біоетики (Київ, 2000) та узгоджених з положеннями Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для дослідних та інших наукових цілей (European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose) (Страсбург, 1986) [4].

Комісія з питань біоетики ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України” (протокол № 2 від 21.04.2010 р.) порушень морально-етичних норм при виконанні даної науково-дослідної роботи не виявила.

У сироватці крові біохімічними методами визначали активність аспартатамінотрансферази (АсАТ), аланінамінотрансферази (АлАТ), лужної фосфатази (ЛФ), концентрацію загального білірубину і загального білка, концентрацію глобулінів та альбуміну в сироватці крові тварин, тимолову пробу, вміст гаммаглутамінтранспептидази (ГГТП); зв'язувальну функцію сироваткового альбуміну (ЗФСА) – за методи-

© С. М. Андрейчин, З. С. Скірак, 2014.

кою С. І. Чегера (1975). Статистичну обробку результатів виконано у відділі системних статистичних досліджень університету в програмному пакеті Statsoft STATISTIKA. Достовірність змін середніх величин визначали за критерієм Манна-Уїтні.

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Як свідчать результати, наведені в таблиці 1, на 2 добу після введення етанолу ЗФСА статистично достовірно знизилась стосовно контрольної групи на 17,2 % ( $p < 0,05$ ), а на 7 добу даний показник зріс, порівняно з попередньою групою, на 9,1 % ( $p < 0,05$ ) і досягав рівня контролю ( $p > 0,05$ ).

За умов алкогольного ураження відмічали виражене порушення білкового обміну, що підтверджувала динаміка вмісту в крові загального білка: на 2 добу величина досліджуваного показника зменшувалася стосовно контрольної групи на 13,9 % ( $p < 0,001$ ). У подальшому він суттєво зростав стосовно попереднього терміну спостереження ( $p < 0,001$ ), проте не досягав рівня контролю і залишався статистично достовірно нижчим (на 10,9 %,  $p < 0,001$ ). Незважаючи на це, частка альбумінів і глобулінів практично не відрізнялася від рівня контрольної групи в усі терміни спостереження ( $p > 0,05$ ). У подальшому (на 7 добу) вона зростала, що виявилось статистично достовірно більшим стосовно попереднього терміну спостере-

ження (на 8,1 %,  $p < 0,001$ ), і досягала рівня контролю.

На 2 добу активність амінотрансфераз у щурів із ГТАГ стосовно контрольної групи різко зростала: АлАТ – у 5,1 раза, АсАТ – у 3,7 раза ( $p < 0,001$ ). На 7 добу величини цих показників суттєво зменшувалися порівняно з попереднім терміном спостереження (відповідно, на 27,1 і 58,7 %,  $p < 0,001$ ). Однак результат виявився статистично достовірно більшим, ніж у контрольній групі (відповідно, у 3,72 та 1,52 раза,  $p < 0,001$ ). Аналогічно вищою від рівня контролю ставала й активність ЛФ сироватки крові: на 2 добу – в 2,53 раза ( $p < 0,001$ ), на 7 добу – в 2,31 раза ( $p < 0,001$ ). Відмінності величини цього показника на 2 і 7 доби експерименту виявилися статистично недостовірними ( $p > 0,05$ ).

Подібні відхилення відмічали й за активністю ГГТП: на 2 добу величина цього показника підвищувалася стосовно контролю у 2,3 раза ( $p < 0,001$ ), на 7 добу знижувалася стосовно попереднього терміну спостереження на 32,8 % ( $p < 0,001$ ), проте залишалася вищою від контролю на 54,8 % ( $p < 0,001$ ).

Показник тимолової проби на тлі ГТАГ на 2 і 7 доби збільшувався, проте результат виявився статистично недостовірним ( $p > 0,05$ ).

Динаміка вмісту загального білірубину сироватки крові була аналогічною до відхилень амінотрансфераз: на 2 добу цей показник зростав стосовно контролю на 56,4 % ( $p < 0,001$ ),

Таблиця 1 – Динаміка біохімічних показників при гострому токсичному алкогольному гепатиті ( $M \pm m$ )

Показник	Контроль (n=20)	Термін спостереження	
		2 доба (n=17)	7 доба (n=16)
ЗФСА, од. щільн.	0,635±0,036	0,526±0,020*	0,574±0,004 $p < 0,05$
Загальний білок, г·л <sup>-1</sup>	72,73±0,51	62,63±0,23***	64,80±0,30*** $p < 0,001$
Концентрація альбумінів, %	63,65±1,97	61,45±0,30	63,13±0,65
Концентрація глобулінів, %	36,35±1,97	38,55±0,30	36,88±0,65
Альбуміно-глобуліновий коефіцієнт, ум. од.	1,933±0,184	1,596±0,021	1,725±0,049 $p < 0,001$
АлАТ, мккат·л <sup>-1</sup>	0,141±0,001	0,720±0,002***	0,525±0,004*** $p < 0,001$
АсАТ, мккат·л <sup>-1</sup>	0,264±0,002	0,972±0,039***	0,401±0,003*** $p < 0,001$
ЛФ, мкмоль·л <sup>-1</sup>	0,702±0,010	1,776±0,067***	1,620±0,066***
ГГТП, Ел <sup>-1</sup>	20,38±1,95	46,94±0,23***	31,55±0,25*** $p < 0,001$
Тимолова проба, од.	1,730,06	1,83±0,02	1,80±0,02
Загальний білірубін, мкмоль·л <sup>-1</sup>	3,33±0,09	5,21±0,22***	3,95±0,05*** $p < 0,01$

Примітки:

- \* – достовірність відмінностей стосовно контрольної групи (\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ ).
- p – достовірність відмінностей між дослідними групами.

на 7 добу він знижувався на 24,2 % стосовно попереднього терміну спостереження ( $p < 0,001$ ), проте залишався вищим від контрольного рівня на 18,6 % ( $p < 0,001$ ).

Таким чином, під впливом ГТАГ основні відхилення досліджуваних показників наставали на 2 добу: істотно знижувалися в сироватці крові ЗФСА, вміст загального білка, зростала активність амінотрансфераз, ЛФ, ГГТП, підвищувався вміст загального білірубину, що вказувало на типові відхилення, характерні для ураження паренхіми печінки і жовчови-

відних шляхів. Разом із тим, відхилення частки альбумінів і глобулінів сироватки крові та тимолової проби були неістотними. На 7 добу досліджувані показники знижувалися, більшість з них не досягала рівня контролю.

Аналіз кореляційних зв'язків ЗФСА та інших досліджуваних показників засвідчив (табл. 2), що в контрольній групі існували статистично достовірний сильний позитивний кореляційний зв'язок між ЗФСА із вмістом у сироватці альбумінів і, відповідно, альбуміно-глобуліновим коефіцієнтом та негативний – із вмістом глобулінів.

Таблиця 2 – Коефіцієнти кореляції між зв'язувальною функцією сироваткового альбуміну і біохімічними показниками при гострому токсичному алкогольному гепатиті

Показник	Контроль (n=20)	Термін спостереження	
		2 доба (n=17)	7 доба (n=16)
Загальний білок, г·л <sup>-1</sup>	0,34	0,58*	0,25
Концентрація альбумінів, %	0,71***	0,38	-0,14
Концентрація глобулінів, %	-0,71***	-0,38	0,14
Альбуміно-глобуліновий коефіцієнт, ум. од.	0,73***	0,37	-0,13
АлАТ, мккат·л <sup>-1</sup>	-0,17	-0,24	-0,61*
АсАТ, мккат·л <sup>-1</sup>	-0,05	-0,52*	-0,63**
ЛФ, мкмоль·л <sup>-1</sup>	-0,14	-0,11	0,55*
ГГТП, Ел <sup>-1</sup>	0,26	-0,32	0,57*
Тимолова проба, од.	-0,08	-0,39	-0,52*
Загальний білірубін, мкмоль·л <sup>-1</sup>	-0,03	-0,62*	0,56*

Примітка. \* – коефіцієнт кореляції статистично достовірний (\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ ).

За умов ГТАГ ця закономірність порушувалася. На 2 добу після введення етанолу виникали статистично достовірний позитивний кореляційний зв'язок середньої сили ЗФСА із вмістом загального білка та негативний – з активністю АсАТ та вмістом загального білірубину. Можна припустити, що за умов досліджуваного патологічного процесу на ранніх стадіях визначальними у ЗФСА є вміст загального білка і тяжкість пошкодження гепатоцитів, маркерами якої є активність АсАТ та вміст загального білірубину сироватки крові.

Незважаючи на зниження більшості показників на 7 добу експерименту, кількість статистично достовірних кореляцій ЗФСА зростала. Так, додатково виникали статистично достовірний негативний кореляційний зв'язок середньої сили з активністю АлАТ, показником тимолової проби та позитивний – з активністю ЛФ і ГГТП та вмістом загального білірубину сироватки

крові. Отже, на 7 добу посилюються адаптаційно-компенсаторні процеси в організмі тварин із ГТАГ, про що свідчать зростання кількості достовірних кореляційних зв'язків та зміна їх напрямку з негативного на позитивний: ЗФСА збільшується з підвищенням активності таких ферментів, як ЛФ, ГГТП, та вмісту загального білірубину, прагнучи компенсувати відхилення в організмі піддослідних тварин, що впливає з позицій концепції адаптаційної корелометрії.

**ВИСНОВКИ.** 1. При ГТАГ суттєво порушується білково-синтетична функція печінки, виникають явища цитолізу, пригнічується ЗФСА з максимальним проявом на 2 добу експерименту і ознаками відновлення на 7 добу.

2. Кореляційний аналіз ЗФСА з маркерами гепатотоксичності виявив її пряму залежність із вмістом загального білка та обернену – зі ступенем цитолізу.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение / под ред. А. В. Калинина, А. И. Хазанова. – М. : Миклош, 2007. – 602 с.

2. Денисюк Я. С. Сучасні погляди на проблему алкогольної хвороби печінки (етіологія, патогенетичні механізми, клінічні прояви, принципи діаг-



ностики) / Я. С. Денисюк, М. А. Бичков // Гепатология. – 2009. – № 4(6). – С. 4–8.

3. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринологія. – 2003. – 8, № 1. – С. 142–145.

4. Ивашкин В. Т. Токсический гепатит, вызванный отравлением суррогатами алкоголя / В. Т. Ивашкин, А. О. Буеверов // Росс. журн. гепатологии, гастроэнтерологии, колопроктологии. – 2007. – № 1. – С. 4–8.

5. Махов В. М. Системная патология органов пищеварения алкогольного генеза / В. М. Махов // Росс. мед. журн., в прилож. “Болезни органов пищеварения”. – 2006. – № 1. – С. 5–13.

6. Пауков В. С. Патологическая анатомия пьянства и алкоголизма / В. С. Пауков, Ю. А. Ерохин // Арх. патол. – 2004. – № 4. – С. 3–5.

7. Чайка Ю. І. Порівняльна оцінка морфологічних проявів первинного неалкогольного та алкогольного стеатогепатитів // Гепатологія. – 2012. – № 3. – С. 46–54.

8. Effect of chronic ethanol treatment on peroxisomal acyl – cooxidase activity and lipid peroxidation in rat liver and heart / L. F. Panchenko, S. V. Pirozhkov, S. V. Popova, V. D. Antonencov // Experimentia. – 1997. – 43, № 5. – P. 580 – 581.

**С. М. Андрейчин, З. С. Скирак**

*ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. Я. ГОРБАЧЕВСКОГО*

## **ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ СВЯЗЫВАЮЩЕЙ ФУНКЦИИ СЫВОРОТОЧНОГО АЛЬБУМИНА ПРИ ОСТРОМ ТОКСИЧЕСКОМ АЛКОГОЛЬНОМ ГЕПАТИТЕ**

### **Резюме**

*Приведены результаты исследования маркеров поражения печени в эксперименте на белых крысах при остром токсическом алкогольном гепатите в динамике патологического процесса. Показано, что связывающая функция сывороточного альбумина снижается в условиях исследуемой патологии и зависит от содержания общего белка и активности цитолитических процессов.*

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** острый токсический алкогольный гепатит, токсический гепатит, печень.

**S. M. Andreychyn, Z. S. Skirak**

*I. YA. HORBACHEVSKY TERNOPIIL STATE MEDICAL UNIVERSITY*

## **PATHOGENIC ROLE IN LINKING FUNCTION OF SERUM ALBUMIN IN ACUTE TOXIC ALCOHOL HEPATITIS**

### **Summary**

*Following data consist marker research liver's damage in experiment on white rats with acute toxic alcohol hepatitis in dynamic of pathological process. It is shown that linking function of serum albumin lowers in researched pathology conditions and depends from contents of general protein and activity of cytological processes.*

**KEY WORDS:** acute toxic alcohol hepatitis, toxic hepatitis, liver.

*Отримано 11.11.13*

**Адреса для листування:** С. М. Андрейчин, вул. С. Бандери, 92, кв. 104, Тернопіль, 46013, Україна.

## ВПЛИВ ТРИВАЛОГО ВВЕДЕННЯ ТІОЛАКТОНУ ГОМОЦИСТЕЇНУ НА ВМІСТ ГІДРОГЕНСУЛЬФІДУ ТА ПОКАЗНИКИ ПРО-АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ МІОКАРДА ЩУРІВ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП

Досліджено вплив тіолактону гомоцистеїну (ГЦ) на вміст  $H_2S$  і стан про-антиоксидантної системи в міокарді щурів трьох вікових груп: 1–2 міс., 6–8 міс., 24–26 міс. 14-добове введення тіолактону ГЦ (200 мг/кг і.г.) викликало збільшення активності (на 20–60 %) NADPH-оксидази, зниження активності (на 18–60 %) тіоредоксинредуктази і супероксиддисмутази, зменшення вмісту  $H_2S$  та відновленого глутатіону в міокарді щурів усіх вікових груп, однак найбільш вираженими ці зміни були у тварин віком 24–26 міс. Індукований тіолактоном ГЦ про-антиоксидантний дисбаланс асоціювався зі значним оксидативним пошкодженням ліпідів і протеїнів у міокарді, підвищенням активності аспартатаміно-трансферази та креатинфосфокінази (на 40–50 %) в сироватці крові щурів віком 24–26 міс. і незначними змінами цих показників (на 15–20 %) у тварин віком 1–2 міс. Таким чином, зниження вмісту  $H_2S$  у міокарді є одним із механізмів кардіотоксичного впливу тіолактону ГЦ, який істотно посилюється в процесі старіння.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гідрогенсульфід, вік, міокард, тіолактон гомоцистеїну, оксидативний стрес.

ВСТУП. Відомо, що оксидативний стрес є важливим механізмом старіння. У багатьох дослідженнях встановлено, що з віком посилюється пошкодження клітинних структур активними формами кисню, прискорюються процеси пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) та окисної модифікації білків, нуклеїнових кислот тощо [7, 10]. Передусім ці процеси активуються в тканинах, що активно поглинають кисень [17]. Зокрема, старіння міокарда асоціюється з формуванням дисбалансу між про- та антиоксидантними системами, зниженням активності супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази [11, 20]. Одним із чинників, які асоціюються як зі старінням, так і з оксидативним стресом, є гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ) [1]. У процесі обміну гомоцистеїну (ГЦ) в тканинах утворюється біологічно активний медіатор – гідрогенсульфід ( $H_2S$ ), який має вазодилатуючі, антиоксидантні, протизапальні властивості. Раніше було показано, що за умов ГГЦ пригнічується продукування  $H_2S$  у тканинах тварин, однак невідомо, як впливає тривале введення тіолактону ГЦ на вміст  $H_2S$  та систему про-антиоксидантного захисту в міокарді щурів різного віку [3].

Метою даної роботи було встановити вплив тривалого введення тіолактону ГЦ на вміст  $H_2S$

та показники про-антиоксидантної системи міокарда тварин різних вікових груп.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Досліди проведено на 90 білих нелінійних щурах-самцях (*Rattus norvegicus*) трьох вікових груп: статевонезрілих (1–2 міс., маса тіла 60–80 г), дорослих (6–8 міс., маса тіла 220–280 г), старих (24–26 міс., маса тіла 330–380 г). Тварини перебували в стандартних умовах віварію з 12-годинним режимом день/ніч, воду і збалансований гранульований корм отримували *ad libitum*. Дослідження проведено відповідно до загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених на Першому національному конгресі України з біоетики (Київ, 2001), Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), інших міжнародних угод і національного законодавства в цій галузі.

Щурів кожної вікової групи поділили на дві підгрупи (по 10 особин у кожній): 1-ша – контроль; 2-га – введення тіолактону ГЦ. Тваринам 2-х підгруп щоденно 1 раз на добу вводили тіолактон ГЦ у дозі 200 мг/кг маси тіла щура інтрагастрально на 1 % крохмальному гелі впродовж 14 днів [14]. Тваринам 1-х підгруп вводили інтрагастрально еквівалентний об'єм крохмального гелю.

© О. С. Ольховський, 2014.

Вміст  $H_2S$  у міокарді визначали за методикою, описаною в [8]. Міокард промивали холодним 1,15 % розчином  $KCl$ , подрібнювали ножицями, гомогенізували в середовищі 0,01 M  $NaOH$  у співвідношенні 1:5 (маса/об'єм) при 3000 об./хв (тефлон-скло). До 1 мл гомогенату додавали 250 мкл 50 % ТХО, центрифугували при 1200 g 15 хв, у супернатанті визначали вміст  $H_2S$  спектрофотометричним методом за реакцією з  $N,N$ -диметил-парафенілендіаміном за присутності  $FeCl_3$ . Усі маніпуляції проводили у стерильних герметизованих пластикових пробірках типу Eppendorf (для попередження втрат  $H_2S$ ). Вміст сульфід-аніона в пробі розраховували за калібрувальним графіком. Стандартом слугували водні розчини  $Na_2Sx9H_2O$  ("Sigma", США) з концентрацією 31,2–3120 мкМ.

Для інших досліджень міокард гомогенізували в середовищі 0,25 M сахарози, 0,01 M Трис (рН 7,4) у співвідношенні 1:5 (маса/об'єм) при 3000 об./хв (тефлон-скло), центрифугували 30 хв при 600 g за температури 4–6 °С, відбирали аліквоти пост'ядерного супернатанту в мікропробірки типу Eppendorf і до проведення досліджень зберігали при -20 °С. Активність  $NADPH$ -оксидази (КФ 1.6.3.1) визначали за поглинанням  $NADPH$  при 340 нм [18], тіоредоксиндисульфідредуктази (тіоредоксинредуктази, КФ 1.8.1.9) – за швидкістю  $NADPH$ -залежного відновлення 5,5'-дитіобіс(2-нітробензоату) [9], супероксиддисмутази (СОД, КФ 1.15.1.1) – за здатністю гальмувати окиснення кверцетину [5]. Вміст протеїну визначали мікробіуретовим методом [6], малонового діальдегіду (МДА) – за реакцією з тіобарбітуровою кислотою [2], карбонільних груп білків – за реакцією з 2,4-динітрофенілгідразиним [4]. Вміст відновленого глутатіону (GSH) визначали у непротеїновому фільтраті міокарда за реакцією з 5,5'-дитіобіс(2-нітробензоатом), і роз-

раховували індекс  $GSH/GSSG$  [12]. Активність аспаратамінотрансферази (АсАТ) та креатинфосфокінази (КФК) визначали за допомогою наборів ТОВ Філісіт-Діагностика, СпайнЛаб (Україна).

Статистичний аналіз проводили з використанням  $t$ -критерію Стьюдента, для визначення зв'язків між показниками здійснювали кореляційний аналіз за Пірсоном. Вірогідними вважали дані за  $p < 0,05$ . Результати наведено як  $M \pm m$ .

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Встановлено, що концентрація  $H_2S$  у міокарді щурів з віком знижується. Так, рівень  $H_2S$  у міокарді дорослих і старих тварин контрольних груп становив 7,49 та 6,92 мкг/г тканини відповідно (табл. 1).

Двотижневе введення тіолактону ГЦ викликало достовірне зменшення вмісту  $H_2S$  в міокарді щурів усіх вікових груп, однак ефект був більш вираженим у старих тварин. Так, у підгрупах "тіолактон ГЦ" рівень  $H_2S$  у статевонезрілих щурів знизився на 33,4 % відносно контролю, а в дорослих і старих – на 42,5 та 54,6 % відповідно (табл. 1).

Оцінка показників про-антиоксидантної системи в щурів різного віку засвідчила підвищення активності ключового продуцента супероксид-аніона –  $NADPH$ -оксидази та зниження активності СОД у процесі старіння (табл. 1). Тіолактон ГЦ порушував про-антиоксидантну рівновагу в міокарді статевонезрілих щурів та індукував розвиток оксидативного стресу в дорослих і, особливо, старих тварин. У підгрупах "тіолактон ГЦ" активність  $NADPH$ -оксидази в щурів віком 1–2 міс., 6–8 міс. та 24–26 міс. була вищою на 48,4; 50,8; 65,5 %, а активність СОД – нижчою на 33,2; 42,6; 54,6 % відносно відповідного контролю.

Відомо, що при старінні порушується баланс у системах редокс-регуляції, а саме зни-

Таблиця 1 – Вплив тіолактону гомоцистеїну на активність ензимів про-антиоксидантної системи та вміст  $H_2S$  у міокарді щурів різного віку ( $M \pm m$ ,  $n=10$ )

Група щурів	Умова дослідження	$NADPH$ -оксидаза, нмоль/хв·мг протеїну	Тіоредоксинредуктаза, нмоль DTNB/хв·мг протеїну	СОД, ум. од./хв·мг протеїну	Вміст $H_2S$ у міокарді, мкг/г вологої тканини
1   Статевонезрілі, 1–2 міс.	Контроль	0,91±0,05	5,88±0,51	8,16±0,22	8,16±0,22
	Тіолактон ГЦ	1,35±0,08*	3,79±0,29*	5,45±0,16*	5,45±0,16*
2   Дорослі, 6–8 міс.	Контроль	1,24±0,08#	4,53±0,27#	7,49±0,15#	7,49±0,15#
	Тіолактон ГЦ	1,87±0,12*	2,77±0,21*	4,30±0,16*	4,30±0,16*
3   Старі, 24–26 міс.	Контроль	1,68±0,08#§	3,66±0,31#§	6,92±0,20#§	6,92±0,20#§
	Тіолактон ГЦ	2,78±0,15*	1,44±0,16*	3,14±0,16*	3,14±0,16*

Примітки. Тут і в наступних таблицях:

- \* –  $p < 0,05$  відносно контролю у відповідній групі.
- # –  $p < 0,05$  відносно статевонезрілих щурів.
- § –  $p < 0,05$  відносно дорослих тварин.

жується рівень сульфгідрильних груп у міокарді, порушується співвідношення між тіоловою та дисульфідною формами глутатіону, знижується активність тіоредоксинредуктази [19]. Результати наших досліджень засвідчили, що з віком у міокарді щурів достовірно зменшується активність тіоредоксинредуктази, знижується вміст відновленого глутатіону, виникає тенденція до зростання вмісту глутатіон-дисульфиду та зменшується співвідношення GSH/GSSG (табл. 2). Введення тіолактону ГЦ індувало дисбаланс у системі тіоредоксину та глутатіону в щурів усіх вікових груп, однак найбільш вираженими ці зміни були в старих щурів. У підгрупах "тіолактон ГЦ" активність тіоредоксинредуктази в щурів віком 1–2 міс., 6–8 міс. та 24–26 міс. була нижчою на 35,5; 38,9; 60,7 %, а вміст відновленого глутатіону був на 18,3; 25,0; 39,7 % меншим, ніж у тварин контрольних підгруп. Значне порушення редокс-статусу в старих щурів підтвердило більш суттєве зниження співвідношення GSH/GSSG порівняно з таким у статевонезрілих тварин.

Розвиток оксидативного стресу, індукований тіолактоном ГЦ, характеризувався більш значним накопиченням продуктів ПОЛ та окисномодифікованих протеїнів у міокарді старих щурів, ніж у дорослих і статевонезрілих особин. Зокрема, вміст МДА і карбонільних груп протеїнів у міокарді старих тварин підвищився на 63,5 та 33,4 %, тоді як у дорослих і статевонезрілих – на 39,1; 29,9; 14,1; 4,17 % відповідно (табл. 3). Посилення ознак оксидативного стресу та зниження вмісту H<sub>2</sub>S у міо-

карді супроводжувались зростанням активності АсАТ і КФК в сироватці крові щурів, яким вводили тіолактон ГЦ. При цьому активність АсАТ та КФК у старих тварин була вищою на 44,5 і 52,8 %, у дорослих – на 24,8 та 30,9 %, у статевонезрілих – на 13,6 і 22,7 %, ніж у відповідних групах контролю.

Таким чином, механізми негативного впливу тіолактону ГЦ на міокард щурів реалізуються не лише через активацію прооксидантних ензимів та пригнічення активності антиоксидантних, але і через вплив на метаболізм H<sub>2</sub>S. Відомо, що H<sub>2</sub>S є потужним антиоксидантом і захищає клітини від оксидативного стресу, оскільки безпосередньо вступає в реакції сульфгідрування, регулює активність редокс-чутливих білків, підвищує активність антиоксидантних ензимів (СОД), сприяє утворенню відновленого глутатіону, захищає мітохондрії клітин від оксидативного пошкодження [13, 15, 16, 21, 22]. Більш виражений вплив тіолактону ГЦ на міокард старих щурів можна пояснити вікасоційованим пригніченням систем антиоксидантного захисту, зниженням ендогенної продукції та підвищенням споживання H<sub>2</sub>S за умов оксидативного стресу. Цілком очевидно, що підвищення концентрації ГЦ в крові є одним із факторів зниження рівня H<sub>2</sub>S у серцево-судинній системі в процесі старіння.

Беручи до уваги зв'язок між обміном сірко-вмісних амінокислот і старінням, вивчення вікових особливостей метаболізму H<sub>2</sub>S за цих умов у різних органах і тканинах може відкрити нові напрямки для геропротекції.

Таблиця 2 – Вплив тіолактону гомоцистеїну на вміст глутатіону в міокарді щурів різного віку (M±m, n=10)

Група щурів	Умова дослідження	Глутатіон, мкмоль/мг протеїну		
		GSH	GSSG	GSH/GSSG
1 Статевонезрілі, 1–2 міс.	Контроль	3,17±0,10	0,089±0,002	35,5±0,94
	Тіолактон ГЦ	2,59±0,09*	0,097±0,003*	27,0±1,03*
2 Дорослі, 6–8 міс.	Контроль	2,88±0,09	0,092±0,003	31,4±1,34
	Тіолактон ГЦ	2,16±0,13*	0,103±0,003	20,9±0,66*
3 Старі, 24–26 міс.	Контроль	2,72±0,12 <sup>#</sup>	0,097±0,005	29,0±2,30 <sup>#</sup>
	Тіолактон ГЦ	1,64±0,06 <sup>#*</sup>	0,113±0,004	14,7±0,50*

Таблиця 3 – Вплив тіолактону гомоцистеїну на вміст МДА, карбонільних груп протеїнів у міокарді та активність аспартатамінотрансферази, креатинфосфокінази в сироватці крові щурів різного віку (M±m, n=10)

Група щурів	Умова дослідження	МДА, мкмоль/г тканини	Карбонільні групи, нмоль/мг протеїну	Активність АсАТ, мкмоль/хв·л	Активність КФК, Од./л
1 Статевонезрілі, 1–2 міс.	Контроль	7,35±0,39	36,4±0,68	76,3±3,38	0,66±0,03
	Тіолактон ГЦ	9,55±0,41*	38,1±1,06	86,7±5,11	0,81±0,05*
2 Дорослі, 6–8 міс.	Контроль	9,63±0,24 <sup>#</sup>	37,0±0,92	77,2±4,26	0,97±0,04 <sup>#</sup>
	Тіолактон ГЦ	13,4±0,66*	42,2±1,87*	102±5,61*	1,27±0,07*
3 Старі, 24–26 міс.	Контроль	11,5±0,52 <sup>#§</sup>	38,9±1,32	82,5±5,74	1,23±0,04 <sup>#§</sup>
	Тіолактон ГЦ	18,8±0,78*	51,9±1,74*	127±4,95*	1,88±0,07*

ВИСНОВКИ. 1. 14-добове введення тіолактону ГЦ викликало зниження вмісту  $H_2S$  в міокарді щурів усіх вікових груп, однак найбільш суттєві зміни зареєстровано у старих тварин (50–60 %).

2. Зменшення вмісту  $H_2S$  при введенні тіолактону ГЦ супроводжувалось підвищенням (на 65 %) активності NADPH-оксидази, зниженням (на 55–65 %) активності СОД та тіоредоксинредуктази, зменшенням (на 40 %) вмісту відновленого глутатіону в міокарді старих тварин, тоді як у дорослих і статевонезрілих щурів

зміни цих показників реєстрували в межах 25–51 та 18–48 % відповідно.

3. Зниження активності антиоксидантних ензимів та підвищення активності прооксидантних супроводжувались вираженим оксидативним пошкодженням міокарда у старих щурів, про що свідчили зростання рівнів МДА і карбонільних груп білків (на 33–64 %) в міокарді й підвищення активності АсАТ та КФК (на 45–53 %) в сироватці крові. У статевонезрілих щурів ознаки оксидативного пошкодження міокарда, індукованого тіолактоном ГЦ, були незначними.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Андрушко І. І. Рівень гомоцистеїну, цистеїну та аргініну у практично здорових осіб: вікові та статеві детермінанти / І. І. Андрушко // Укр. кардіол. журн. – 2008. – № 5. – С. 89–95.

2. Владимиров Ю. В. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю. В. Владимиров, А. И. Арчаков. – М.: Наука, 1972. – 252 с.

3. Вплив гострої метіонінової гіпергомоцистеїнемії на утворення гідроген сульфід у органах щурів та його корекція комплексом вітамінів  $B_6$ ,  $B_9$ ,  $B_{12}$  / Н. В. Заїчко, І. І. Андрушко, А. В. Мельник, О. І. Штатко // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2009. – № 4. – С. 29–35.

4. Заїчко Н. В. Окислювальна модифікація білків сироватки крові як маркер активності ревматоїдного артриту та її зміни під впливом фармакотерапії амізоном, індометацином, німесулідом / Н. В. Заїчко // Вісник Вінницького державного медичного університету. – 2003. – 7, № 2/2. – С. 664–666.

5. Костюк В. А. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина / В. А. Костюк, А. И. Потапович, Ж. В. Ковалева // Вопр. мед. химии. – 1990. – 36, № 2. – С. 88–91.

6. Кочетов Г. А. Практическое руководство по энзимологии / Г. А. Кочетов. – М.: Высшая школа, 1980. – 272 с.

7. Age-related changes in antioxidant status and oxidative damage to lipids and DNA in mitochondria of rat liver / V. Valls, C. Peiro, P. Muniz, [et al.] // Process Biochem. – 2005. – 40. – P. 903–908.

8. Atorvastatin affects the hydrogen sulphide tissue concentration in mouse kidneys and other organs / B. Wilinski, J. Wilinski, E. Somogyi [et al.] // Pharmacol. Rep. – 2011. – 63. – P. 184–188.

9. Differential thioredoxin reductase activity from human normal hepatic and hepatoma cell lines / H. I. Jung, H. W. Lim, B. C. Kim [et al.] // Yonsei Medical Journal. – 2004. – 45, № 2. – P. 263–272.

10. Effects of age and caloric restriction on lipid peroxidation: measurement of oxidative stress by F2-isoprostane levels / W. F. Ward, W. Qi, H. V. Remmen

[et al.] // J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. – 2005. – 60. – P. 847–851.

11. Fukai T. Extracellular SOD and aged blood vessels / T. Fukai // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. – 2009. – 297. – P. 10–12.

12. Glutathione disulfide as an index of oxidative stress during postischemic reperfusion in isolated rat hearts / R. J. Verbunt, W. G. van Dockum, E. M. Bastiaanse [et al.] // Mol Cell Biochem. – 1995. – 144, № 1. – P. 85–93.

13.  $H_2S$  Signals Through Protein S-Sulfhydration / K. Mustafa Asif, M. Moataz Gadalla, Sen Nilkantha [et al.] // Sci. Signal. Author manuscript. – 2010. – PMC.

14. Homocysteine thiolactone-induced hyperhomocysteinemia does not alter concentrations of cholesterol and SREBP-2 target gene mRNAs in rats / G. I. Stangl, K. Weisse, C. Dinger [et al.] // Exp. Biol. Med. (Maywood). – 2007. – 232, № 1. – P. 81–87.

15. Homocysteine to hydrogen sulfide or hypertension / U. Sen, P. K. Mishra, N. Tyagi [et al.] // Cell Biochem. Biophys. – 2010. – 57, № 2–3. – P. 49–58.

16. Hydrogen sulphide decreases the levels of ROS by inhibiting mitochondrial complex IV and increasing SOD activities in cardiomyocytes under ischemia/reperfusion / W. H. Sun, F. Liu, Y. Chen [et al.] // Biochemical and Biophysical Research Communications. – 2012. – 421, № 2. – P. 164–169.

17. Judge S. Cardiac mitochondrial bioenergetics, oxidative stress, and aging / S. Judge, C. Leeuwenburgh // American Journal of Physiology. – 2007. – 292, № 6. – P. 1983–1992.

18. p22phox mRNA expression and NADPH oxidase activity are increased in aortas from hypertensive rats / T. Fukui, N. Ishizaka, S. Rajagopalan [et al.] // Circ. Res. – 1997. – 80, № 1. – P. 45–51.

19. Protective effects of cysteine analogues on acute myocardial ischemia: novel modulators of endogenous  $H_2S$  production / Q. Wang, X. L. Wang, H. R. Liu [et al.] // Antioxidants and Redox Signaling. – 2010. – 12, № 10. – P. 1155–1165.

20. Sullivan-Gunn M. J. Elevated hydrogen peroxide and decreased catalase and glutathione peroxi-

dase protection are associated with aging sarcopenia / M. J. Sullivan-Gunn, P. A. Lewandowski // BMC Geriatr. – 2013. – 7, № 13. – P. 104.

21. Tan B. H. Hydrogen sulfide: A novel signaling molecule in the central nervous system / B. H. Tan,

P. T. Wong, J. S. Bian // Neurochem Int.. – 2010. – 56. – P. 3–10.

22. Thioredoxin reductase was nitrated in the aging heart after myocardial ischemia/reperfusion / K. Wang, J. Zhang, X. Wang [et al.] // Rejuvenation Res. – 2013. – 16, № 5. – P. 377–385.

**А. С. Ольховский**

ВИННИЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н. И. ПИРОГОВА

## **ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ТИОЛАКТОНА ГОМОЦИСТЕИНА НА СОДЕРЖАНИЕ ГИДРОГЕНСУЛЬФИДА И ПОКАЗАТЕЛИ ПРО-АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ МИОКАРДА КРЫС РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП**

### **Резюме**

Исследовано влияние тиолактона гомоцистеина (ГЦ) на содержание  $H_2S$  и состояние про-антиоксидантной системы в миокарде крыс трех возрастных групп: 1–2 мес., 6–8 мес., 24–26 мес. 14-суточное введение тиолактона ГЦ (200 мг/кг и.г.) вызвало увеличение активности (на 20–60 %) NADPH-оксидазы, снижение активности (на 18–60 %) тиоредоксинредуктазы и супероксиддисмутазы, уменьшение содержания  $H_2S$  и восстановленного глутатиона в миокарде крыс всех возрастных групп, однако наиболее выразительными эти изменения были у животных в возрасте 24–26 мес. Индуцированный тиолактоном ГЦ про-антиоксидантный дисбаланс ассоциировался со значительным оксидативным повреждением липидов и протеинов в миокарде, повышением активности аспартатаминотрансферазы и креатинфосфокиназы (на 40–50 %) в сыворотке крови крыс в возрасте 24–26 мес. и незначительными изменениями этих показателей (на 15–20 %) у животных в возрасте 1–2 мес. Таким образом, снижение содержания  $H_2S$  в миокарде является одним из механизмов кардиотоксического влияния тиолактона ГЦ, которое существенно усиливается в процессе старения.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** гидрогенсульфид, возраст, миокард, тиолактон гомоцистеина, оксидативный стресс.

**A. S. Olkhovskyi**

M. I. PYROHOV VINNYTSIA NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

## **EFFECT OF PROLONGED ADMINISTRATION OF THIOLACTONE HOMOCYSTEINE ON HYDROGEN SULFIDE LEVELS AND PRO-ANTIOXIDANT SYSTEM INDICES OF MYOCARDIUM OF DIFFERENT AGE GROUPS OF RATS**

### **Summary**

The influence of homocysteine thiolactone on hydrogen sulfide ( $H_2S$ ) levels and pro-antioxidant system condition of rats' myocardium of three age groups: 1–2 months, 6–8 months, 24–26 months was investigated. A two-week administration of homocysteine thiolactone caused a significant increase in NADPH-oxidase activity (by 20–60 %), reduction in the activity of superoxide dismutase (by 18–60 %), thioredoxin reductase and decrease in glutathione levels in rats' myocardium of all age groups, but the most significant changes were observed in rats of 24–26 months old. Homocysteine thiolactone pro-antioxidant imbalance was associated with significant lipids and proteins oxidative damage in myocardium and increased activity of creatine phosphokinase and aspartate aminotransferase (40–50 %) in rats' serum of 24–26 months old. The minor changes of these parameters (15–20 %) were observed in 1–2 months old rats. Therefore, one of homocysteine thiolactone cardiotoxic mechanism is in  $H_2S$  amount reduction in myocardium, which highly increases within age.

**KEY WORDS:** hydrogen sulfid, aging, myocardium, homocysteine thiolactone, oxidative damage.

Отримано 16.01.14

Адреса для листування: О. С. Ольховський, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, Вінниця, 21018, Україна, e-mail: alexander.olhovskiy@mail.ru.

## ЖОВЧОВИДІЛЬНА, ПОГЛИНАЛЬНО-ВИДІЛЬНА ТА ГЛІКОГЕНСИНТЕЗУВАЛЬНА ФУНКЦІЇ ПЕЧІНКИ ЗА УМОВ ГОСТРОГО ХОЛОДОВОГО СТРЕСУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

*Через 3 доби після моделювання гострого холодового стресу настають значні порушення функціонального стану печінки: суттєво зростає швидкість жовчовиділення та екскреції холестеролу, загального і непрямого білірубіну, сповільнюється виділення бромсульфалеїну з жовчю, знижується вміст глікогену в печінці.*

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** гострий холодовий стрес, функція печінки.

**ВСТУП.** У сучасному урбанізованому суспільстві стрес – невід’ємний чинник, який супроводжує життя людини [1]. При стресі значно підвищується активність гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи, що призводить до симпато-адреналової гіперактивності, посилення метаболічних процесів, яке на тлі вазоконстрикції супроводжується невідповідністю гемодинамічного забезпечення потребам у кисні органів і тканин [9, 10]. Гіпоксія, що при цьому розвивається, неминуче стимулює ліпопероксидацію, яка при стресі значної інтенсивності викликає системну мембранопатію. Стимуляція на такому тлі виділення прозапальних цитокінів може стати чинником ризику розвитку системної відповіді організму на запалення, що особливо небезпечно за умов тяжкої травми, коли дистрес є обов’язковим її компонентом [13]. Усе це в кінцевому результаті призводить до розвитку поліорганної дисфункції, а далі – недостатності. Однак роль стресу у формуванні дисфункції внутрішніх органів, зокрема печінки, вивчено недостатньо.

Метою даної роботи було з’ясувати вплив холодового стресу на жовчовидільну, поглинально-видільну та глікогенсинтезувальну функції печінки в експерименті.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Експерименти виконано на 20 нелінійних білих щурах-самцях масою 170–180 г. Тварин було поділено на дві групи: до 1-ї групи (контрольної) ввійшли інтакт-

© І. М. Гарасимів, 2014.

ні тварини; у 2-й групі (дослідній) моделювали гострий холодовий стрес. Дослідження проводили відповідно до санітарно-гігієнічних норм та принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986) [11].

Гострий холодовий стрес моделювали шляхом утримування іммобілізованої тварини в холодильній камері впродовж 2 год при температурі +4 °С [4].

Жовчовидільну функцію печінки оцінювали через 3 доби експерименту. З цією метою під тіопентало-натрієвим знеболюванням (60 мг/кг маси) в щурів катетеризували загальну жовчну протоку і збирали жовч протягом 1 год, на основі чого розраховували швидкість жовчовиділення за годину на кілограм маси тварини. Розташування катетера в загальній жовчній протоці у всіх експериментах стандартизувалося, оскільки подразнення проксимальної чи дистальної його частини по-різному впливає на інтенсивність виділення жовчі [6].

В отриманій жовчі, відповідно до рекомендацій [3], визначали концентрацію сумарних жовчних кислот, холестеролу, загального, прямого і непрямого білірубіну. На основі цих даних розраховували швидкість їх екскреції. Після закінчення збирання жовчі у стеговую вену щурів вводили 0,6 % водний розчин бромсульфалеїну з розрахунку 5 мг/кг маси тварини. Визначали час появи барвника у жовчі та тривалість його видалення з жовчі. Даний

показник належить до одного з найчутливіших тестів в оцінюванні функціонального стану печінки [3]. Після бромсульфалеїнової проби тварин умертвляли методом декапітації.

Після виведення тварин з експерименту здійснювали забір шматочків печінки з центральної частини середньої частки масою 25 мг для визначення вмісту глікогену [5].

Отримані цифрові дані підлягали статистичному аналізу. Статистичну обробку результатів виконано у відділі системних статистичних досліджень університету в програмному пакеті Statsoft STATISTIKA.

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Як свідчать дані, наведені в таблиці, у групі тварин із гострим холодним стресом істотно збільшувалася швидкість жовчовиділення – на 27,2 % ( $p < 0,001$ ). При цьому меншою ставала швидкість виділення загальних жовчних кислот, однак результат стосовно контрольної групи виявився статистично не достовірним ( $p > 0,05$ ). Натомість у стресованих щурів значно переважала швидкість виділення холестеролу – на 53,4 % ( $p < 0,001$ ). Так само статистично достовірною більшою була і швидкість виділення загального та непрямого білірубину – на 42,8 % й у 2,26 раза відповідно ( $p < 0,001$ ). У свою чергу, не спостерігали істотних відмінностей між групами порівняння за швидкістю виділення прямого білірубину ( $p > 0,05$ ).

Результати бромсульфалеїнової проби показали, що серед тварин із гострим холодним стресом тривалість початку виділення барвника була вищою, ніж у контрольній групі. Однак результат виявився статистично не достовірним ( $p > 0,05$ ). Проте тривалість його екскреції з жовчю була значно вищою у групі стресо-

ваних тварин – на 25,2 % ( $p < 0,001$ ). Водночас вміст глікогену в печінці щурів цієї групи знижувався, що виявилось статистично достовірним ( $p < 0,01$ ).

Одержані результати свідчать про те, що гострий холодний стрес через 3 доби після моделювання супроводжувався суттєвим порушенням функціонального стану печінки, що доводила динаміка жовчовидільної, поглинально-видільної та глікогенсинтезувальної функцій печінки. При цьому відмічали синдром гіперхолії – у стресованих тварин значно зростала швидкість жовчовиділення, яка, у свою чергу, збільшувала швидкість екскреції холестеролу, загального і непрямого білірубину. Це свідчило про те, що вміст даних компонентів у жовчі був підвищеним, а гіперхолія, очевидно, мала компенсаторний характер для звільнення печінки від токсичних компонентів жовчі. Подібні результати відзначали й інші автори при різних екстремальних станах піддослідних тварин [2, 7]. На мембранні й дисметаболичні порушення, а також сповільнення детоксикаційної функції печінки вказувало і збільшення тривалості видалення барвника з жовчі, адже його захоплення, транспорт через цитоплазму гепатоцита й виділення на його біліарному полюсі є енергозалежним процесом, який тісно пов'язаний із спряженістю мембранозалежних функцій [3].

Звертає на себе увагу зниження вмісту в печінці глікогену. За умов стресу активуються системи, спрямовані на розпад глікогену з метою збільшення енергетичного потенціалу організму (адреналін надниркових залоз). Одночасно під впливом контрінсулярних гормонів (глюкагон, соматотропін, глюкокортикоїди, тиреоїдні гормони й адренкортико-

Таблиця – Показники жовчоутворювальної функції печінки через 3 доби після гострого холодного стресу ( $M \pm m$ )

Показник	Контрольна група (n=10)	Гострий холодний стрес (n=10)	p
Швидкість жовчовиділення, мл·год <sup>-1</sup> ·кг <sup>-1</sup>	2,183±0,086	2,777±0,095	<0,001
Швидкість виділення загальних жовчних кислот, мг·год <sup>-1</sup> ·кг <sup>-1</sup>	8,137±0,349	7,370±0,308	>0,05
Швидкість виділення холестеролу, мг·год <sup>-1</sup> ·кг <sup>-1</sup>	0,639±0,028	0,980±0,029	<0,001
Швидкість виділення загального білірубину, мкмоль·год <sup>-1</sup> ·кг <sup>-1</sup>	216,2±5,8	308,8±11,0	<0,001
Швидкість виділення прямого білірубину, мкмоль·год <sup>-1</sup> ·кг <sup>-1</sup>	150,6±4,6	160,2±11,6	>0,05
Швидкість виділення непрямого білірубину, мкмоль·год <sup>-1</sup> ·кг <sup>-1</sup>	65,6±3,3	148,6±10,5	<0,001
Тривалість початку виділення бромсульфалеїну, хв	5,50±0,18	6,02±0,19	>0,05
Тривалість закінчення виділення бромсульфалеїну, хв	34,50±0,78	43,20±1,44	<0,001
Вміст глікогену в печінці, г·кг <sup>-1</sup>	25,16±0,31	23,91±0,10	<0,01



тропний гормон) посилюється гліконеогенез, який нерідко при стресі домінує [8, 12].

Зниження вмісту глікогену в нашому експерименті вказувало на відсутність стадії резистентності через 3 доби після гострого холодового стресу, що слід брати до уваги при таких експериментах у майбутньому.

Таким чином, гострий холодовий стрес супроводжується істотним порушенням функціонального стану печінки, що необхідно враховувати під час трактування змін функції печінки

при багатьох патологічних станах, які супроводжуються стресом.

**ВИСНОВОК.** Через 3 доби після моделювання гострого холодового стресу настають значні порушення функціонального стану печінки: суттєво зростає швидкість жовчовиділення та екскреції холестеролу, загального і непрямого білірубину, сповільнюється виділення бромсульфалеїну з жовчю, знижується вміст глікогену в печінці.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вознесенская Т. Г. Эмоциональный стресс и профилактика его последствий [Электронный ресурс] / Т. Г. Вознесенская. – Режим доступа к журн. : [http://www.rmj.ru/articles\\_4239.htm](http://www.rmj.ru/articles_4239.htm).
2. Гудима А. А. Вплив лансопразолу, метронідазолу і кларитроміцину на функціональний стан печінки в експерименті / А. А. Гудима, В. В. Підгірний // Вісник фармації. – 2008. – № 1. – С. 63–66.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів : методичні рекомендації / за ред. О. В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – 528 с.
4. Иммуномодулирующее действие препаратов витамина k и его усиление рибоксином при остром холодовом стрессе / Н. А. Быстрова, И. Л. Бровкина, Л. Г. Прокопенко, Б. С. Утешев // Эксперим. и клин. фармакол. – 2000. – № 5. – С. 50–53.
5. Прохорова М. И. Большой практикум по углеводному обмену и липидному обмену / М. И. Прохорова, З. Н. Тупикова. – Л. : Изд-во Ленингр. ун-та, 1995. – С. 53–65.
6. Сван О. Вплив подразнень з різних відділів жовчовивідних шляхів на стан вегетативних реакцій в експерименті / О. Сван, І. Смільська, М. Швалюк // Тези доповідей III Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених. – Тернопіль : Укрмед-книга, 1999. – С. 331–332.
7. Сван О. Б. Вплив холодового стресу і локальної кріодеструкції шкіри на функціональний стан печінки в експерименті та його корекція / О. Б. Сван // Мед. хімія. – 2007. – 9, № 4. – С. 6–9.
8. Титов В. Н. Иные представления об образовании кетоновых тел, кинетике  $\beta$ -окисления жирных кислот и патогенезе кетоацидоза / В. Н. Титов, Д. М. Лисицын // Клин. лаб. диагностика. – 2005. – № 3. – С. 3–9.
9. Яковлева Л. В. Оцінка стреспротективної активності нових фармакологічних засобів адаптогенної дії на моделі гострого іммобілізаційного стресу / Л. В. Яковлева, О. Я. Міщенко // Вісник фармації. – 2006. – № 2. – С. 60–63.
10. Anti-stress effects regulatory mechanisms of plant adaptogens / O. N. Voskresensky, A. P. Levitsky, O. L. Skiba [et al.] // Актуальні питання тканинної терапії та перспективи застосування природних біологічно активних речовин у сучасній медицині : наук.-практ. конф. : тези доп. – К., 2003. – С. 14.
11. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Strasbourg: Council of Europe, 1986. – № 123. – P. 52.
12. Nakagami T. Hyperglycaemia and mortality from all causes and from cardiovascular disease in five populations of Asian origin / T. Nakagami // Diabetologia. – 2004. – 47, № 3. – P. 385–394.
13. Post-traumatic stress. The mechanisms of trauma / D. Guerreiro, B. Brito, J. L. Bartista, F. Galvao // Acta Med. Port. – 2007. – № 20. – P. 347–354.

## **ЖЕЛЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНАЯ, ПОГЛОЩАЮЩЕ-ВЫДЕЛИТЕЛЬНАЯ И ГЛИКОГЕНСИНТЕЗИРУЮЩАЯ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ В УСЛОВИЯХ ОСТРОГО ХОЛОДОВОГО СТРЕССА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

### **Резюме**

*Через 3 суток после моделирования острого холодового стресса наступают значительные нарушения функционального состояния печени: существенно возрастает скорость желчевыделения и экскреции холестерина, общего и непрямого билирубина, замедляется выделение бромсульфалеина с желчью, снижается содержание гликогена в печени.*

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** острый холодовой стресс, функция печени.

**I. M. Harasymiv**  
I. YA. HORBACHEVSKY TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY

## **BILIARY, ABSORPTION, EXCRETION AND GLYCOGEN SYNTHESIS FUNCTIONS OF THE LIVER IN ACUTE COLD STRESS IN EXPERIMENT**

### **Summary**

*After 3 days after acute cold stress simulation occurs much of the functional state of the liver: significantly increases the rate of bile secretion and excretion of cholesterol, total and indirect bilirubin, slowing the duration of discharge bromsulphaleyinu bile, reduced glycogen content in the liver.*

**KEY WORDS:** acute cold stress, the function of the liver.

Отримано 24.01.14

**Адреса для листування:** *І. М. Гарасимів, Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, м. Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна.*

## ГІСТОМОРФОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ ЕКСТРАКТУ З ТРАВИ ЛЮЦЕРНИ ПОСІВНОЇ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ БІЛКОВОГО ОБМІНУ ПРИ ПАТОЛОГІЇ ПЕЧІНКИ

*За результатами проведених гістоморфологічних досліджень встановлено, що екстракт з трави люцерни посівної в дозі 25 мг/кг, будучи донором білка та амінокислот, кращий, ніж препарат порівняння "Силібор" у дозі 50 мг/кг, який є стимулятором синтезу білка, здатним відновлювати стан гепатоцитів за умова субхронічного етанол-тетрахлорметанового гепатиту за рахунок відновлення ендогенного пулу білка, нормалізації білкового обміну гепатоцитів та органа в цілому.*

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** екстракт із трави люцерни посівної, білковий обмін, субхронічний гепатит, корекція білкового обміну.

ВСТУП. Печінка відіграє важливу роль у підтримці білкового гомеостазу, і її пошкодження призводить до порушення білкового обміну. При таких захворюваннях печінки, як гепатит, ішемія, гепатоз, цироз тощо, відбувається пошкодження гепатоцитів як структурного субстрату анаболізму і катаболізму білка, що призводить до руйнування та загибелі гепатоцитів [1, 3–5, 7].

Зважаючи на це, доцільним є застосування в комплексній терапії захворювань печінки лікарських засобів, які б були донорами структурних компонентів амінокислот та інших біологічно активних речовин – коректорів білкового обміну і попереджували та перешкоджали руйнуванню гепатоцитів. Джерелом таких речовин можуть слугувати екстракт із трави люцерни посівної (ЕТЛП) (*Medicago sativa*) з роду бобових (*Fabaceae*), який містить білки, 17 амінокислот, у тому числі 8 незамінних, 8 ферментів, що розщеплюють білки та сприяють їх засвоєнню, які можуть безпосередньо впливати на білосинтетичні процеси в печінці; та біологічно активні речовини з антиоксидантними, мембраностабілізуювальними, органопротекторними, протизапальними та іншими властивостями [3].

Таким чином, вищенаведені дані свідчать про доцільність вивчення впливу коректора білкового обміну ЕТЛП, порівняно з класичним

© Р. Ф. Єрмоєнко, Л. М. Малоштан, 2014.

гепатопротектором силібором, на стан печінки та білкового гомеостазу щурів за умов субхронічного гепатиту [2, 7].

Метою даного дослідження було визначити стан білкового обміну під впливом коректора білкового обміну ЕТЛП, порівняно з класичним гепатопротектором силібором, за умов субхронічного гепатиту в щурів, викликаного комбінацією гепатотоксину етанолу та мембранотоксину тетрахлорметану [4].

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Дослідження проводили на 32 білих безпородних щурах масою 180–200 г, дотримуючись вимог комісії з біоетики НФаУ та Загальних етичних принципів експериментів на тваринах (Київ, 2001), які узгоджуються з положеннями Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986) [2]. Тварин було поділено на групи по 8 голів таким чином: 1-ша – інтактний контроль (ІК); 2-га – контрольна патологія (КП); 3-тя – дослідна, щурам вводили ЕТЛП у дозі 25 мг/кг; 4-та – дослідна, тваринам вводили силібор у дозі 50 мг/кг. Після рандомізації тваринам дослідних груп вводили препарати у вищезазначених дозах, групи КП – розчинник протягом тижня до початку та впродовж терміну експерименту [2]. Далі у тварин моделювали, згідно з методичними рекомендаціями [2], субхронічний гепатит, який викли-

кали шляхом внутрішньошлункового введення етанолу (Ет) та тетрахлорметану (ТХМ) щурам за визначеною схемою протягом 6 діб: спочатку вводили 50 % масляний розчин тетрахлорметану в дозі 0,4 мл/100 г маси тіла, через 2 год – 40 % водний розчин етанолу в дозі 1,3 мл/100 г маси тіла. Об'єкти дослідження ЕТЛП та силібор вводили тваринам під час експерименту щоденно протягом 6 діб через 2 год після введення етанолу [2]. На 7-му добу щурів вивішували та виводили з досліду методом декапітації за умов барбамілового наркозу. Вилучали печінку та проводили гістоморфологічні дослідження [2, 6]. Мікропрепарати розглядали під мікроскопом Mikros 400, мікрофотографування мікроскопічних зображень здійснювали цифровим фотоапаратом Nicon Cool Pix 4500. Фотознімки обробляли на комп'ютері за допомогою програми Nicon Viv 5. Результати дослідження наведено на рисунках 1–7 і в таблиці.

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Введення щурам дослідних груп протягом 6 днів гепатотоксинів ТХМ та Ет призводило до пошкодження гепатоцитів (рис. 1–3, табл.). Лікування тварин за допомогою ЕТЛП у дозі 25 мг/кг та силібору в дозі 50 мг/кг чинило виражену гепатопротекторну дію різного ступеня. Аналіз змін гістоструктури гепатоцитів свідчив про їх відновлення, що приводило до покращення функціонального стану печінки, та перевагу ЕТЛП над препаратом порівняння “Силібор” (рис. 4–6, табл.).

У процесі дослідження мікропрепаратів печінки щурів групи КП, яким вводили протягом тижня гепатотоксини ТХМ та Ет, установлено, що вони викликають дезорганізацію печінкових балочок, дифузну жирову дистрофію гепатоцитів, переважно розсіяний уніцелюлярний некроз клітин. Розмір зон деструкцій охоплював від 50 % об'єму часточок і більше. Жирові вclusions мали середньо-крупнокраплинний

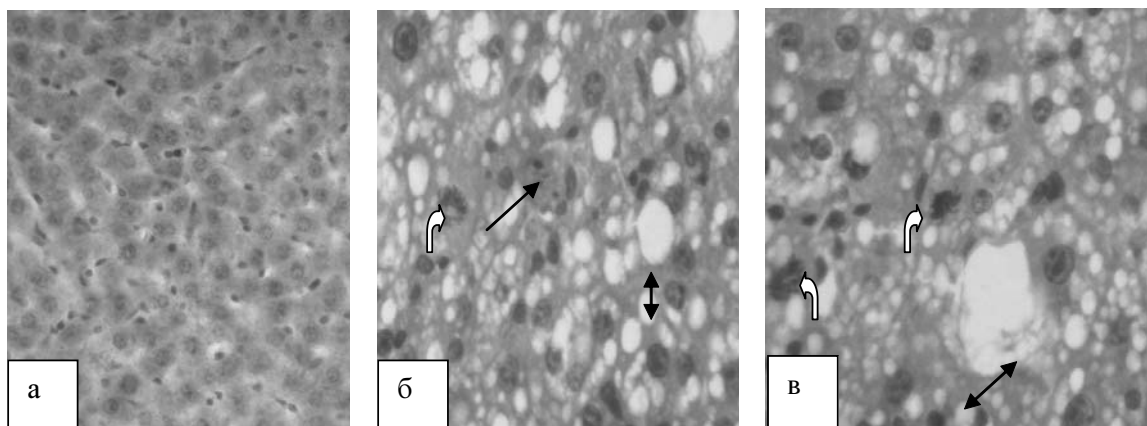


Рис. 1. Печінка щура за умов інтактності (а) та КП (б, в). Дезорганізація балочного рисунка, дифузна жирова дистрофія, гепатоцит у стані ацидофільної дегенерації (б, чорна стрілка), фігури мітозу в клітинах – метафаза і метафаза-анафаза (а-в, біла стрілка), жирові кисти (б, в, подвійна стрілка). Гематоксилін-еозин. x400.

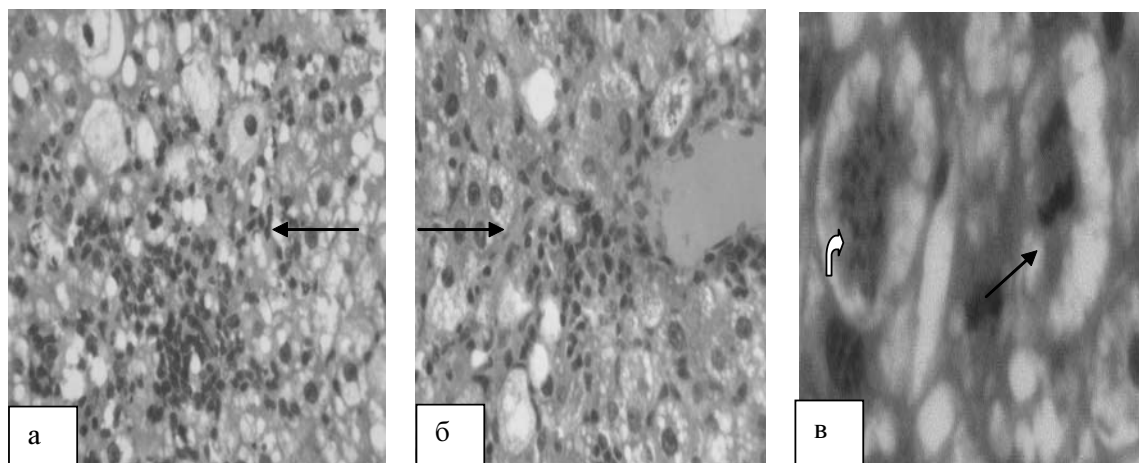


Рис. 2. Печінка щура за умов КП. Дифузна жирова дистрофія гепатоцитів. Різна за вираженням запальна реакція (а – виражена, б – помірна), діapedезні крововиливи (а, б, стрілка). Мітоз у гепатоцитах (в): нормальний – анафаза (чорна стрілка) та патологічний розподіл клітин – розпорощення хромосом (біла стрілка). Гематоксилін-еозин. Імерсія. Гематоксилін-еозин. x250.

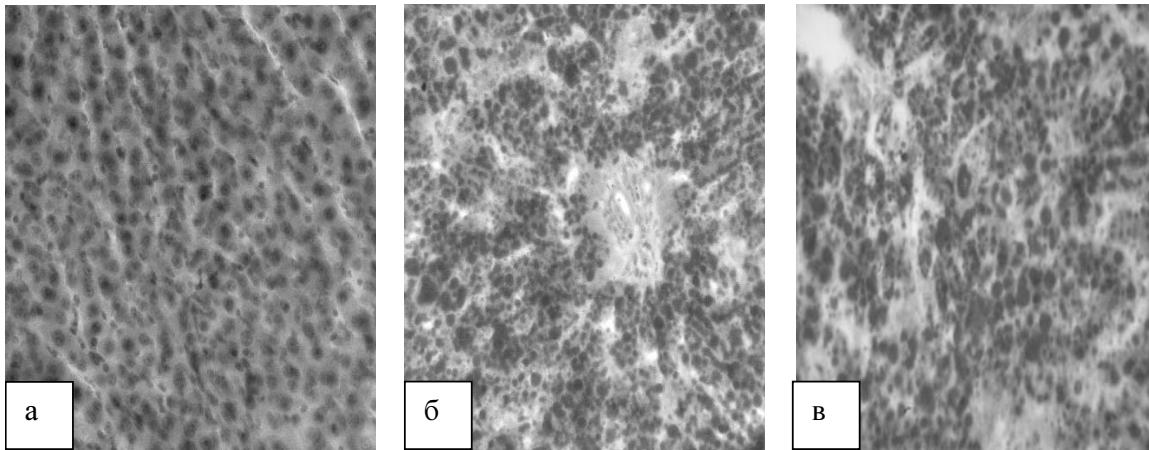


Рис. 3. Печінка за умов інтакту (а) та КП (б, в). Цитоплазма гепатоцитів різних зон часточок (б – перипортально, в – центролобулярно) забита краплями жиру. Судан, заморожений зріз.  $\times 200$ .

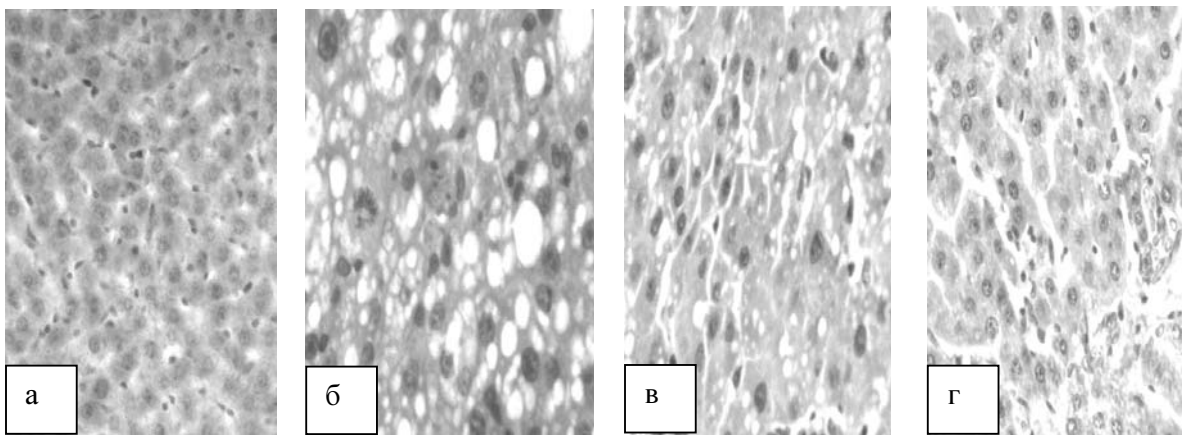


Рис. 4. Печінка щура за умов Ет+ТХМ-гепатиту, лікованого ЕТЛП у дозі 25 мг/кг (в, г), порівняно з інтактом (а) та КП (б): в – виражене зменшення жирової дистрофії, відсутність запальної реакції та судинних розладів, анізонуклеоз, набряк клітин; г – нормальний стан гепатоцитів. Гематоксилін-еозин.  $\times 250$ .

характер, ядра часто були зміщені на периферію клітини, місцями жирові вакуолі сусідніх клітин зливалися між собою та створювали жирові кісти. При фарбуванні суданом виявлено дифузне потужне червоне забарвлення всієї часточки, краплі жиру заповнювали цілком усю цитоплазму, містилися і між клітинами. Некробіотичні гепатоцити перебували або у стані ацидофільної дегенерації (тільця Каунсилмена – чіткий відокремлений округлий утвір з гомогенною цитоплазмою, в якій відсутнє ядро або видно його залишки), або у стані ядерно-цитоплазматичного детриту, що відображало різні стадії некрозу клітин. Серед дегенерованих та некротизованих гепатоцитів видно різну за вираженням запальну круглоклітинну реакцію. Зоряні ретикулоендотеліоцити активовані. Спостерігали помірні циркуляторні розлади у вигляді повнокров'я центральних вен, вен портальних трактів, іноді синусоїдальних капілярів та діapedезних крововиливів. За ходом судин відмічали дрібні лейкоцитарні інфільтрати, в деяких судинах – крайове

розташування клітин крові. Цитоплазма клітин була з дрібною вакуолізацією. На обмежених ділянках часточок з відносно збереженою паренхімою виявлено набухання гепатоцитів, нечіткість клітинних мембран, розмитість радіальної спрямованості тяжів клітин, помірне коливання розміру ядер (анізонуклеоз), зменшення кількості двоядерних клітин, що свідчило про білкову недостатність. Крім того, поділ клітин мав ознаки патології: з'являлися аномальні фігури з неправильним з'єднанням фрагментів хромосом, розпорошенням хромосом (рис. 2).

Профілактично-лікувальне введення ЕТЛП у дозі 25 мг/кг сприяло чіткому покращенню морфологічного стану печінкової паренхіми. У більшості щурів жирова дистрофія гепатоцитів стала суттєво менш вираженою. Ліпідні включення були дуже дрібними та в більшості тварин не руйнували цілісності клітин. Жирові кісти відсутні або поодинокі. Зони деструкції виявлялися лише перипортально, розмір їх не перевищував 10 % – рідко 20 % об'єму часточки.

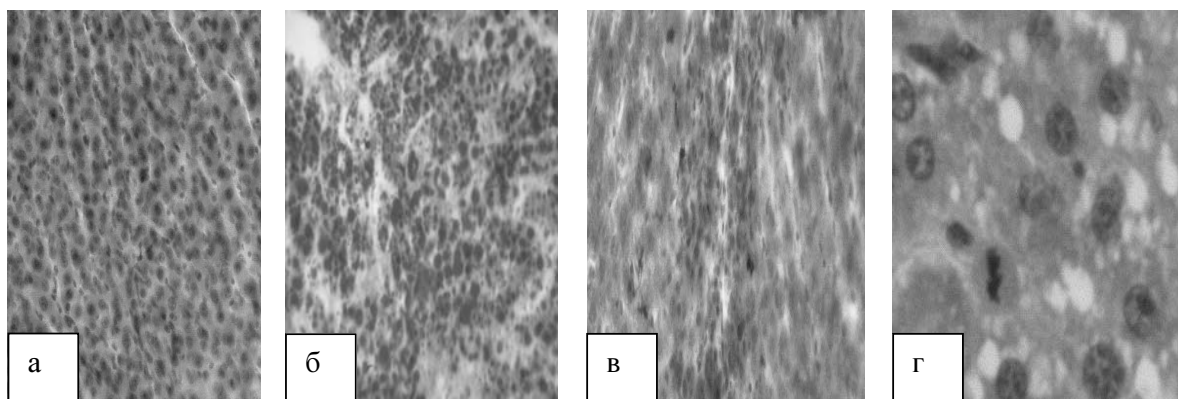


Рис. 5. Печінка щура за умов Et+TXM-гепатиту, лікованого ЕТЛП у дозі 25 мг/кг (в, г), порівняно з інтактом (а) та КП (б): в – виражене зменшення жирової дистрофії (судан, заморожений зріз,  $\times 250$ ); г – нормальний мітоз (метафаза) в гепатоциті (гематоксилін-еозин,  $\times 400$ ).

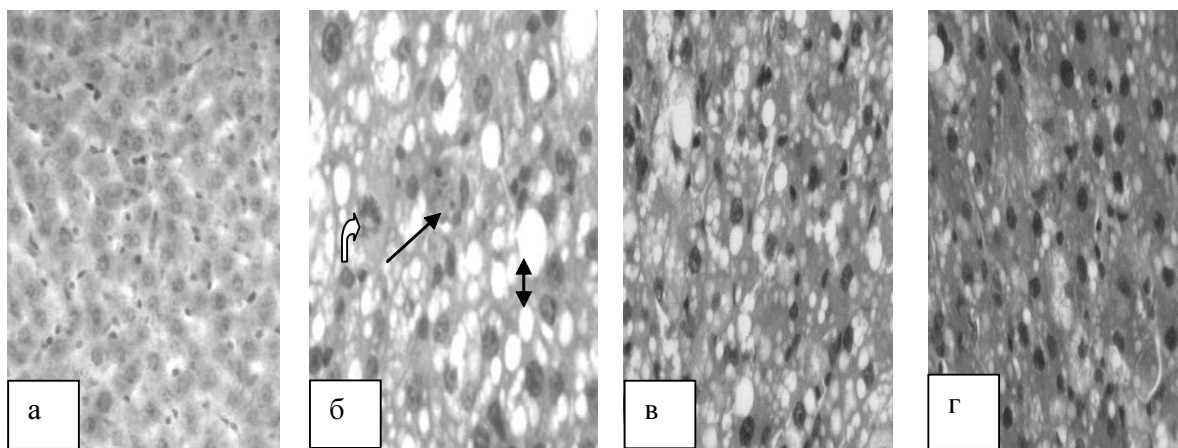


Рис. 6. Печінка щура за умов Et+TXM-гепатиту, лікованого референс-препаратом "Силібор" у дозі 50 мг/кг (в, г), порівняно з інтактом (а) та КП (б). Різні за вираженням жирова дистрофія гепатоцитів: в – доволі виражена, г – помірна. Добре помітний анізонуклеоз. Гематоксилін-еозин.  $\times 250$ .

Моноцелюлярний некроз гепатоцитів був відсутній або зачіпав лише окремі клітини. На структурно збережених ділянках часточок простежено радіальну спрямованість тяжів гепатоцитів, хоча ще доволі виражені набряклість клітин та стертість клітинних мембран. Помітно вираженішим був поліморфізм ядер гепатоцитів, зорозово зросла кількість клітин з більш ніж 2 ядрами в ядрі, відзначено наявність двоядерних клітин. Двоядерні клітини виявлялися також дифузно по часточці. Навіть у зонах деструкції містилися гепатоцити, що зберігали життєздатні функції. Кількість мітозів суттєво зменшувалась, була відсутня патологія мітозу. Відсутні також судинні розлади та запальна реакція (рис. 4, 5).

Аналогічне за схемою введення референс-препарату "Силібор" у дозі 50 мг/кг також чинило позитивний вплив на стан печінкової паренхіми щурів (рис. 6, 7), хоча цей вплив був не таким вираженим, ніж у групі тварин, яких лікували ЕТЛП (рис. 4, 5). Зони деструкції звужувались (не більше 20–30 % об'єму часточок),

виявлялися лише центрлобулярно та перипортально. Відповідно, збільшувались ділянки часточок з нормальним станом гепатоцитів. Зменшувались некротичні зміни клітин, запальна клітинна реакція та судинні розлади. Жирова дистрофія зменшувалася відносно КП і мала переважно дрібновезикулярний характер, але була помітна, охоплювала гепатоцити на 30–60 % об'єму часточок. Мали місце і нечисленні жирові мікрокісти. Патологічних змін у мітозі гепатоцитів не виявлено. Відмічали певне збільшення пулу двоядерних клітин як дистанційно, так і безпосередньо біля зон пошкодження, а також ознак анізонуклеозу, збільшення ядерця в ядрі, що свідчило про стимулювання синтезу білка (рис. 6, 7).

Аналіз результатів дослідження впливу ЕТЛП, порівняно із силібором, на показники напівкількісної оцінки стану паренхіми печінки щурів за умов субхронічного Et+TXM-гепатиту засвідчив значну перевагу ЕТЛП у дозі 25 мг/кг над препаратом порівняння "Силібор" у дозі 50 мг/кг за вираженням здатності відновлювати

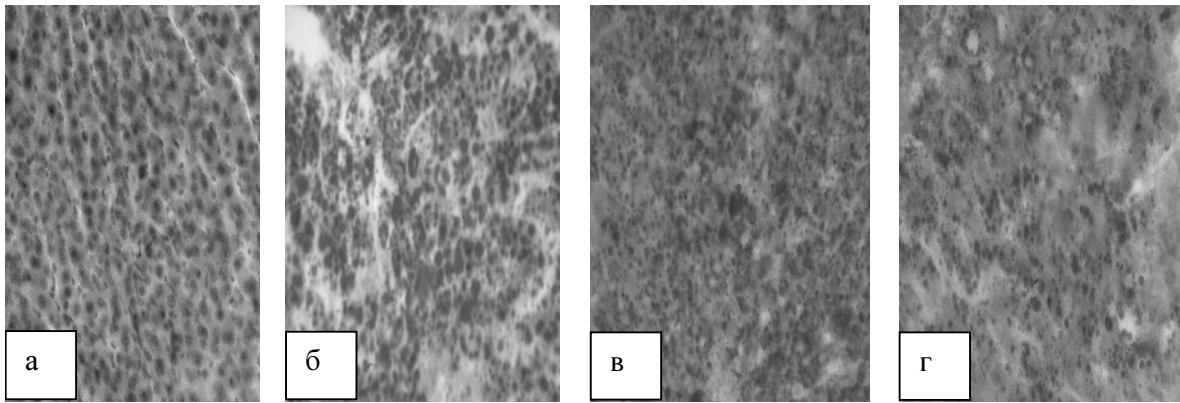


Рис. 7. Печінка щура за умов Et+ТХМ-гепатиту, лікованого референс-препаратом “Силібор” у дозі 50 мг/кг (в, г), порівняно з інтактом (а) та КП (б): в – цитоплазма більшості гепатоцитів містить дрібнокраплинні ліпідні включення; г – зменшення гепатоцитів з ліпідними краплями у цитоплазмі. Судан, заморожений зріз.  $\times 250$ .

Таблиця – Вплив екстракту з трави люцерни посівної, порівняно із силібором, на показники напівкількісної оцінки стану паренхіми печінки щурів за умов субхронічного етанол-тетрахлорметанового гепатиту

Показник	Умова досліджу			
	інтактний контроль	етанол-тетрахлорметановий гепатит		
		контрольна патологія	ЕТЛП, 2 мг/кг	силібор, 0 мг/кг
Жирова дистрофія	0 (0; 0)	3 (3; 4)*	2 (2; 2)*/**	2, (2; 3)*/**
Некротичні зміни гепатоцитів	0 (0; 0)	2 (2; 2)*	0,1 (0; 1)**	0, (0; 1)**
Розповсюдженість зон деструкції	0 (0; 0)	3 (2; 3)*	1 (1; 2)*/**	2 (1; 2)*/**
Судинні розлади	0 (0; 0)	1 (1; 1)*	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**
Запальна реакція	0 (0; 0)	2 (1; 2)*	0 (0; 0)**	1 (0; 1)**

Примітки:

- \* – відмінності статистично значущі відносно групи інтактного контролю (критерій Крускала–Уоліса та Манна–Уїтні) на рівні значущості  $p < 0,05$ .
- \*\* – відмінності статистично значущі відносно групи контрольної патології (критерій Крускала–Уоліса та Манна–Уїтні) на рівні значущості  $p < 0,05$ .

структуру та стан гепатоцитів (табл.). Так, спостерігали достовірно відносно групи КП зниження вираження: жирової дистрофії під впливом ЕТЛП – в 1,5 раза, силібору – в 1,2 раза, некротичних змін гепатоцитів – у 200 та 40 разів відповідно; розповсюдженості зон деструкції – в 3 й 1,5 раза відповідно; запальної реакції – на 100 та 50 % відповідно (до 0 й 1 відповідно); судинних розладів – на 100 % (до 0) під впливом обох препаратів (табл.).

**ВИСНОВКИ.** Профілактично-лікувальне введення щурам за умов субхронічного етанол-тетрахлорметанового гепатиту ЕТЛП у дозі 25 мг/кг викликає зворотні зміни гепатоцитів та їх відновлення, за вираженням яких ЕТЛП має перевагу над референс-препаратом “Силібор” у дозі 50 мг/кг, який є стимулятором синтезу білка, що пояснюється здатністю ЕТЛП

бути донором білка та амінокислот і, таким чином, поновлювати ендogenous пул білка, нормалізувати білковий обмін гепатоцитів та органа в цілому. Під впливом ЕТЛП зони деструкції печінкової паренхіми скорочуються, зменшується вираження жирової дистрофії, активуються процеси фізіологічної регенерації: виражений поліморфізм ядер, більша популяція двоядерних клітин. Зменшення мітозу можна пояснити збереженням під впливом ЕТЛП достатньої популяції морфологічно повноцінних гепатоцитів, здатних відновити пошкоджені ділянки печінкової паренхіми та забезпечити функціонування органа на достатньому рівні. Отже, в роботі гістоморфологічно обґрунтовано доцільність використання ЕТЛП за рахунок корекції білкового обміну в гепатоцитах для профілактики та лікування хронічних захворювань печінки.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

ЮцГринштейн СцВцСтруктурнофункциональные особенности мембранных белков 1СцВцГринштейнН

ОцАцКост 11 Успц биолц химиц – жРРяц – 41ц – Сц77–яРЦц

2. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / за ред. О. В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – 528 с.

3. Дослідження фенольного комплексу із трави люцерни посівної / С. В. Ковальов, А. М. Ковальова, Р. Ф. Єрьоменко [та ін.] // Фармац. часопис. – 2008. – № 2(6). – С. 27–30.

4. Ежова Г. П. Биомедицинские исследования гомеостаза организма человека : учеб.-метод. пособ. / Г. П. Ежова, А. А. Бабаев. – Нижний Новгород : Нижегородский госуниверситет, 2010. – 80 с.

5. Медико-демографічна ситуація та організація медичної допомоги населенню у 2010 році: підсумки

діяльності системи охорони здоров'я та реалізація Програми економічних реформ на 2010–2014 роки “Заможне суспільство, конкурентоспроможна економіка, ефективна держава”. – К. : МОЗ України, 2011. – 104 с.

6. Меркулов Г. А. Курс патологистологической техники / Г. А. Меркулов. – М. : Медицина, 1969. – 424 с.

7. Токсикологические последствия окислительной модификации белков при различных патологических состояниях (обзор литературы) / Ю. И. Губский, И. Ф. Беленичев, Е. Л. Левицкий [и др.] // Суч. пробл. токсикології. – 2005. – № 3. – С. 20–26.

**Р. Ф. Єрьоменко. Л. М. Малоштан**  
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ, ХАРЬКОВ

## ГИСТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЭКСТРАКТА С ТРАВЫ ЛЮЦЕРНЫ ПОСЕВНОЙ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ БЕЛКОВОГО ОБМЕНА ПРИ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ

### Резюме

По результатам проведенных гистоморфологических исследований установлено, что экстракт с травы люцерны посевной в дозе 25 мг/кг, будучи донором белка и аминокислот, лучший, чем препарат сравнения “Силибор” в дозе 50 мг/кг, который является стимулятором синтеза белка, способным восстанавливать состояние гепатоцитов в условиях субхронического этанол-тетрахлорметанового гепатита за счет обновления эндогенного пула белка, нормализации белкового обмена гепатоцитов и органа в целом.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** экстракт с травы люцерны посевной, белковый обмен, субхронический гепатит, коррекция белкового обмена.

**R. F. Yeriomenko, L. M. Maloshtan**  
NATIONAL UNIVERSITY OF PHARMACY, KHARKIV

## HISTOMORPHOLOGICAL PROOF FOR USE OF EXTRACT MEDICAGO SATIVA SOWING GRASS FOR CORRECTION OF PROTEIN METABOLISM IN LIVER DISEASE

### Summary

According to the histomorphological results of the studies it was found that EGMS in a dose of 25 mg/kg, as a donor for protein and amino acids, is better than the reference drug “Silibor” in a dose of 50 mg/kg, which is a stimulator of protein synthesis, capable of reducing the state of hepatocytes under subchronic ethanol carbon tetrachloride hepatitis on account of renovation of the endogenous pool of protein, normalization of protein metabolism of hepatocytes and organ on the whole.

**KEY WORDS:** extract *Medicago sativa* sowing grass, protein metabolism, subchronic hepatitis, correction of protein metabolism.

Отримано 12.12.13

Адреса для листування: Р. Ф. Єрьоменко, Національний фармацевтичний університет, вул. Мельникова, 12, Харків, 61002, Україна.



**СТАТЕВІ ВІДМІННОСТІ МЕТАБОЛІЗМУ АЦЕТИЛХОЛІНУ  
ТА СТРУКТУРНИХ ЗМІН У МІОКАРДІ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ  
ГІПЕРТИРЕОЗІ**

*У самців і самок щурів моделювали L-тироксिनний гіпертиреоз за умов функціонування гонад, після видалення гонад та при застосуванні замісної терапії статевими гормонами. У міокарді визначали вміст ацетилхоліну, активність ферментативного гідролізу ацетилхоліну та ступінь структурного пошкодження міокарда шлуночків. Було встановлено, що розвиток гіпертиреозу супроводжувався накопиченням ацетилхоліну в міокарді передсердь та шлуночків на тлі зменшення активності ферментативного його гідролізу. За збережених гонад порушення в системі синтез-гідроліз парасимпатичного медіатора суттєвішими були в самців, за відсутності гонад та при застосуванні замісної терапії статевими гормонами – в самок. Розвиток гіпертиреозу викликав пошкодження міокарда, ступінь якого за збережених гонад та при використанні замісної терапії статевими гормонами є суттєвим у самок, а за відсутності гонад – у самців.*

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** гіпертиреоз, стать, ацетилхолін, міокард.

**ВСТУП.** Частота захворювань, пов'язаних із патологією щитоподібної залози, у світі та, особливо, в Україні є високою. Цьому сприяють невчасна діагностика порушень тиреоїдної активності на ранніх етапах її розвитку [3, 5] та антропогенні впливи [4, 6]. Відомо, що надмірна концентрація тиреоїдних гормонів викликає порушення діяльності серця, вираження яких тісно пов'язане з тяжкістю ендокринопатії [9]. Серед причин таких розладів – порушення балансу адренергічних та холінергічних впливів [7, 8]. Встановлена на сьогодні чітка статева різниця захворюваності на серцево-судинну патологію прослідковується і за умов гіпертиреозу. Разом із тим, на сьогодні залишаються невідомими механізми, які лежать в її основі, та невивченими залишаються механізми холінергічної регуляції серця при гіпертиреозі залежно від статі, зокрема ті, що стосуються метаболізму парасимпатичного медіатора і залежності його порушень та ступеня вираження гіпертиреоїдної кардіоміопатії.

Метою роботи було дослідити особливості метаболізму ацетилхоліну в міокарді при експериментальному гіпертиреозі залежно від

статі та встановити взаємозв'язок цих порушень і ступеня структурного пошкодження міокарда.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Досліди провели на 144 статевозрілих самцях (♂) та самках (♀) щурів, у яких моделювали гіпертиреоз шляхом щоденного, протягом 15-ти днів, згодовування L-тироксину (500 мг/кг). Тварин досліджували через 15 діб від початку експерименту. В міокарді передсердь (ПС) та шлуночків (ШЛ) визначали вміст ацетилхоліну (АХ) та активність ферментативного його гідролізу, оцінюючи загальну холінергетичну активність (ЗХЕА) цих тканин [1, 2]. Інтенсивність структурного пошкодження міокарда шлуночків оцінювали за результатами мікроскопії мікропрепаратів, забарвлених за Гейденгайном. Усіх щурів поділили на 3 групи: 1-ша – тварини зі збереженими гонадами (ЗГ); 2-га – гонадектомовані (ГЕ) тварини, яким за 4 тижні до основного експерименту здійснили двобічну гонадектомію; 3-тя – ГЕ тварини, яким до початку основного експерименту провели замісну терапію статевими гормонами (ЗТСГ). Усі втручання та евтаназію тварин проводили з

дотриманням принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), ухвалених на Першому національному конгресі з біоетики (Київ, 2001). Статистичну обробку результатів виконано у відділі системних статистичних досліджень університету в програмному пакеті Statsoft STATISTIKA.

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Експериментальне відтворення гіпертиреозу викликало подібні за характером зміни вмісту АХ у міокарді щурів обох статей. У передсердях самців вміст АХ зріс на 60 %, в самок – на 57 % (табл. 1). У міокарді шлуночків самців приріст показника склав 12,4 раза, а в самок – лише 2 рази. Важливо, що така динаміка відбувалася

на тлі зменшення ЗХЕА. У міокарді передсердь самців це становило 3,2 раза, в самок – 2,7 раза, а в шлуночках – 3,4 та 3,2 раза відповідно (табл. 2). Останнє свідчило про порушення балансу між утворенням та розщепленням медіатора за умов гіпертиреозу. Як свідчать зазначені дані, інтенсивність таких змін була суттєвою як у передсердях, так і в шлуночках та більшою мірою в самців щурів.

Ураховуючи той факт, що в міокарді передсердь домінує медіаторна фракція АХ, а в шлуночках – метаболічна, було проаналізовано також динаміку показника, який відображав співвідношення вмісту АХ в обох відділах серця (АХпс/АХшл). У самців це співвідношення, яке в контролі становило 3,28, через 15 днів гіпертиреозу зменшилося до рівня 0,43, у самок з 1,49 зменшилося до 1,19. Асинегічність описа-

Таблиця 1 – Вміст ацетилхоліну (мкмоль/кг) у міокарді при розвитку гіпертиреозу ( $M \pm m$ , n=6)

Тварини зі збереженими гонадами				
Стать	передсердя		шлуночки	
	контроль	гіпертиреоз	контроль	гіпертиреоз
♂	140,6±1,0	225,5±2,1*	42,9±1,2	532,2±2,7 *
♀	90,7±1,4#	142,8±3,5*#	61,0±1,2#	120,4±1,1**
Гонадектомовані тварини				
Стать	передсердя		шлуночки	
	контроль	гіпертиреоз	контроль	гіпертиреоз
♂	120,2±1,4^	188,8±2,5*^	36,3±1,1^	203,2±2,5*^
♀	113,0±1,4#^	40,4±4,8*#^	49,6±1,1#^	60,4±0,6*#^
Тварини, які отримували замісну гормонотерапію				
Стать	передсердя		шлуночки	
	контроль	гіпертиреоз	контроль	гіпертиреоз
♂	135,1±1,4^	251,9±1,2*^	48,3±1,1^	75,1±2,2*^
♀	98,4±1,4#^	54,1±4,9*#^	61,8±1,3#	96,9±0,8*#^

Примітки. Тут і в таблиці 2:

1. \* – достовірна відмінність відносно контролю.
2. # – достовірна відмінність між тваринами різної статі.
3. ^ – достовірна відмінність відносно тварин зі збереженими гонадами.

Таблиця 2 – Загальна холінеразна активність (ммоль/(кг·год) міокарда при розвитку гіпертиреозу ( $M \pm m$ , n=6)

Тварини зі збереженими гонадами				
Стать	передсердя		шлуночки	
	контроль	гіпертиреоз	контроль	гіпертиреоз
♂	361,0±3,4	112,7±1,6*	159,0±4,6	46,6±1,0*
♀	357,6±4,6	132,1±2,6*#	138,1±2,5#	42,7±1,1*#
Гонадектомовані тварини				
Стать	передсердя		шлуночки	
	контроль	гіпертиреоз	контроль	гіпертиреоз
♂	281,3±1,4^	133,9±2,4*^	181,1±0,4^	35,0±1,5*^
♀	276,8±2,3^	211,7±2,4*#^	168,4±0,8#^	151,9±1,2*#^
Тварини, які отримували замісну гормонотерапію				
Стать	передсердя		шлуночки	
	контроль	гіпертиреоз	контроль	гіпертиреоз
♂	258,1±1,9#^	86,8±3,0*^	124,9±1,5^	83,3±0,3*^
♀	230,3±1,9^	149,2±5,8*#^	199,7±0,6#^	225,4±1,6*#^

ної вище динаміки вмісту АХ у передсердях такої за показником АХпс/АХшл свідчила про те, що встановлені зміни відбувалися, головним чином, за рахунок метаболічної фракції АХ у тварин обох статей, що узгоджувалося зі зменшенням ЗХЕА.

У ГЕ особин закономірність динаміки досліджуваних показників за умов гіпертиреозу зберігалася лише в самців. Збільшення вмісту АХ у міокарді передсердь тварин цієї статі склало 57 %, в міокарді шлуночків – 5,6 раза (табл. 1). Зміни, як видно, були значно меншими за амплітудою коливань. У міокарді передсердь самок при розвитку гіпертиреозу за відсутності гонад динаміка вмісту АХ була протилежною за спрямуванням до такої у тварин зі збереженими гонадами. Зменшення показника становило 2,3 раза. У міокарді шлуночків при цьому характер змін був аналогічний такому у тварин зі збереженими гонадами. Щоправда, зростання було значно меншим і склало лише 22 %. Звідси видно, що видалення гонад у самців вплинуло тільки на ступінь змін за збереження характеру динаміки вмісту АХ, а в самок змінило цей характер у передсердях. Зокрема, це стосувалося передсердного вмісту АХ. Важливо зазначити, що у самців зберігався і характер динаміки ЗХЕА. Про це свідчило зменшення даного показника в передсердях у 2,1 раза, в шлуночках – у 5,2 раза. У самок ЗХЕА досліджуваних тканин знижувалася, зокрема в передсердях – на 31 %, у шлуночках – на 11 %.

За змодельованих умов показник АХпс/АХшл у ГЕ самців, який в контролі становив 3,31, зменшився до 0,93, а в самок з 2,28 – до 0,67. Останнє показало, що в ГЕ самців розвиток гіпертиреозу супроводжувався змінами вмісту АХ, головним чином, за рахунок метаболічної фракції, а в самок – медіаторної, що свідчило про принципову відмінність між тваринами стосовно досліджуваного процесу та суттєвий дисбаланс у системі синтез–розщеплення.

Про суттєвіші зміни метаболізму АХ у передсердях ГЕ самок свідчив і той факт, що за відсутності гонад вміст АХ, роль якого при гіпертиреозі пов'язана зі стримуванням надмірної симпатичної активності, був у 3,5 раза меншим, ніж за збережених гонад. У самців такий дефіцит становив лише 19 %. При цьому ЗХЕА міокарда передсердь самок була на 60 % більшою, ніж за збережених гонад, а в самців – на 19 %, що також підтверджувало відмінність між тваринами за умов підвищеної тиреоїдної активності.

Застосування ЗТСГ мало різний коригувальний вплив на досліджувані процеси. У самців, аналогічно групі тварин зі збереженими гонадами, вміст АХ зростав, зокрема в передсердях – на 86 %, у шлуночках – на 56 %. Останнє було значно меншим за порівнювану динаміку. В самок зміни вмісту АХ, зумовлені розвитком гіпертиреозу, нагадували такі в ГЕ тварин. У передсердях вміст АХ зменшився на 82 %, а в шлуночках збільшився на 58 %. При застосуванні ЗТСГ у тварин обох статей досліджувані показники не відновилися, що свідчило про порушення реалізації природних ефектів статевих гормонів за відсутності гонад. Більш суттєвими встановлені порушення залишалися в самок.

ЗХЕА при застосуванні ЗТСГ у самців зменшувалася: в передсердях – у 3 рази, в шлуночках – в 1,5 раза. За цих умов обидва показники відрізнялися від значень тварин зі збереженими гонадами. У самок ЗХЕА в передсердях знижувалася на 54 %, у шлуночках зростала на 13 %. У передсерді самок пригнічення ЗХЕА було дещо меншим, ніж за збережених гонад, а в шлуночках даний показник збільшувався на відміну від порівнюваної групи тварин, що загалом свідчило про збереження суттєвіших змін у даній системі.

Показник АХпс/АХшл у самців, які отримували ЗТСГ, з 2,80 в контролі зріс при гіпертиреозі до 3,35, а в самок з 2,35 зменшився до 0,55. Такі зміни показали, що, незважаючи на застосування терапії, не вдалося відновити встановленої для тварин зі збереженими гонадами закономірності. Динаміка цього показника як у самців, так і в самок показала, що зміни вмісту АХ відбувалися, головним чином, за рахунок медіаторної фракції АХ.

Дослідження структури міокарда шлуночків підтвердило розвиток гіпертиреоїдної кардіоміопатії, про що свідчила наявність у мікропрепаратах даного відділу серця, забарвлених за Гейденгайном, вогнищ некрозу, кількість яких суттєво збільшувалася до 15 дня спостереження (табл. 3). За збережених гонад даний показник в самців зріс у 3,9 раза, в самок – у 12 разів, при відсутності гонад – в 9,2 та 5,0 рази, за умов застосування ЗТСГ – у 2,9 та 6,4 раза відповідно. Варто зазначити, що попри різний приріст даного показника у тварин різних експериментальних груп ступінь пошкодження міокарда в ГЕ самців при розвитку гіпертиреозу збільшувався, а в самок за усіх модельних умов залишався аналогічним. Саме в ГЕ особин чоловічої статі вміст АХ у міокарді шлуночків при розвитку гіпертиреозу був най-

Таблиця 3 – **Об'ємний відсоток некротизованих кардіоміоцитів у міокарді шлуночків щурів при гіпертиреозі (M±m, n=6)**

Стать	Контроль	Гіпертиреоз
Тварини зі збереженими гонадами		
♂	0,56±0,02	2,18±0,59*
♀	0,61±0,01	7,34±1,03*#
Гонадектомовані тварини		
♂	1,49±0,06^	13,64±1,06*^
♀	1,68±0,12^	8,40±1,23*#
Тварини, які отримували замісну терапію статевими гормонами		
♂	0,67±0,08	1,95±0,25*
♀	0,98±0,04#^	6,28±1,34*#

Примітки:

- \* – достовірна (p<0,05) відмінність відносно контролю.
- # – між самцями і самками.
- ^ – відносно тварин зі збереженими гонадами.

нижчим, що, ймовірно, спровокувало дефіцит киснезберігального та стреслімітувального ефектів парасимпатичного медіатора.

**ВИСНОВКИ.** 1. Розвиток гіпертиреозу супроводжується накопиченням ацетилхоліну в міокарді передсердь та шлуночків на тлі зменшення активності ферментативного його гідролізу. За збережених гонад суттєвішими пору-

шення в системі синтез–гідроліз парасимпатичного медіатора є в самців, за відсутності гонад та при застосуванні замісної терапії статевими гормонами – в самок.

2. Розвиток гіпертиреозу викликає пошкодження міокарда, ступінь якого за збережених гонад та при застосуванні замісної терапії статевими гормонами суттєвіший у самок, а за відсутності гонад – у самців.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Біологічний метод визначення вмісту ацетилхоліну в міокарді щурів / В. В. Файфура, Л. М. Сас, Н. Я. Потіха [та ін.] // Мед. хімія. – 2004. – **6**, № 4. – С. 118–121.
2. Визначення активності холінестерази в міокарді щурів / М. А. Хара, Л. М. Сас, Н. Я. Потіха [та ін.] // Здоб. клін. і експер. мед. – 2006. – № 2. – С. 110–112.
3. Калинин А. П. Современные аспекты тиреотоксикоза / А. П. Калинин, В. С. Лукьянчиков, Н. К. Вьет // Пробл. эндокринолог. – 2000. – **46**, № 4. – С. 23–26.
4. Лушников Е. Ф. Десятилетие после Чернобыля: последствия аварии и актуальные проблемы радиационной патологии / Е. Ф. Лушников // Арх. патол. – 1997. – **59**, № 4. – С. 42–46.
5. Олійник В. А. Сучасні проблеми тиреоїдології в Україні / В. А. Олійник // Ендокринологія. – 2001. – **6**, дод. – С. 216.
6. Очередыко О. М. Епідеміологічне дослідження моделей поширення хвороб ендокринної системи серед жителів села за різних екологічних умов / О. М. Очередыко, О. Г. Процек // Лік. справа. – 2000. – № 7–8. – С. 15–18.
7. Depressed respiratory sinus arrhythmia: additional evidence for impairment of vagal activity in human hyperthyroidism / B. C. Maciel, J. Gallo Junior, J. A. Marin-Neto, L. M. Zanini-Maciel // Braz. J. Med. Biol. Res. – 1990. – **23**, № 2. – P. 195–197.
8. Gajek J. Studies on the relationship between beta-adrenergic receptor density on cell wall lymphocytes, total serum-catecholamine level and heart rate in patients with hyperthyroidism / J. Gajek, I. Zieba, D. Zysko // Pol. Merkurusz. Lek. – 2000. – **9**, № 50. – P. 541–543.
9. Yu Y.H. Tachycardia-induced cardiomyopathy secondary to thyrotoxicosis: a young man with previously unrecognized Graves' disease / Y. H. Yu, J. P. Bilezikian // Thyroid. – 2000. – **10**, № 10. – P. 923–927.

## ПОЛОВЫЕ РАЗЛИЧИЯ МЕТАБОЛИЗМА АЦЕТИЛХОЛИНА И СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В МИОКАРДЕ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГИПЕРТИРЕОЗЕ

### Резюме

У самцов и самок крыс моделировали L-тироксировый гипертиреоз в условиях функционирования гонад, после удаления гонад и при применении заместительной терапии половыми гормонами. В миокарде определяли содержание ацетилхолина, активность ферментативного гидролиза ацетилхолина и степень структурного повреждения миокарда желудочков. Было установлено, что развитие гипертиреоза сопровождалось накоплением ацетилхолина в миокарде предсердий и желудочков на фоне уменьшения активности ферментативного его гидролиза. С сохранившимися гонадами нарушения в системе синтез-гидролиз парасимпатического медиатора существеннее были у самцов, с отсутствующими гонадами и при применении заместительной терапии половыми гормонами – у самок. Развитие гипертиреоза вызывало повреждение миокарда, степень которого с сохраненными гонадами и при использовании заместительной терапии половыми гормонами существеннее у самок, а при отсутствии гонад – у самцов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипертиреоз, пол, ацетилхолин, миокард.

M. R. Khara<sup>1</sup>, V. A. Havryso<sup>2</sup>  
V. HNATYUK TERNOPII NATIONAL PEDAGOGICAL UNIVERSITY<sup>1</sup>  
I. YA. HORBACHEVSKY TERNOPII STATE MEDICAL UNIVERSITY<sup>2</sup>

## GENDER DISTINCTIONS OF ACETYLCHOLINE METABOLISM AND STRUCTURAL MUTATIONS IN MYOCARDIUM AT EXPERIMENTAL HYPERTHYROIDISM

### Summary

L-thyroxin type of hyperthyroidism was modeled in male and female rats in conditions of gonads functioning, after gonadectomy and application of hormone replacement therapy. The content of acetylcholine, the activity of acetylcholine enzymic hydrolysis and degree of myocardium ventricles' structural lesion was measured. The following results were detected. The development of hyperthyroidism was accompanied by acetylcholine accumulation in the myocardium of atriums and ventricles and by reduction of acetylcholine enzymic hydrolysis activity. In case of saved gonads more substantial violations in the system of synthesis-hydrolysis of parasympathetic mediator were detected in male rats than in female ones. In case of honadectomy more substantial violations in the system of synthesis-hydrolysis of parasympathetic mediator were detected in female rats. At hormone raplacement therapy more substantial violations in the system of synthesis-hydrolysis of parasympathetic mediator were detected in female rats than in male rats. The development of hyperthyroidism caused the damage of myocardium. The extent of myocardium lesion was more substantial in female rats than in male rats in case of saved gonads and application of hormone raplacement therapy, in case of gonadectomy – in male rats.

KEY WORDS: hyperthyroidism, gender, acetylcholine, myocardium.

Отримано 05.12.13

Адреса для листування: В. А. Гаврысьо, Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, м. Воли, 1, Тернопіль, 46001, Україна.

**ПРОТИЗАПАЛЬНА Й АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ ПЕСАРІЇВ  
“ФІТОВАГІН” ТА ЇХ СКЛАДОВИХ ЧАСТИН**

*Досліджено протизапальну й антимікробну активність песаріїв “Фітовагін” та їх складових частин у щурів. Протизапальну активність вивчали на моделі карагенінового набряку, антимікробну – методом дифузії в агар. Встановлено, що фітовагін проявляє виражену протизапальну активність і перевершує референтний препарат “Супозиторії з обліпиховою олією”. Мабуть, виражена протизапальна активність зумовлена наявністю ефірних олій ромашки і чайного дерева. Антимікробний ефект було виявлено щодо штамів *Staphilococcus aureus*, *Esherichia coli*, *Basillus subtilis*, *Candida albicans*.*

КЛЮЧОВІ СЛОВА: песарії “Фітовагін”, протизапальна активність, антимікробна дія.

ВСТУП. Проблема інфекційних захворювань жіночої статеві сфери і досі залишається однією з найважливіших в акушерстві та гінекології. Проте поряд з інфекціями, що передаються статевим шляхом, у структурі урогенітальних захворювань простежується стійка тенденція до збільшення частки інфекційно-запальних процесів, зумовлених умовно-патогенними мікроорганізмами, – неспецифічних інфекційних захворювань піхви (НІЗП), з яких основну частину складає бактеріальний вагіноз [1, 3].

Бактеріальний вагіноз (БВ) – це дисбіоз піхви за анаеробним типом. Сьогодні частота виявлення БВ серед жінок, які ведуть активне статеве життя, зросла майже вдвічі – до 60–70 %, причому в 50 % з них захворювання характеризується відсутністю клінічно виражених ознак [2, 4].

У зв'язку з цим, все більше уваги приділяють пошуку нових методів та засобів етіотропної терапії для лікування БВ [2, 4].

З огляду на вищевикладене, метою даної роботи було провести дослідження з вивчення протизапальної та антимікробної активності песаріїв “Фітовагін”.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Об'єктом досліджень стали нові песарії “Фітовагін”, оптимальну технологію одержання яких розробили працівники кафедри Технології Ліків НФаУ під керівництвом професора Т. Г. Ярних, з таким

© А. В. Малоштан, А. Л. Загайко, Л. М. Малоштан, 2014.

вмістом компонентів: ефірні олії ромашки, чайного дерева, полину гіркою та алое екстракт водний. Як основу обрали Вітепсол W 15.

Протизапальні властивості експериментальних зразків вивчали на моделі карагенінового набряку [6, 8]. Як песарії порівняння було використано супозиторії з обліпиховою олією.

Набряки викликали у статевозрілих щурів-самиць масою 200–205 г в одній фазі естрального циклу шляхом введення у піхву 1 % розчину карагеніну. Дослідження проводили за допомогою розробленої методики, що дозволяє одержувати статистично доказову оцінку протизапальної активності вагінальних ЛЗ [5, 6, 10].

Досліджувані песарії, їх складові частини та препарати порівняння, дози яких розраховували за допомогою коефіцієнта видової стійкості Ю. Р. Риболовлева, вводили піддослідним тваринам за годину до введення флогогенів.

Протизапальну активність визначали за різницею між початковою локальною температурою у піхві й локальною температурою, зафіксованою через заданий проміжок часу [6].

Згідно з вимогами методичних рекомендацій, проводили мікробіологічний скринінг дифузіїю в агар (Мюллера–Хінтона) методом “колодязів” [5, 7]. Цей метод оснований на властивості активної речовини дифундувати з випробуваного зразка в щільне живильне середовище, засіяне певною тест-культурою, і пригнічувати ріст цієї культури. У результаті навко-

ло зразка з'являється зона затримки росту тест-мікроба, що свідчить про наявність у зразку активної речовини.

Активність антибактеріальних препаратів визначали на двох шарах щільного поживного середовища, розлитого в чашки Петрі. У нижньому шарі використовували "голодні" незасіяні середовища (агар-агар, вода, солі). Нижній шар являв собою підкладку висотою 10 мм, на яку строго горизонтально встановлювали 3–6 тонкостінних циліндри з нержавіючої сталі діаметром 8 мм і висотою 10 мм. Навколо циліндрів заливали верхній шар, що складався з живильного агаризованого середовища, розплавленого та охолодженого до 40 °С, в який вносили відповідний стандарт добової культури тест-мікроба. Попередньо верхній шар добре перемішували до утворення однорідної маси. Після застигання циліндри витягували стерильним пінцетом і в лунки, що утворилися, поміщали випробовувану речовину з урахуванням об'єму циліндра (0,3 мл) [5, 7].

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Аналіз отриманих даних (табл. 1) свідчить про те, що всі досліджувані складові частини песаріїв "Фітовагін", крім основи, затримували запальну реакцію протягом усього експерименту, проявляючи високі показники протизапальної активності порівняно з контролем. Найбільшу протизапальну активність складових частин спостерігали на 2 і 3 години експерименту. Виразу протизапальну активність проявляли ефірні олії чайного дерева і ромашки, алое

екстракт та ефірна олія полину гіркокого мали помірну протизапальну дію. Проте найвищу активність проявляли песарії "Фітовагін", що містять у своєму складі весь комплекс ефірних олій.

Препарат порівняння "Супозиторії з обліпиховою олією" значно поступався за антиексудативним ефектом песаріям "Фітовагін".

Результати експерименту щодо визначення протизапальної активності наведено в таблиці 1.

Таким чином, можна зробити висновок, що песарії "Фітовагін" проявили виражену протизапальну активність на моделі гострого ексудативного запалення.

Зважаючи на те, що бактеріологічна інвазія є основним пусковим механізмом запального процесу при НІЗП, на другому етапі стало доцільним провести мікробіологічні дослідження.

Антибактеріальну активність досліджували відносно таких музейних штамів: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Proteus vulgaris* ATCC 4636, *Candida albicans* ATCC 885/653. Мікробіологічне навантаження становило 10<sup>7</sup> КУО/мл, його встановлювали за оптичним стандартом мутності McFarland за допомогою приладу Densla-Metr.

Результати експерименту щодо визначення антибактеріальної активності наведено в таблиці 2.

За результатами вивчення антибактеріальної активності песаріїв "Фітовагін" та його складових частин, встановлено виражену антибак-

Таблиця 1 – Протизапальна активність песаріїв "Фітовагін" та їх складових частин на моделі карагенінового набряку (n=10)

Досліджуваний засіб	Час вимірювання, год				
	0,5	1	1,5	2	3
	Протизапальна активність, %				
Контрольна патологія	5,79	10,47	10,94	12,00	11,30
Основа (плацебо)	9,15	11,00	12,05	15,35	19,03
Ефірна олія чайного дерева	28,82	35,00	45,05	50,94	55,79
Ефірна олія ромашки	20,27	32,06	38,54	42,15	45,92
Ефірна олія полину гіркокого	25,00	29,41	33,83	38,21	35,05
Алое екстракт	19,36	22,47	25,76	30,27	30,38
Песарії "Фітовагін"	35,79	39,00	49,41	55,38	62,03
Супозиторії з обліпиховою олією	25,00	29,41	26,83	35,21	32,05

Таблиця 2 – Антибактеріальні властивості досліджуваних зразків відносно музейних штамів

Препарат	Діаметр зон затримки росту, мм число повторів досліджу (n=3)					
	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 26923	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 4636	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	<i>Candida albicans</i> ATCC 885/653
1	15, 16, 15	14, 15, 15	зростання	зростання	17,16,17	14,15,15
2	16, 17, 18	14, 14, 15	зростання	зростання	18,18,17	14,15,16
3	15, 16, 17	15, 15, 15	зростання	зростання	18,18,17	15,15,15
4	15, 14, 15	15, 16, 16	зростання	зростання	18,17,18	14,14,15

теріальну активність відносно штамів *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Basillus subtilis* та протигрибкову активність щодо *Candida albicans*.

Ефірна олія ромашки містить сесквітерпеновий лактон матрицин, який перетворюється на хамазулен. Хамазулен з ефірної олії ромашки проявляє сильну активність проти *Staphylococcus aureus* і *Candida albicans* [9].

Ефірна олія чайного дерева містить моноциклічний терпеноїд, зокрема 1,8-цинеол, який має антибіотичну, антистафілокову й антифунгальну дію відносно таких мікроорганізмів, як: грамозитивні бактерії *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus eridermidis*, *Staphylococcus pneumoniae*, *Staphylococcus faecalis*, *Staphylococcus pyrogenes*, *Staphylococcus agalactiae*, *Propionibacterium acnes*, *Beta haemolytic streptococcus*; грамнегативні бактерії *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter spp.*, *Shigella sonnei*, *Proteus mirabilis*, *Legionella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*; гриби *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, *Candida albicans*, *Microsporium canis*, *Microsporium gypseum*, *Thermoactionomycetes vulgaris* [9].

Ефірна олія полину гіркого складається з терпеноїдів: туйону, пінену, кадинену, бізаболону, хамазуленогену, селіну й ін., фітонцидів, алкалоїдів, капіліну, вітамінів тощо. Ненасичений вуглеводень капілін проявляє фунгіцидні властивості відносно токсоплазми, хламідій, трихомонади, гонококів, дріжджових грибків, вірусів, мікоплазми, уреоплазми, гарднерели та ін. [9].

Саме комплекс цих БАР надає виражені антимікробну та протигрибкову дію песаріям "Фітовагін".

**ВИСНОВКИ.** 1. Песарії "Фітовагін" проявили виражену протизапальну активність на моделі гострого ексудативного запалення, викликаного карагеніном, і значно перевершували препарат "Супозиторії з обліпиховою олією".

2. Встановлено виражену антибактеріальну та протигрибкову активність песаріїв "Фітовагін" відносно штамів *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Basillus subtilis*, *Candida albicans*.

3. Песарії "Фітовагін" є перспективним засобом для лікування запальних та інфекційних захворювань жіночих статевих органів.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Адашкевич В. П. Инфекции, передаваемые половым путем / В. П. Адашкевич. – М., 1999. – С. 6–7.

2. Анкирская А. С. Бактериальный вагиноз и состояние микроэкологии влагалища / А. С. Анкирская // Журн. акушерства и женских болезней. Спец. вып. – 1998. – С. 77–78.

3. Анкирская А. С. Вагинальные инфекции, вызванные условно-патогенными микроорганизмами (бактерии, грибы, микоплазмы): критерии диагностики / А. С. Анкирская // Сборник материалов рабочих совещаний дерматовенерологов и акушеров-гинекологов. – М., 1999–2000. – С. 6–24.

4. Байрамова Г. Р. Бактериальный вагиноз / Г. Р. Байрамова // Гинекология. – 2001. – 3, № 2. – С. 52–55.

5. Бактеріологічний контроль поживних середовищ : інформаційний лист МОЗ України № 05.4.1/1670. – К., 2001.

6. Вивчення протизапальних властивостей вагінальних супозиторіїв "Клімадекс" / К. О. Степанова,

Л. М. Малоштан, Ю. В. Левачкова, Т. Г. Ярних // Всеукр. мед. журн. молодих вчених. – 2010. – Вип. 12. – С. 166–167.

7. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів : метод. реком. – К., 2004. – 38 с.

8. Доклинические исследования лекарственных средств : метод. реком. / под ред. А. В. Стефанова. – К. : Авицена, 2002. – 567 с.

9. Левачкова Ю. В. Актуальность эфирных масел для лечения воспалительных заболеваний в гинекологии / Ю. В. Левачкова // Фармакогнозія XXI сторіччя. Досягнення та перспективи : ювілейна наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 26 бер. 2009 р. – Х., 2009. – С. 136.

10. Олійник О. Е. Вивчення антиексудативної активності нових комбінованих супозиторіїв "Клімадекс" / О. Е. Олійник, К. О. Степанова, Ю. В. Левачкова // Актуальні питання створення нових лікарських засобів : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених, 21–22 квіт. 2010 р. – Х. : Вид-во НФаУ, 2010. – С. 274.



## ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ И АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ПЕССАРИЕВ “ФИТОВАГИН” И ИХ СОСТАВНЫХ ЧАСТЕЙ

### Резюме

Исследовано противовоспалительную и антимикробную активность пессариев “Фитовагин” и их составных частей у крыс. Противовоспалительную активность изучали на модели карагенинового отека, антимикробную – методом диффузии в агар. Установлено, что фитовагин проявляет выраженную противовоспалительную активность и превосходит референтный препарат “Суппозитории с облепиховым маслом”. По всей видимости, выраженная противовоспалительная активность обусловлена наличием эфирных масел ромашки и чайного дерева. Антимикробный эффект был обнаружен в отношении штаммов *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Basillus subtilis*, *Candida albicans*.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: пессарии “Фитовагин”, противовоспалительная активность, антимикробное действие.

A. V. Maloshtan, A. L. Zahaiko, L. M. Maloshtan  
NATIONAL UNIVERSITY OF PHARMACY, KHARKIV

## ANTI-INFLAMMATORY AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF PESSARIES “PHYTOVAGIN” AND THEIR COMPONENTS

### Summary

Investigated the anti-inflammatory and antimicrobial activity of pessaries “Phytovagin” and their components in rats. Anti-inflammatory activity was carried out on the model of carrageenin swelling, antimicrobial activity - the agar diffusion method. Found that “Phytovagin” shows expressed anti-inflammatory activity and superior reference product “Suppositories with sea buckthorn oil”. Apparently expressed anti-inflammatory activity caused by the presence of essential oils of chamomile and tea tree. The antimicrobial effect has been detected against strains of *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Basillus subtilis*, *Candida albicans*.

KEY WORDS: pessaries “Phytovagin”, anti-inflammatory activity, antimicrobial activity.

Отримано 12.12.13

Адреса для листування: А. В. Малоштан, вул. Кільцева, 52, Харків, 61085, Україна, e-mail: anastasiya.maloshtan@mail.ru.

## КОМПОНЕНТНИЙ СКЛАД ЕФІРНОЇ ОЛІЇ ВЕРБОЗІЛЛЯ ЛУЧНОГО (*LYSIMACHIA NUMMULARIA* L.)

Методом газової хромато-мас-спектрометрії вивчено компонентний склад ефірної олії у траві вербозілля лучного. У дослідженій сировині встановлено наявність 42 речовин та визначено їх кількісний вміст. Зафіксовано найвищий вміст пальмітинової, міристинової, лауринової, пальмітоолеїнової, лінолевої, ліноленої, пентадеканової, олеїнової кислот, ізопропіллаурату, борнеолу, бензофенону,  $\alpha$ -терпінеолу, гексадекану, метилевгенолу, ліналоолу.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: вербозілля лучне, ефірна олія, вимоги ЄФ та ДФУ, пальмітинова, міристинова, лауринова, пальмітоолеїнова, лінолева, ліноленова, пентадеканова, олеїнова кислоти, ізопропіллаурат, борнеол, бензофенон,  $\alpha$ -терпінеол, гексадекан, метилевгенол, ліналоол, ГРХ.

ВСТУП. Фітопрепарати високоефективні та безпечні в застосуванні за рахунок наявності природних біологічно активних речовин. Тому одним із напрямків сучасної фармації є створення нових лікарських засобів на основі рослин, які широко використовують у народній медицині. До таких рослин належить вербозілля лучне (*Lysimachia nummularia* L.), яке здавна застосовували у вигляді настоянки при сильних менструаціях, проносі, судомах, як в'яжучий та ранозагоювальний, протизапальний, заспокійливий засіб [1].

Одним із напрямків дослідження компонентного складу в. лучного є вивчення вмісту ефірних олій, які широко застосовують у медичній та фармацевтичній практиці як профілактичний і лікувальний засіб. Вони мають бактерицидну, антисептичну, дезінфікувальну та фунгістатичну дію. Крім того, їх використовують як жовчогінні, діуретичні, протизапальні, відхаркувальні, анагетичні та седативні засоби [3].

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Об'єктом дослідження була трава *Lysimachia nummularia* L., заготовлена в 2013 р. у Тернопільській області.

Для відгонки ефірної олії з трави *Lysimachia nummularia* L. використовували віали "Agilent" на 22 мл (part number 5183-4536) з відкритими кришками та силіконовим ущільнювачем, через який вставлено силіконовий холодильник

© А. Є. Демид, 2014.

( $l=50$  см,  $d=5-7$  мм). Наважку рослинної сировини ( $m=1,00$  г) заливали водою та нагрівали, контролюючи висоту піднімання пари води з ефірною олією (не вище ніж на 3/4 довжини холодильника). Після відгонки холодильник промивали двічі 1-2 мл петролейного етеру та збирали змив у віалу. Висушування проводили 15 мг безводного натрію сульфату, випарювання – азотом (марка о.с.ч.) до об'єму 50 мкл і хроматографували.

Дослідження проводили на газовому хромато-мас-спектрометрі "HP", що складається з хроматографа марки HP6890 GC та мас-спектрометра детектора 5973N. Компоненти розділяли на кварцовій капілярній колонці фірми HP (HP 19091J-433 YP-5) з параметрами  $l=30$  м,  $d_{\text{вн}}=0,25$  мм, заповненій 5 % фенілметилсилоксаном. Об'єм проби складав 0,3 мкл при коефіцієнті розподілу потоку 1:15 і тиску на вході в колонку 40 кПа; газ-носії – гелій. Спектри розглядали шляхом пошуку в мас-спектральній бібліотеці баз даних "Flavor 2.L." та "NIST98 L.". Ідентифікацію сполук проводили шляхом порівняння одержаних мас-спектрів хроматографічного піку з мас-спектрами еталонних сполук з найбільшою ймовірністю, ідентифікованих програмою розпізнавання на масиві спектрів баз даних [2, 6]. Статистичну обробку результатів виконано у відділі системних статистичних досліджень університету в програмному пакеті Statsoft STATISTIKA.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Хроматограми ефірної олії трави в. лучного наведено на рисунку.

Дані щодо якісного та кількісного вмісту компонентів ефірної олії трави в. лучного наведено в таблиці.

В ефірній олії *Lysimachia nummularia* L. виявлено вуглеводи, спирти альдегіди, кетони, феноли, фенолефіри та естери.

Аналіз компонентного складу ефірної олії трави *Lysimachia nummularia* L. дозволив виявити 42 речовини (табл.). З них ідентифіковано 12 органічних кислот, 24 терпенових сполуки. Серед останніх виявлено аліфатичні сполуки: пентадекан, гексадекан,  $\beta$ -каріофілен, похідне фенілпропану – метилевгенол; кетони – камфору, геранілацетон, гексагідрофарнезиллацетон, дигідро-5-пентил-2(3Н)-фуранон,  $\beta$ -іонон, бензофенон; альдегіди – 2,4-гептадієналь, деканаль; естери – борнілацетат, бутоксиетоксиацетат, ізопропіллаурат. Домінуючими компонентами досліджуваних зразків олії були: пальмітинова (28,89 %), міристинова (10,03 %), лауринова (7,93 %), пальмітоолеїнова (3,89 %), лінолева (3,87 %), ліноленова (3,04 %), пентадеканова (2,66 %), олеїнова (1,98 %) кислоти, ізопропіллаурат (7,12 %), борнеол (5,18 %), бензофенон (2,40 %),  $\alpha$ -терпінеол (2,14 %), гек-

садекан (2,00 %), метилевгенол (1,66 %), ліналоол (1,27 %).

Вміст ефірної олії у траві в. лучного виявився досить високим. Тому перспективними є використання рослинної сировини *Lysimachia nummularia* L. як ефіроносною рослини та створення лікарського засобу на її основі.

Зокрема, високий вміст пальмітинової кислоти сприяє активізації синтезу власного колагену, еластину, еластану, глікозаміногліканів і галурунової кислоти.

Є великий досвід використання препаратів, що містять борнеол, у західній медицині [9]. Так, борнеол – компонент ОТС-препаратів “Rowachol” і “Rowatinex” (його вміст складає 5 та 10 % відповідно, що на одну терапевтичну дозу становить до 20 мг 3 рази на день).

Борнеол також виділено та вивчено у складі компонентів ефірної олії таких відомих і широко застосовуваних у медицині рослин, як шавлія лікарська (*Salvia officinalis*) [8], деревій звичайний (*Achillea millefolium*) [7], валеріана лікарська (*Valeriana officinalis*) [4], хризантема індійська (*Chrysanthemum indicum*) [5], розмарин лікарський (*Rosmarinus officinalis*) [10] та багато інших.

Згідно з Фармакопеею КНР, борнеол використовують при втраті свідомості, викликаній

Abundance

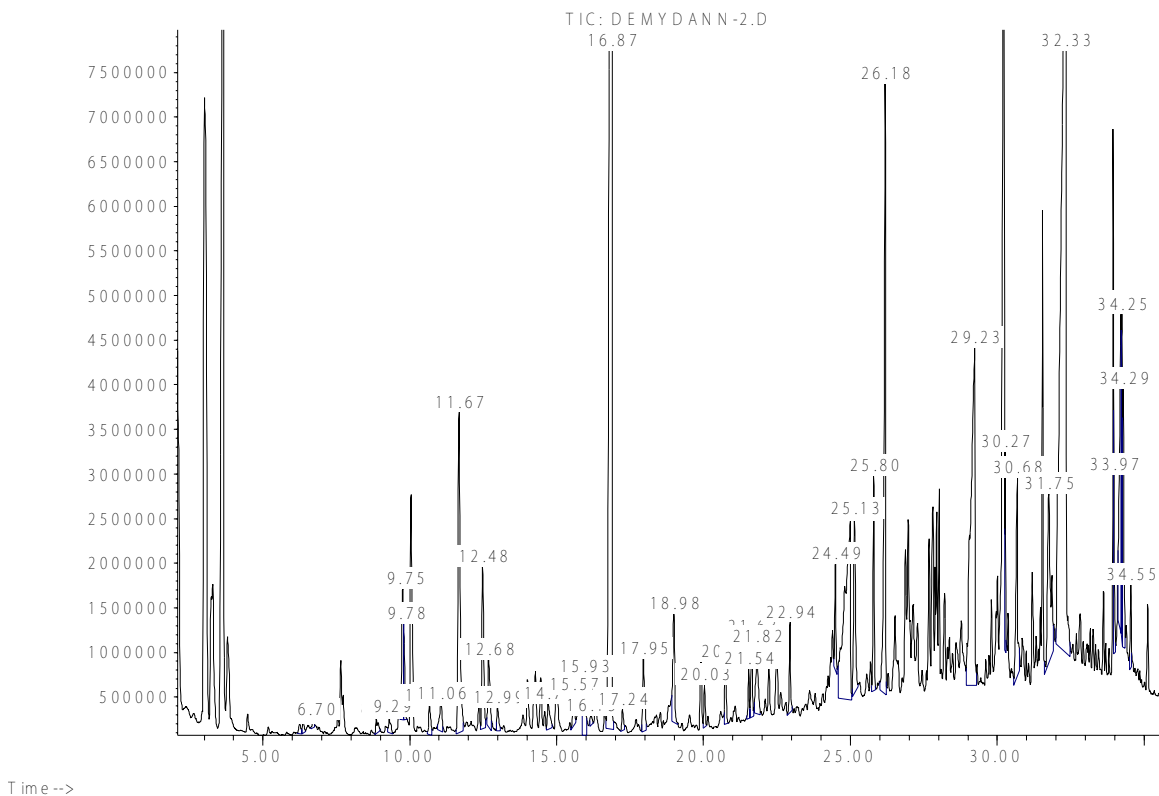


Рис. Хроматограма ефірної олії трави *Lysimachia nummularia* L.

Таблиця – Якісний та кількісний вміст компонентів ефірної олії трави *Lysimachia nummularia* L.\*\*

№ піку	Індекс утримування, хв	Компоненти ефірної олії*	Кількісний вміст, %
1	6,24	1-октен-3-ол	0,15
2	6,36	2,4-гептадієналь	0,16
3	6,69	капронова кислота	0,11
4	8,85	транс-ліналоолоксид	0,26
5	9,29	цис-ліналоолоксид	0,26
6	9,75	ліналоол	1,27
7	9,78	$\beta$ -фенілетилловий спирт	0,79
8	10,65	камфора	0,44
9	11,06	2-етилкапронова кислота	0,54
10	11,66	борнеол	5,18
11	12,47	$\alpha$ -терпінеол	2,14
12	12,67	міртенол	1,14
13	12,98	деканаль	0,31
14	14,7	гераніол	0,49
15	15,57	борнілацетат	0,43
16	15,92	нонанова кислота	1,12
17	16,15	2-метокси-4-вінілфенол	0,15
19	17,24	дигідро-5-пентил-2(3Н)-фуранон	0,25
20	17,94	бутоксіетоксіетилацетат	1,06
21	18,98	метилевгенол	1,66
22	20,03	$\beta$ -каріофіллен	0,42
23	20,74	геранілацетон	0,66
24	21,53	$\beta$ -іонон-епоксид	0,51
25	21,63	$\beta$ -іонон	0,86
26	21,81	гермакрен D	1,21
27	22,94	пентадекан	0,93
28	24,49	каріофіллоксид	1,08
29	24,99	лауринова кислота	7,93
30	25,13	бензофенон	2,40
31	25,79	гексадекан	2,00
32	26,18	ізопропіллаурат	7,12
33	29,23	міристинова кислота	10,03
34	30,26	гексагідрофарнезилацетон	1,14
35	30,68	пентадеканова кислота	2,66
36	31,75	пальмітоолеїнова кислота	3,89
37	32,33	пальмітинова кислота	28,89
38	33,96	фітол	0,85
39	34,2	лінолева кислота	3,83
40	34,24	ліноленова кислота	3,04
41	34,29	олеїнова кислота	1,98
42	34,54	стеаринова кислота	0,66

Примітки:

- \* – компоненти наведено в порядку збільшення часу утримання.
- \*\* – сировину зібрано у травні (період цвітіння).

високою температурою, бронхітах, простуді, грипі, кон'юнктивіті, виразках у порожнині рота, гнійних виділеннях з вушного каналу. А завдяки знеболювальній та антиспазмолітичній діям препарати, що містять борнеол, застосовують зовнішньо при ревматизмі, розтягненні зв'язок і ударах [9].

Високий вміст  $\alpha$ -терпінеолу в ефірній олії забезпечує антимікробну, а ліналоолу – заспокійливу дію на нервову та серцево-судинну системи.

В. лучне через вміст метилевгенолу (1,66 %) слід відносити до помірно токсичної рослини.

Проте це похідне фенілпропану має заспокійливу (седативну), спазмолітичну, протикашльову дію.

**ВИСНОВКИ.** 1. Методом газової хромато-мас-спектрометрії досліджено якісний та кількісний компонентний склад ефірної олії у траві *Lysimachia nummularia* L.

2. У складі ефірної олії було ідентифіковано 42 речовини.

3. Результати буде використано при подальшому вивченні цього виду сировини.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Лікарські рослини : енциклопедичний довідник / відп. ред. А. М. Гродзинський. – К. : Голов. ред. УРЕ, 1989. – 544 с.
2. Ткачев А. В. Исследование летучих веществ растений / А. В. Ткачев. – Новосибирск : Офсет, 2008. – 969 с.
3. Чекман І. С. Клінічна фітотерапія. Природа лікує / І. С. Чекман. – К. : Рада, 2000. – 552 с.
4. Donath F. Critical evaluation of the effect of valerian extract on sleep structure and sleep quality / F. Donath, S. Quispe, K. Diefenbach // Pharmacopsychiatry. – 2000. – **33**(2). – P. 47–53.
5. Essential oil of *Chrysanthemum indicum* / B. Stoianova-Ivanova, H. Budzikiewicz, B. Koumanova [et al.] // Planta Med. – 1983. – **49**. – P. 236–239.
6. Gas-liquid chromatography-mass-spectrometry in the analysis of essential oils / V. A. Zamurenko, N. A. Klyuev, L. A. Dmitriev [et al.] // J. Chromatogr. – 2004. – **303**, № 5. – P. 109–115.
7. Haggag M. Y. Thin layer and gas chromatographic studies on the essential oil from *Achillea millefolium* / M. Y. Haggag, A. S. Shalaby, G. Verzar-Petri // Planta Med. – 1975. – **27**. – P. 361–366.
8. Ivanic R. Comparative analysis of essential oils from several wild species of *Salvia* / R. Ivanic, K. Savin // Planta Med. – 1976. – **30**. – P. 25–31.
9. Pharmacopoeia of the people's republic of China (English edition 2000). – **1**. – С. 7–8.
10. Santoyo S. Chemical Composition and Antimicrobial Activity of *Rosmarinus officinalis* L. Essential Oil Obtained via Supercritical Fluid Extraction / S. Santoyo, S. Caverio, L. Jaime // Journal of Food Protection. – 2005. – **68**. – P. 790–795.

**А. Е. Демид**

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

## КОМПОНЕНТНЫЙ СОСТАВ ЭФИРНОГО МАСЛА ВЕРБЕЙНИКА МОНЕТЧАТОГО (*LYSIMACHIA NUMMULARIA* L.)

### Резюме

Методом газовой хромато-масс-спектрометрии изучено компонентный состав эфирного масла в траве вербейника монетчатого. В исследованном сырье установлено наличие 42 веществ и определено их количественное содержание. Зафиксировано наивысшее содержание пальмитиновой, миристиновой, лауриновой, пальмитоолеиновой, линолевой, линоленовой, пентадекановой, олеиновой кислот, изопропиллаурата, борнеола, бензофенона,  $\alpha$ -терпинеола, гексадекана, метилэвгенола, линалоола.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вербейник монетчатый, эфирное масло, требования ЕФ и ГФУ, пальмитиновая, миристиновая, лауриновая, пальмитоолеиновая, линолевая, линоленовая, пентадекановая, олеиновая кислоты, изопропиллаурат, борнеол, бензофенон,  $\alpha$ -терпинеол, гексадекан, метилэвгенол, линалоол, ГЖХ.

**A. Ye. Demyd**

I. YA. HORBACHEVSKY TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY

## ESSENTIAL OILS COMPOSITION OF MONEYWORT (*LYSIMACHIA NUMMULARIA* L.)

### Summary

Identification of essential oil component of moneywort was investigated by chromatography-mass spectrometry method. 42 substances and their quantitative content are identified in the tested raw materials. The highest amount of components such as palmitic, myristic, lauric, palmitoleic, linoleic, linolenic, pentadecanoic, oleic acids, izopropillaurat, borneol, benzophenone,  $\alpha$ -terpineol, hexadecane, methyleugenol, linalool were fixed.

KEY WORDS: moneywort, essentials oils, requirements of EuPH and SPhU, palmitic, myristic, lauric, palmitoleic, linoleic, linolenic, pentadecanoic, oleic acids, izopropillaurat, borneol, benzophenone,  $\alpha$ -terpineol, hexadecane, methyleugenol, linalool, GLC.

Отримано 10.01.14

Адреса для листування: А. Е. Демид, Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, м. Воли, 1, Тернопіль, 46001, Україна.

## ОСОБЛИВОСТІ ЕНДОТОКСИКОЗУ В УМОВАХ СКЕЛЕТНОЇ ТРАВМИ, ОПІКУ ТА ЇХ ПОЄДНАННЯ

Після травм різного походження відзначали збільшення рівня ендогенної інтоксикації, що проявлялося зростанням вмісту в крові МСМ різних фракцій. Після опіку вміст у крові МСМ<sub>254-280</sub> стабільно підвищувався з 1-ї до 7-ї діб. Після механічної травми вміст даних речовин збільшувався до 3-ї доби з подальшим зниженням вмісту фракції МСМ<sub>254</sub> і стабільно високим рівнем МСМ<sub>280</sub>. Після комбінованої травми ендотоксикоз був найбільшим у всі терміни спостереження і значно перевищував групи тварин з опіком і механічною травмою на 7-му добу спостереження.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: комбінована механічна і термічна травма, ендотоксикоз.

ВСТУП. Ендотоксикоз відіграє провідну роль у патогенезі тяжкої травми різного походження. Він зумовлений перерозподілом кровообігу в умовах шоку, викидом медіаторів запалення, які, потрапивши в кровотік, формують системну реакцію організму на запалення з порушенням мікроциркуляції, стимуляцією апоптозу, набряком, транслокацією мікрофлори [6].

Боротьба з ендотоксикозом також належить до провідних напрямків інтенсивної терапії тяжкої травми, що особливо характерно для опікових і комбінованих пошкоджень [4]. Незважаючи на значні досягнення в цій галузі, смертність від травм залишається високою, посідаючи перше місце серед причин загибелі організму в осіб працездатного віку [7].

Тому поглиблене вивчення патогенезу комбінованої травми належить до актуальних медичних і соціальних проблем сьогодення.

Метою цієї роботи було з'ясувати особливості ендотоксикозу в умовах скелетної, опікової та комбінованої травм у динаміці раннього посттравматичного періоду.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. В експериментах використано 60 нелінійних білих щурів-самців масою 170–180 г. У першій дослідній групі в умовах тіопентало-натрієвого знеболювання (40 мг·кг<sup>-1</sup>) за методикою [5] моделювали тяжку механічну травму, яка передбачала перелом стегнової кістки, кровотечу зі стегнової вени і

введення автокрові у паранефральну клітковину з розрахунку 1 мл на 100 г маси тварини. У другій дослідній групі в аналогічних умовах викликали термічний опік шкіри III А-Б ступеня 9–10 % поверхні тіла за методикою [8], згідно з якою до депільованої поверхні шкіри спини прикладали мідну пластину площею 28 см<sup>2</sup>, попередньо занурену в кип'ячу воду не менше ніж на 10 хв. У третій дослідній групі поєднували обидва впливи. Тварин виводили з експерименту через 1, 3 і 7 діб посттравматичного періоду. В усіх щурів вивчали жовчоутворювальну функцію печінки, після чого їх умертвляли шляхом тотального кровопускання із серця.

Контрольну групу склали 6 тварин, яких тільки вводили в наркоз і в яких проводили епіляцію шкіри спини.

Рівень ендогенної інтоксикації оцінювали за вмістом у цільній крові молекул середньої маси фракцій 254 і 280 нм (МСМ<sub>254</sub>, МСМ<sub>280</sub>) [3].

Одержаний цифровий матеріал піддавали статистичній обробці.

Статистичну обробку результатів виконано у відділі системних статистичних досліджень університету в програмному пакеті Statsoft STATISTIKA.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Як видно з рисунка 1 і таблиці 1, в умовах опіку вміст МСМ<sub>254</sub> у крові підвищувався з 1-ї доби, досягаючи найбільшої величини на 7-му добу. Після механічної травми показник зростав до 3-ї доби і в подальшому знижувався. На тлі комбінованої

травми зростання вмісту  $MCM_{254}$  було найбільшим, проте істотно не відрізнялося порівняно з групою тварин із механічною травмою і опіком на 1–3 доби. На 7-му добу після комбінованої травми вміст у крові  $MCM_{254}$  був на 11,5 % більшим, ніж після опіку ( $p < 0,05$ ), і на 75,8 % вищим, ніж після скелетної травми ( $p < 0,001$ ).

Аналогічну закономірність відзначали і за величиною  $MCM_{280}$  (рис. 2, табл. 2). Вміст у крові  $MCM_{280}$  на тлі комбінованої травми був найбільшим і на 1-шу добу, порівняно з групами тварин з опіком і механічною травмою, перевищував їх, відповідно, на 13,9 % ( $p < 0,05$ ) і 17,1 % ( $p < 0,01$ ), на 3-тю – достовірно перевищував тільки групу тварин із механічною травмою (на 23,1 %,  $p < 0,01$ ), на 7-му – на 13,0 і 60,5 % відповідно ( $p < 0,001$ ).

Таким чином, після травм різного походження відзначали збільшення рівня ендогенної інтоксикації, що проявлялося зростанням вмісту в крові  $MCM$  різних фракцій. Після опіку вміст у крові  $MCM_{254-280}$  стабільно підвищувався з 1-ї до 7-ї діб. Після механічної травми вміст даних речовин збільшувався до 3-ї доби з подальшим зниженням вмісту фракції  $MCM_{254}$  і стабільно високим рівнем  $MCM_{280}$ . Після комбінованої травми ендотоксикоз був найбільшим у всі терміни спостереження і значно перевищував групи тварин з опіком і механічною травмою на 7-му добу спостереження.

Даний результат є закономірним наслідком інтенсифікації пероксидного окиснення ліпідів, цитолізу, функціональної недостатності печінки, що було показано раніше [1, 2]. Враховуючи відносну простоту оцінки вмісту  $MCM$  у крові, встановлені закономірності розвитку ендотоксикозу в ранній період комбінованої травми є теоретичним підґрунтям для впровадження цього методу в клініці та розробки й апробації різноманітних методів корекції на доклінічному рівні.

Таблиця 1 – Достовірність відмінностей вмісту в крові  $MCM_{254}$  між групами тварин із модельованими опіком, травмою, комбінацією травми та опіку

Модель ураження	1-ша доба	3-тя доба	7-ма доба
Опік – травма	$>0,05$	$>0,05$	$<0,01$
Опік – опік + травма	$<0,05$	$>0,05$	$>0,05$
Травма – опік + травма	$>0,05$	$>0,05$	$<0,01$

Таблиця 2 – Достовірність відмінностей вмісту в крові  $MCM_{280}$  між групами тварин із модельованими опіком, травмою, комбінацією травми та опіку

Модель ураження	1-ша доба	3-тя доба	7-ма доба
Опік – травма	$>0,05$	$<0,05$	$<0,01$
Опік – опік + травма	$>0,05$	$>0,05$	$<0,01$
Травма – опік + травма	$<0,05$	$<0,01$	$<0,01$

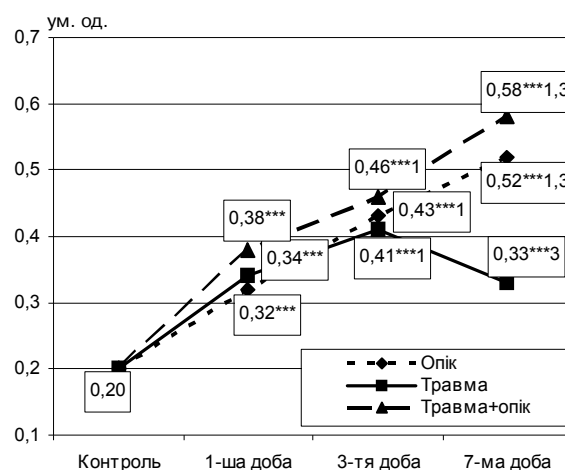


Рис. 1. Вплив комбінованої травми на вміст у крові  $MCM_{254}$  в динаміці раннього посттравматичного періоду.

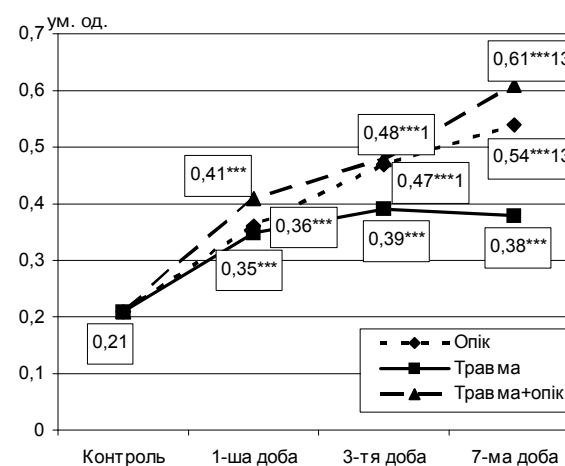


Рис. 2. Вплив комбінованої травми на вміст у крові  $MCM_{280}$  в динаміці раннього посттравматичного періоду.

**ВИСНОВОК.** Моделювання комбінованої механічної і термічної травми у гострий період (1-ша доба) і період ранніх проявів травматичної хвороби (1–7 доби) супроводжується значним накопиченням  $MCM_{254}$  і  $MCM_{280}$  у крові, які істотно перевищують групи тварин з ізольованою механічною і термічною травмою, досягаючи найбільших відхилень через 7 діб спостереження.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гудима А. А. Патогенетичні особливості перебігу механічної травми на тлі термічного опіку шкіри / А. А. Гудима, О. Я. Зятковська // Здобутки клініч. і експерим. медицини. – 2008. – № 2(9). – С. 43–47.
2. Зятковська О. Я. Патогенетична роль перекисного окислення ліпідів і антиоксидантного захисту в умовах комбінованої травми / О. Я. Зятковська // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2010. – № 2(13). – С. 50–55.
3. Осипович В. К. Сравнительная оценка экспресс-методов определения средних молекул / В. К. Осипович, З. А. Туликова, И. М. Маркелов // Лаб. дело. – 1987. – № 3. – С. 221–224.
4. Особенности развития эндогенной интоксикации при тяжелых ожогах и отморожениях / Г. П. Козинец, О. И. Осадча, Г. П. Хитрый, Б. С. Шейман // Укр. журнал екстрем. медицини ім. Г. О. Можаява. – 2007. – 8, № 2. – С. 48–51.
5. Пат. на корисну модель 30028 Україна, МПК 2006 G 09 B 23/00. Спосіб моделювання політравми / Секела Т. Я., Гудима А. А. (Україна); заявник і патентовласник Тернопіл. держ. мед. університет. – № U 2007 10471; заявл. 21.09.07; опубл. 11.02.08; Бюл. № 3. – 4 с.
6. Полісистемна травма: деякі питання адекватної діагностики та ефективного лікування постраждалих / С. О. Гур'єв, Г. Г. Рошцін, Н. М. Барамія [та ін.] // Укр. журнал екстрем. медицини ім. Г. О. Можаява. – 2004. – 5, № 1(Д). – С. 54–56.
7. Политравма: патофизиологические и клинические аспекты, лечебная тактика и принципы организации помощи больным / В. В. Бойко, В. Г. Рынденко, А. Е. Зайцев [и др.] // Междунар. мед. журн. – 2002. – 8, № 3. – С. 68–74.
8. Regas F.C., Ehrlich H.P. Elucidating the vascular response to burns with a new rat model // J.Trauma. – 1992. – 32, № 5. – P.557–563.

**Е. Я. Зятковская**

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

## ОСОБЕННОСТИ ЭНДОТОКСИКОЗА В УСЛОВИЯХ СКЕЛЕТНОЙ ТРАВМЫ, ОЖОГА И ИХ СОЧЕТАНИЯ

### Резюме

После травм различного происхождения отмечали увеличение уровня эндогенной интоксикации, что проявлялось возрастанием содержания в крови МСМ различных фракций. После ожога содержание в крови МСМ<sub>254–280</sub> стабильно повышалось с первых до седьмых суток. После механической травмы содержание данных веществ увеличивалось до 3 суток с последующим снижением содержания фракции МСМ<sub>254</sub> и стабильно высоким уровнем МСМ<sub>280</sub>. После комбинированной травмы эндотоксикоз был наибольшим во все сроки наблюдения и значительно превышал группы животных с ожогом и механической травмой на 7 сутки наблюдения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **комбинированная механическая и термическая травма, эндотоксикоз.**

**О. Ya. Zyatkovska**

I. YA. HORBACHEVSKY TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY

## FEATURES OF ENDOTOXEMIA IN CASE OF SKELETAL INJURY, BURN, AND THEIR COMBINATIONS

### Summary

The increasing level of endogenous intoxication is present after different types of injuries, manifested by higher content of molecules of middle mass peptides of various fractions in blood. The level of MMP<sub>254–280</sub> is steadily rising from first to the seventh day after burn. After mechanical trauma the content of these substances increased till the 3<sup>rd</sup> day, after that followed the reduction of MMP<sub>254</sub> fraction content and consistently high level of MMP<sub>280</sub>. After combined injury endotoxicity was the greatest during all periods of observation and was significantly higher than in the group of animals with burn and mechanical trauma on the 7<sup>th</sup> day of observation.

KEY WORDS: **combined mechanical and thermal trauma, endotoxemia.**

Отримано 18.12.13

Адреса для листування: О. Я. Зятковська, Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, м. Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна.



## ВПЛИВ ПОЛІТРАВМИ НА ДИНАМІКУ АНТИОКСИДАНТНО-ПРООКСИДАНТНОГО БАЛАНСУ В ТКАНИНІ ПЕЧІНКИ У ДИНАМІЦІ ПОЛІТРАВМИ

*Експериментальна політравма супроводжується вираженою ліпопероксидацією і недостатністю механізмів антиоксидантного захисту впродовж 28 діб посттравматичного періоду. При застосуванні карбацетаму в дозі 5 мг на кілограм маси тварин протягом двох тижнів після нанесення травми відзначали нормалізацію вмісту вторинних продуктів ліпопероксидації, значне зростання активності каталази і зміщення антиоксидантно-прооксидантного балансу в бік переважання антиоксидантних механізмів.*

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** політравма, печінка, пероксидне окиснення ліпідів, каталаза, карбацетам.

**ВСТУП.** Характерна риса тяжкої травми – розвиток гіпоксії, яка зумовлена порушенням мікроциркуляції і поглиблюється за умов супутньої крововтрати [10]. Важливим її маркером є активація процесів ліпопероксидації, що сприяє значному пошкодженню клітинних мембран і за часом відповідає найбільшій інтенсивності системної відповіді організму на запалення, зумовленої викидом у системний кровотік прозапальних медіаторів [4]. Активація процесів цитолізу, ендотоксикоз, стимуляція апоптозу, які при цьому виникають, призводять до розвитку поліорганної дисфункції, а далі й недостатності [7], що вважають основною причиною смерті в період ранніх і пізніх проявів травматичної хвороби [11].

При травмі невеликої сили системі антиоксидантного захисту вдається компенсувати дефіцит антиоксидантів і підтримувати антиоксидантно-прооксидантний баланс. Однак при травмі значної сили виникає недостатність антиоксидантного захисту й таким чином інтенсивність ПОЛ виходить з-під контролю. Тому важливим завданням сучасної теоретичної і клінічної медицини є пошук засобів системного антиоксидантного впливу на організм за умов тяжкої травми. Серед них важливе місце посідають препарати ноотропної дії. Одним із механізмів захисту мозкової тканини є антиоксидантний вплив [3]. Однак системний вплив

© Д. В. Козак, 2014.

ноотропів на антиоксидантний захист при політравмі вивчено недостатньо.

Метою даної роботи було вивчити вплив карбацетаму на антиоксидантно-прооксидантний баланс тканини печінки в динаміці періодів ранніх і пізніх проявів політравми.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Експерименти проведено на 120 нелінійних білих щурах-самцях масою 180–200 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Тварин поділили на три групи: дві дослідних і контрольну. До складу дослідних груп увійшли щури, в яких за умов тіопентало-натрієвого наркозу (40 мг на кілограм маси внутрішньочеревно) моделювали політравму за розробленим нами способом [9]. Тварин контрольної групи тільки вводили у наркоз.

Щурам 1-ї дослідної групи протягом двох тижнів внутрішньочеревно вводили карбацетам (Інститут фізико-органічної хімії та вуглехімії НАН України, Донецьк) в дозі 5 мг на кілограм маси тварин [6]. Тваринам 2-ї дослідної групи вводили фізіологічний розчин в еквівалентній дозі.

З експерименту тварин виводили після наркотизації шляхом тотального кровопускання із серця через 7, 14, 21 і 28 діб після нанесення травми. У тварин, які вижили, стан пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) оцінювали за вмістом у гомогенаті печінки ТБК-активних про-

дуктів ПОЛ [1]. Рівень антиоксидантної системи визначали за активністю каталази [8]. Водночас розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ) за співвідношенням активності каталази/вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ [2].

Статистичну обробку результатів виконано у відділі системних статистичних досліджень університету в програмному пакеті Statsoft STATISTIKA.

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Як свідчать дані, наведені в таблиці, у групі нелікованих тварин вміст у гомогенаті печінки ТБК-активних продуктів ПОЛ, порівняно з контрольною групою, був статистично достовірно більшим у всі терміни спостереження: через 7 днів – на 90,2 %, через 14 днів – на 72,7 %, через 21 добу – на 94,8 %, через 28 днів – на 69,6 % ( $p < 0,05$ ).

На тлі застосування карбацетаму, починаючи із 7-ї доби, досліджувані показники практично не відрізнялися від такого у тварин контрольної групи у всі терміни спостереження ( $p > 0,05$ ). При порівнюванні дослідних груп між собою виявлено, що у всі терміни спостереження вміст у тканині печінки ТБК-активних продуктів ПОЛ був істотно меншим, ніж у групі нелікованих щурів ( $p < 0,05$ ).

У свою чергу, активність каталази через 7 днів посттравматичного періоду в групі нелікованих тварин практично не відрізнялася від контролю. Через 14 і 21 доби показник статистично достовірно зростав – на 36,6 і 18,8 % відповідно ( $p < 0,05$ ). Через 28 днів він знижувався і досягав рівня контролю ( $p > 0,05$ ). Під впливом карбацетаму активність каталази сироватки крові значно збільшувалася. Порівняно з контрольною групою величина дослі-

джуваного показника через 7 днів перевищувала контрольний рівень на 41,0 %, через 14 днів – більше ніж у 2 рази, через 21 добу – на 59,3 % ( $p < 0,05$ ). Через 28 днів показник знижувався і досягав рівня контролю. На тлі лікування у всі терміни спостереження активність каталази тканини печінки була істотно більшою, ніж у групі нелікованих тварин: через 7 днів – на 43,0 %, через 14 днів – на 48,0 %, через 21 добу – на 34,0 %, через 28 днів – на 34,5 % ( $p < 0,05$ ).

Величина АПІ в нелікованих тварин у всі терміни посттравматичного періоду була статистично достовірно нижчою, ніж у контрольній групі: через 7 днів – на 48,0 %, через 14 днів – на 21,5 %, через 21 добу – на 39,3 %, через 28 днів – на 38,5 % ( $p < 0,05$ ). Під впливом карбацетаму величина АПІ значно збільшувалася і в усі терміни посттравматичного періоду перевищувала не тільки групу нелікованих тварин, але й контрольну групу. Так, через 7 днів величина АПІ була більшою від контролю на 93,7 %, через 14 днів – на 67,4 %, через 21 добу – на 41,3 % та через 28 днів – на 33,4 % ( $p < 0,05$ ).

У динаміці модельованої політравми в гомогенаті печінки, починаючи із 7-ї доби, відмічали інтенсифікацію ПОЛ, що проявлялась істотним зростанням вмісту ТБК-активних продуктів, який не зменшувався навіть у період пізніх проявів травматичної хвороби (до 28-ї доби). В цей період одночасно відзначали й підвищення активності каталази, особливо через 14 і 21 доби. За цих експериментальних умов істотно знижувалась величина АПІ, що свідчило про переважання прооксидантних механізмів над антиоксидантними і недостатній рівень компенсаторного збільшення активності каталази. На тлі застосування карбацетаму

Таблиця – Відхилення показників ПОЛ і антиоксидантного захисту у відповідь на політравму та їх корекція ( $M \pm m$ )

Показник	Група	Контроль (n=20)	Доба посттравматичного періоду			
			7 (n=6)	14 (n=6)	21 (n=6)	28 (n=6)
ТБК-активні продукти ПОЛ, мкмоль·г <sup>-1</sup>	Політравма	4,47±0,15	8,50±0,52*	7,72±0,45*	8,71±0,39*	7,58±0,11*
	Політравма+ карбацетам		5,19±0,48	4,36±0,31	5,01±0,23	4,50±0,15
p			<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Каталаза, %	Політравма	39,78±0,78	39,22±1,25	54,33±2,25*	47,28±2,32*	42,32±1,94
	Політравма+ карбацетам		56,10±1,79*	80,41±3,78*	63,36±3,11*	56,92±1,64*
p			<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
АПІ	Політравма	9,11±0,38	4,74±0,42*	7,15±0,53*	5,53±0,47*	5,60±0,29*
	Політравма+ карбацетам		17,65±1,93*	15,25±1,13*	12,87±1,10*	12,15±0,65*
p			<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Примітки:

- \* – достовірність відмінностей стосовно контрольної групи ( $p < 0,05$ ).
- p – достовірність відмінностей між групами лікованих і нелікованих тварин.

спостерігали виражений антиоксидантний ефект. Протягом досліджуваного періоду вміст у гомогенаті печінки ТБК-активних продуктів, ПОЛ-активних продуктів перебував на рівні контрольних тварин. Це, очевидно, досягалося завдяки вираженому зростанню активності каталази, що призводило до значного, більшого, ніж у контролі, підвищення величини АПІ.

Таким чином, характерною рисою карбацетаму є виражений антиоксидантний ефект, який за умов політравми має системний характер і здатний знизити інтенсивність ліпопероксидації у тканині печінки. Одним із механізмів його антиоксидантної дії є активація каталази. Аналогічний механізм протекторної дії під впливом препаратів ноотропної дії описали інші автори після гострої ішемії головного мозку [5]. Отже, карбацетам є перспективним засобом антиоксидантного захисту при тяжкій травмі.

**ВИСНОВКИ.** 1. Під впливом політравми через 7–28 діб посттравматичного періоду відмічають виражену ліпопероксидацію, яка проявляється статистично достовірним збільшенням вмісту в тканині печінки ТБК-активних продуктів, ПОЛ-активних продуктів, яка не компенсується підвищенням через 14 і 21 доби активності каталази та значним відхиленням антиоксидантно-прооксидантного балансу в бік переважання прооксидантних механізмів.

2. Застосування карбацетаму в дозі 5 мг на кілограм маси тварин протягом двох тижнів після нанесення травми супроводжується нормалізацією вмісту ТБК-активних продуктів, ПОЛ-активних продуктів у тканині печінки, значним зростанням активності каталази та зміщенням величини АПІ в бік переважання антиоксидантних механізмів.

У перспективі передбачається комплексне дослідження механізмів впливу карбацетаму на перебіг експериментальної політравми.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Андреева Л. И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Л. И. Андреева, Л. А. Кожемякин, А. А. Кишкун // Лаб. дело. – 1988. – № 11. – С. 41–43.
2. Антиоксидантно-прооксидантний індекс сироватки крові щурів з експериментальним стоматитом і його корекція зубними еліксирами / А. П. Левицький, В. М. Почтар, О. А. Макаренко, Л. І. Грідіна // Одес. мед. журн. – 2006. – № 1. – С. 22–25.
3. Бурчинский С. Г. Нейропротекция как комплексная фармакотерапевтическая и фармакопрофилактическая стратегия / С. Г. Бурчинский // Therapy. – 2008. – № 2. – С. 5–8.
4. Генинг Т. П. Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в системе “сыворотка крови – эритроцит” при острой циркуляторной гипоксии / Т. П. Генинг, Д. А. Ксейко // Успехи современного естествознания. – 2004. – № 4. – С. 17–20.
5. Журавский А. В. Оценка эффективности адмантилосодержащих полиаминов при общей ишемии головного мозга у крыс / А. В. Журавский // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2005. – № 1. – С. 13–16.
6. Комиссаров И. В. Коррекция лигандами глутаматных рецепторов нарушенных мнестических функций при экспериментальной фокальной ише-

7. мии коры мозга / И. В. Комиссаров, А. В. Журавский, В. Е. Гмиро // Журнал АМН України. – 2003. – № 9, № 2. – С. 238–249.

7. Малыш И. Р. Профиль циркулирующих цитокинов и их продукция мононуклеарами в динамике посттравматического периода у пострадавших с политравмой / И. Р. Малыш, В. К. Козлов, Л. В. Згржебловская // Цитокины и воспаление. – 2007. – № 3. – С. 49–56.

8. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.

9. Пат. 63997 Україна, МПК G 09 B 23/28. Спосіб моделювання політравми / Козак Д. В. ; заявник і патентовласник Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського. – № u 201104110 ; заявл. 05.04.11 ; опубл. 25.10.11, Бюл. 20.

10. Петухова О. В. Содержание липопротеидов и продуктов перекисного окисления липидов у больных в остром периоде политравмы / О. В. Петухова, И. М. Устьянцева, В. В. Агаджанян // Политравма. – 2006. – № 3. – С. 65–68.

11. Рошчін Г. Г. Надання медичної допомоги постраждалим з політравмою на догоспітальному етапі : методичні рекомендації / Г. Г. Рошчін, Ю. О. Гайдаєв, О. В. Мазуренко. – К., 2003. – 33 с.

## **ВЛИЯНИЕ ПОЛИТРАВМЫ НА ДИНАМИКУ АНТИОКСИДАНТНО-ПРООКСИДАНТНОГО БАЛАНСА В ТКАНИ ПЕЧЕНИ В ДИНАМИКЕ ПОЛИТРАВМЫ**

### **Резюме**

*Экспериментальная политравма сопровождается выраженной липопероксидацией и недостаточностью механизмов антиоксидантной защиты в течение 28 суток посттравматического периода. При применении карбацетама в дозе 5 мг на килограмм массы животных на протяжении двух недель после нанесения травмы отмечали нормализацию содержания вторичных продуктов липопероксидации, значительное возрастание активности каталазы и смещение антиоксидантно-прооксидантного баланса в сторону преобладания антиоксидантных механизмов.*

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** политравма, печень, пероксидное окисление липидов, каталаза, карбацетам.

**D. V. Kozak**

I.YA. HORBACHEVSKY TERNOPIIL STATE MEDICAL UNIVERSITY

## **EFFECT OF PROOXIDANT AND ANTIOXIDANT BALANCE ON DYNAMICS OF THE LIVER TISSUE IN POLYTRAUMA**

### **Summary**

*Experimental polytrauma accompanied by severe lipid peroxidation and failure mechanisms of antioxidant protection within 28 days of post-traumatic period. Application of Carbacetam of 5 mg per kilogram of animal within two weeks after causing injury accompanied by normalization of the secondary products of lipid peroxidation. The significant increase in catalase activity and antioxidant and prooxidant shift the balance toward the predominance of antioxidant mechanisms.*

**KEY WORDS:** polytrauma, liver, lipid peroxidation, catalase, Carbacetam.

Отримано 10.01.14

**Адреса для листування:** Д. В. Козак, Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, м. Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна.

## СТАН ЖОВЧОВИДІЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ ПЕЧІНКИ ЗА УМОВ КРАНІОСКЕЛЕТНОЇ ТРАВМИ, УСКЛАДНЕНОЇ КРОВОВТРАТОЮ

*У динаміці гострого періоду та періоду ранніх проявів травматичної хвороби внаслідок краніоскелетної травми має місце порушення жовчоутворювальної функції печінки, що проявляється зниженням швидкості жовчовиділення та екскреції загальних жовчних кислот, холестеролу, загального і прямого білірубіну та досягає мінімального рівня через 7 діб після нанесення травми. Додаткова крововтрата на тлі краніоскелетної травми супроводжується більшими порушеннями жовчовидільної функції печінки від 1-ї доби експерименту до його закінчення.*

КЛЮЧОВІ СЛОВА: краніоскелетна травма, крововтрата, печінка, жовчовиділення.

ВСТУП. Останніми роками у структурі травматизму чільне місце посідає поєднана краніоскелетна травма. Характерною її особливістю є розвиток поліорганної дисфункції і недостатності, які належать до основних причин смертності [4]. Тому пошук закономірностей і механізмів формування недостатності органів та систем організму за умов такої травми відносять до ключових напрямків розвитку сучасної теоретичної і практичної медицини [6, 7].

У роботах ряду авторів як модель розвитку поліорганної дисфункції за умов тяжкої експериментальної травми привертає увагу вивчення функціонального стану печінки – центрального органа детоксикації організму. Органоспецифічність утворення і виділення жовчі ставить їх у ряд чутливих маркерів розвитку печінкової недостатності при травматичній хворобі [2, 5]. Однак за умов краніоскелетної травми, особливо поєднаної із зовнішньою кровотечею, яка має місце в більшості клінічних випадків, жовчовидільну функцію печінки вивчено недостатньо.

Метою даної роботи було з'ясувати динаміку показників жовчовидільної функції печінки у відповідь на краніоскелетну травму, поєднану з крововтратою.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Експерименти виконано на 54 нелінійних білих щурах-самцях масою 180–200 г, яких утримували на стан-

дартному раціоні віварію. Тварин поділили на три групи: контрольну і дві дослідні. До контрольної групи ввійшли 6 інтактних тварин. В обох дослідних групах (по 24 тварини) під тіопентало-натрієвим наркозом (40 мг·кг<sup>-1</sup> маси тіла) моделювали закрити черепно-мозкову травму за методикою [4] у власній модифікації. Енергія удару становила 0,375 Дж, що відповідало травмі середнього ступеня тяжкості. Крім цього, спеціально розробленим пристроєм наносили однократний удар по кожному стегну, що викликало закритий перелом стегнових кісток. У 2-й дослідній групі додатково моделювали кровотечу зі стегнової вени (20–22 % об'єму циркулюючої крові), 1 мл якої вводили у порожнину живота для відтворення гематоми.

У тварин, які вижили, досліджували жовчовидільну функцію печінки через 1, 3 і 7 діб після нанесення травми, що відповідало гострому періоду і періоду ранніх проявів травматичної хвороби. Під тіопентало-натрієвим знеболюванням (60 мг·кг<sup>-1</sup>) у щурів катетеризували загальну жовчну протоку і збирали жовч протягом 1 год, на основі чого розраховували швидкість жовчовиділення. В отриманій жовчі, відповідно до рекомендацій [3], визначали концентрацію сумарних жовчних кислот, холестеролу, загального, прямого і непрямого білірубіну. На основі цих даних розраховували швидкість їх екскреції з жовчю.

Під час роботи з лабораторними тваринами дотримувались міжнародних вимог про гуманне поводження з тваринами відповідно до правил Європейської конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальною та іншою науковою метою (European Convention, 1984). Евтаназію щурів після забору жовчі проводили методом тотального кровопускання із серця.

Статистичну обробку результатів виконано у відділі системних статистичних досліджень університету в програмному пакеті Statsoft STATISTIKA.

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Як свідчать дані, наведені в таблиці, через 1 добу після моделювання травми швидкість жовчовиділення мала тенденцію до зниження – на 11,0 % ( $p < 0,10$ ). Через 3 і 7 діб вона ставала статистично достовірно меншою, ніж у контрольній групі (відповідно, на 20,6 % і 30,0 %,  $p < 0,01$ ). Додаткова крововтрата зумовлювала ще більше зниження швидкості жовчовиділення в динаміці посттравматичного періоду (відповідно, на 25,0, 29,8 і 40,8 %,  $p < 0,01$ ). При порівнюванні дослідних груп між собою було з'ясовано, що додаткова крововтрата викликала більше відхилення досліджуваного показника: через 1 добу – на 15,7 % ( $p < 0,05$ ), через 3 доби – на 11,5 % ( $p < 0,10$ ), через 7 діб – на 15,4 % ( $p < 0,05$ ).

Швидкість екскреції загальних жовчних кислот внаслідок травми з 1-ї до 7-ї діб знижувалася: через 1 добу – на 20,9 % ( $p < 0,05$ ), через 3 доби – на 38,1 % ( $p < 0,01$ ), через 7 діб – на 50,5 % ( $p < 0,01$ ). За умов додаткової крововтрати ці відхилення були більш вираженими (відповідно, на 53,2, 64,8 і 71,8 %,  $p < 0,01$ ), що зумовило статистично значущі відмінності й стосовно групи тварин із самою краніоскелетною травмою ( $p < 0,01$ ).

У свою чергу, швидкість виділення холестеролу за умов травми через 1 і 3 доби статистично достовірно не відрізнялася від рівня контролю ( $p > 0,05$ ), проте через 7 діб величина даного показника істотно зменшувалася (на 26,4 %,  $p < 0,01$ ). Додаткова крововтрата сприяла зниженню величини досліджуваного показника в усі терміни спостереження (відповідно, на 28,3, 41,5 і 50,9 %,  $p < 0,05-0,01$ ). У цій дослідній групі швидкість виділення холестеролу була також статистично достовірно меншою, ніж у групі травмованих тварин без крововтрати: через 1 добу – на 35,6 % ( $p < 0,01$ ), через 3 доби – на 38,0 % ( $p < 0,01$ ), через 7 діб – на 33,3 % ( $p < 0,05$ ).

Швидкість виділення загального білірубіну з жовчю через 1 добу після нанесення травми практично не змінювалася стосовно контрольної групи ( $p > 0,05$ ). Через 3 доби вона знижувалася і на 21,6 % була меншою, ніж у контролі ( $p < 0,05$ ). Через 7 діб це зниження було ще більшим – на 31,9 % ( $p < 0,01$ ). Додаткова крововтрата спричиняла більше порушення швидкості виділення загального білірубіну з жовчю у посттравматичний період (відповідно, на 25,3 % ( $p < 0,01$ ), 31,4 % ( $p < 0,01$ ) і 40,0 % ( $p < 0,01$ )). При цьому величина досліджуваного показника в цій групі через 1 і 7 діб була статистично достовірно меншою, ніж у групі травмованих тварин без додаткової крововтрати (відповідно, на 20,3 і 19,2 %,  $p < 0,01$ ).

У свою чергу, швидкість виділення прямого білірубіну на тлі краніоскелетної травми через 1 добу практично не змінювалася стосовно контрольної групи ( $p > 0,05$ ). Проте через 3 і 7 діб показник знижувався (відповідно, на 31,2 % і 45,8 %,  $p < 0,01$ ). Додаткова крововтрата сприяла більшому зменшенню величини досліджуваного показника (відповідно, на 63,2, 46,1 і 62,5 %,  $p < 0,01$ ). За цих експериментальних умов він був статистично достовірно нижчим, ніж у групі травмованих тварин без крововтрати: через 1 добу – на 58,3 % ( $p < 0,01$ ), через 3 доби – на 21,7 % ( $p < 0,05$ ), через 7 діб – на 30,8 % ( $p < 0,01$ ).

Швидкість виділення непрямого білірубіну в групах тварин із самою травмою та додатковою крововтратою впродовж експерименту статистично достовірно не відрізнялася від рівня контролю ( $p > 0,05$ ).

Отримані результати свідчать про те, що краніоскелетна травма сприяє значному порушенню жовчовидільної функції печінки в гострий період і період ранніх проявів травматичної хвороби. Це, очевидно, пов'язано зі зниженням утворення основних компонентів жовчі, зокрема синтезу загальних жовчних кислот, холестеролу та прямого білірубіну, що відбувається в ендоплазматичному ретикулумі гепатоцитів, які найчутливіші до порушення клітинного гомеостазу під впливом шоку, гіпоксії, дії медіаторів запалення та навантаження ендотоксинами, що має місце при тяжкій травмі [8]. При цьому також розвивається набряк органа, що сповільнює виділення жовчі [1]. Порушення жовчовидільної функції за умов додаткової крововтрати свідчить про те, що гіпоксія є одним із ключових чинників, які сприяють розвитку дисфункції печінки. При цьому поглиблюється ліпопероксидація, що сприяє руйнуванню ендоплазматичних мем-

Таблиця – Вплив крововтрати на динаміку показників жовчовиділення у відповідь на краніоскелетну травму (M±m)

Умова експерименту	Контроль	Краніоскелетна травма		
		1-ша доба	3-тя доба	7-ма доба
Швидкість жовчовиділення, мл·год <sup>-1</sup> ·кг <sup>-1</sup>				
Травма	2,293±0,108 (n=6)	2,040±0,065 (n=7)	1,820±0,086** (n=6)	1,605±0,049** (n=6)
Травма+кровотеча		1,719±0,086** (n=6)	1,610±0,058** (n=5)	1,357±0,064** (n=5)
p		<0,05	<0,10	<0,05
Швидкість виділення загальних жовчних кислот, мг·год <sup>-1</sup> ·кг <sup>-1</sup>				
Травма	4,12±0,28 (n=6)	3,26±0,22 (n=7)	2,55±0,20** (n=6)	2,04±0,08** (n=6)
Травма+кровотеча		1,93±0,12** (n=6)	1,45±0,11** (n=5)	1,16±0,12** (n=5)
p		<0,01	<0,01	<0,01
Швидкість виділення холестеролу, мг·год <sup>-1</sup> ·кг <sup>-1</sup>				
Травма	0,53±0,03 (n=6)	0,59±0,03 (n=7)	0,50±0,03 (n=6)	0,39±0,03** (n=6)
Травма+кровотеча		0,38±0,02* (n=6)	0,31±0,02** (n=5)	0,26±0,03** (n=5)
p		<0,01	<0,01	<0,05
Швидкість виділення загального білірубину, мкмоль·год <sup>-1</sup> ·кг <sup>-1</sup>				
Травма	228,8±12,1 (n=6)	214,3±9,9 (n=7)	179,4±10,9* (n=6)	155,7±6,1** (n=6)
Травма+кровотеча		170,8±7,4** (n=6)	156,9±6,2** (n=5)	125,8±3,2** (n=5)
p		<0,01	<0,05	<0,01
Швидкість виділення прямого білірубину, мкмоль·год <sup>-1</sup> ·кг <sup>-1</sup>				
Травма	151,1±8,4 (n=6)	133,3±7,3 (n=7)	104,0±6,6** (n=6)	81,84±5,65** (n=6)
Травма+кровотеча		55,60±1,92** (n=6)	81,43±4,80** (n=5)	56,62±3,21** (n=5)
p		<0,01	<0,05	<0,01
Швидкість виділення непрямого білірубину, мкмоль·год <sup>-1</sup> ·кг <sup>-1</sup>				
Травма	77,69±7,19 (n=6)	81,06±3,69 (n=7)	75,49±5,20 (n=6)	73,87±3,69 (n=6)
Травма+кровотеча		75,77±5,84 (n=6)	75,49±5,86 (n=5)	69,16±5,13 (n=5)
p		>0,05	>0,05	>0,05

Примітки:

- \* – достовірність відмінностей стосовно контрольної групи (\* – p<0,05; \*\* – p<0,01).
- p – достовірність відмінностей між групами тварин з краніоскелетною травмою та краніоскелетною травмою і кровотечею.

бран гепатоцитів з порушенням як синтезу, так і виділення компонентів жовчі на біліарному полюсі гепатоцитів. Звертає на себе увагу той факт, що за умов саме краніоскелетної травми відсутнім був феномен “поліхолії”, який характерний для скелетної травми і розвивається через 1 добу після її нанесення [2, 5]. Можна припустити, що це пов'язано зі специфікою ураження, насамперед пошкодження мозку, і вимагає подальшого поглибленого дослідження.

**ВИСНОВКИ.** 1. У динаміці гострого періоду та періоду ранніх проявів травматичної хвороби

внаслідок краніоскелетної травми має місце порушення жовчоутворювальної функції печінки, що проявляється зниженням швидкості жовчовиділення та екскреції загальних жовчних кислот, холестеролу, загального і прямого білірубину та досягає мінімального рівня через 7 діб після нанесення травми.

2. Додаткова крововтрата на тлі краніоскелетної травми супроводжується більшими порушеннями жовчовидільної функції печінки від 1-ї доби експерименту до його закінчення.

У перспективі буде вивчено основні механізми сповільнення відтоку жовчі та розроблено шляхи їх корекції за умов тяжкої травми.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гудима А. А. Динаміка морфометричних показників та їх кореляція з летальністю у тварин із різною метаболізувальною здатністю печінки в ранньому періоді політравми / А. А. Гудима, В. В. Ярема // Шпитальна хірургія. – 2012. – № 4(60). – С. 65–67.
2. Гудима А. А. Порушення жовчоутворення і жовчовиділення в ранній період політравми у тварин з різною метаболізувальною здатністю печінки / А. А. Гудима, В. В. Ярема // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2012. – № 2(17). – С. 48–52.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів : методичні рекомендації / за ред. О. В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – 528 с.
4. Ельський В. Н. Моделирование черепно-мозговой травмы / В. Н. Ельський, С. В. Зяблицев. – Донецк : Новый мир, 2008. – 140 с.
5. Зятковська О. Я. Динаміка показників функціонального стану печінки на тлі тяжкої механічної травми у комбінації з термічним опіком та його корекції ксенопластиком / О. Я. Зятковська // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2009. – № 2(11). – С. 53–55.
6. Малыш И. Р. Профиль циркулирующих цитокинов и их продукция мононуклеарами в динамике посттравматического периода у пострадавших с политравмой / И. Р. Малыш, В. К. Козлов, Л. В. Згржебловская // Цитокины и воспаление. – 2007. – 6, № 3. – С. 49–56.
7. Соколова Ф. М. Адаптивные возможности ранней реабилитации у детей с тяжелой ЧМТ / Ф. М. Соколова, Т. Г. Топорук, В. П. Берснев // Актуальные вопросы неврологии и нейрохирургии : сб. науч. тр. – Ростов-на-Дону, 2005. – С. 112–113.
8. Чекман И. С. Микросомальная ферментная система организма / И. С. Чекман, К. А. Посохова, Е. Г. Береговая. – К., 1996. – 80 с.

**Т. А. Заец, А. А. Гудима**

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

### СОСТОЯНИЕ ЖЕЛЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ В УСЛОВИЯХ КРАНИОСКЕЛЕТНОЙ ТРАВМЫ, ОСЛОЖНЕННОЙ КРОВОПОТЕРЕЙ

#### Резюме

*В динамике острого периода и периода ранних проявлений травматической болезни вследствие краниоскелетной травмы имеет место нарушение желчеобразовательной функции печени, что проявляется снижением скорости желчевыделения и экскреции общих желчных кислот, холестерина, общего и прямого билирубина и достигает минимального уровня через 7 суток после нанесения травмы. Дополнительная кровопотеря на фоне краниоскелетной травмы сопровождается большими нарушениями желчевыделительной функции печени, начиная с первых суток и к его окончанию.*

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** краниоскелетная травма, кровопотеря, печень, желчевыделение.

**T. A. Zayets, A. A. Hudyma**

I. YA. HORBACHEVSKY TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY

### STATE OF THE BILIARY EXCRETION LIVER FUNCTION IN THE PRESENCE OF CRANIOSKELETAL INJURY WITH BLOOD LOSS COMPLICATION

#### Summary

*The liver dysfunction occurs in the dynamics of the acute period and period of early manifestations of the traumatic disease as a result of a craniocskelatal injury, it is manifested by decrease in the rate of biliary excretion and excretion of total bile acids, cholesterol, total and direct bilirubin and reaches the minimum level in 7 days after causing the injury. Additional blood loss associated with the craniocskelatal injuries is accompanied by more compromised biliary liver function from the first day of the experiment prior to its completion.*

**KEY WORDS:** craniocskelatal injury, blood loss, liver, biliary excretion.

Отримано 17.01.14

**Адреса для листування:** Т. А. Заець, Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, м. Воли, 1, Тернопіль, 46001, Україна.



К. А. Посохова, І. Ю. Сак, С. Р. Сампара  
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

## АКУШЕРСЬКИЙ АНТИФОСФОЛІПІДНИЙ СИНДРОМ І СИСТЕМА ОКСИДУ АЗОТУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ І РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ)

*Аналіз даних літератури та результати власних досліджень свідчать про важливу роль у патогенезі акушерського антифосфоліпідного синдрому зменшення синтезу та біодоступності оксиду азоту, що є вирішальним фактором ендотеліальної дисфункції, тромбоутворення та фетоплацентарної недостатності. При експериментальному акушерському антифосфоліпідному синдромі відмічено підвищення здатності до тромбоутворення у вагітних самок, зменшення маси плодів та новонароджених, зростання в плаценті вмісту продуктів пероксидного окиснення ліпідів зі зменшенням активності супероксиддисмутази на тлі зниження рівня синтезу оксиду азоту. Попередник синтезу оксиду азоту аргініновмісний препарат "Тівортін" сприяє відновленню показників гемокоагуляції, систем прооксиданти/антиоксиданти та синтезу оксиду азоту в плаценті вагітних мишей, маси плодів та новонароджених тварин при акушерському антифосфоліпідному синдромі. Отримані результати свідчать про доцільність пошуку способів спрямованої корекції порушень гемокоагуляції, стану плаценти, плодів та новонароджених при акушерському антифосфоліпідному синдромі серед речовин з антиоксидантними властивостями, які одночасно здатні активувати синтез оксиду азоту.*

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** акушерство, антифосфоліпідний синдром, оксид азоту.

Проблема вивчення патогенезу та ефективного попередження і лікування акушерського антифосфоліпідного синдрому та його ускладнень в наш час залишається актуальною [8, 31, 41]. 20–30 % тромбозів глибоких вен розвиваються внаслідок наявності антифосфоліпідних антитіл (аФЛ). Останні виявляють у 42 % жінок, які перенесли інсульт, й у 21 % пацієнтів з гострим інфарктом міокарда в анамнезі, який був у віці, молодшому ніж 45 років [5, 9, 15, 53, 62]. Справжня поширеність антифосфоліпідного синдрому (АФС) у популяції не відома. Частота виявлення аФЛ коливається від 0 до 14 %, в середньому 2–4 %. АФС частіше спостерігають у жінок, ніж у чоловіків (співвідношення 5:1), причому, якщо при первинному АФС це співвідношення складає 4:1, то при вторинній формі захворювання воно сягає 7:1, що можна пояснити більшою схильністю жінок до системних захворювань [9, 49].

Відповідно до сучасних уявлень, АФС є незапальним автоімунним захворюванням, основний момент патогенезу якого – утворення аФЛ до власних фосфоліпідів [9, 46, 53]. Ос-

© К. А. Посохова, І. Ю. Сак, С. Р. Сампара, 2014.

танні є універсальними компонентами клітинних та субклітинних мембран, в тому числі беруть участь у формуванні цитолемі тромбоцитів, еритроцитів, ендотелію судин, клітин нервової тканини, що визначає системний характер клінічних проявів при АФС [1, 14, 17, 19, 59]. У літературі останнього десятиліття обговорюються такі патогенетичні механізми АФС, як вазоспазм, гіперкоагуляція у плазмовій ланці гемостазу, що призводить до виникнення тромбозів у мікроциркуляторному руслі [23, 34, 38, 63].

При гестаційному АФС антитіла утворюються переважно до кардіоліпіну, що призводить до тромбозів артерій плаценти й, у свою чергу, може спричинити внутрішньоутробну загибель плода та передчасні пологи [9, 11, 46, 48]. Саме з цим пов'язаний той факт, що жінки, хворі на системний червоний вовчак, не можуть "зберегти" свою вагітність, яка часто закінчується викиднем [9, 12, 31].

Передчасні пологи є однією із серйозних соціальних проблем в усьому світі. Незважаючи на клінічні та наукові зусилля, частота цієї патології продовжує зростати і сягає 13 млн випад-

ків щорічно [6, 16]. Діти, які народжуються менше ніж на 32 тижні вагітності, мають вкрай високий ризик смерті в неонатальний період, ускладнень з боку легень, сітківки, мозку. Причому ризик виникнення негативних наслідків обернено пропорційний терміну вагітності. Щорічні витрати на допомогу таким дітям тільки у США становлять понад 25 млрд доларів. Емоційна ж та непрямая соціальна вартість передчасних пологів не підлягає підрахунку, оскільки звичне невиношування вагітності призводить до погіршення демографічної ситуації, впливає на фізичне і психічне здоров'я жінок, стан їх сімейного благополуччя, працездатність [1, 3, 8, 25].

При вивченні ролі імунopatологічних процесів у патогенезі звичного невиношування вагітності особливого значення набуває дослідження впливу автоімунних реакцій на процеси імплантації, розвитку ембріона і плода, перебіг вагітності й пологів [1, 3, 6, 7, 24]. Гіперкоагуляція у плазмовій ланці гемостазу, яка розвивається під впливом аФЛ, супроводжується розвитком тромбозів у мікроциркуляторному руслі, виникненням плацентарної недостатності, хронічної гіпоксії і, нерідко, загибеллю плода внаслідок гострого порушення кровообігу в судинах плаценти [13, 18, 20, 29].

Запідозрити розвиток АФС можна при наявності автоімунної патології, звичного невиношування вагітності (не пов'язаного з ендокринними, генетичними причинами, аномаліями розвитку статевих органів, органічною або функціональною істміко-цервікальною недостатністю), при ранньому розвитку гестозу, особливо його найтяжчих форм, плацентарній недостатності, гіпотрофії плода, тромбоцитопенії невизначеної етіології, несправжньо-позитивних реакціях Вассермана [12, 16, 21, 22, 23, 29]. Серед пацієнток із звичним невиношуванням вагітності АФС виникає у 27–42 % випадків, причому без адекватного лікування ембріон (плід) гине в 90–95 % жінок, які мають антитіла до фосфоліпідів [29, 47, 61].

Незважаючи на те, що патогенетичні аспекти акушерського АФС достатньо висвітлено [34, 38], є лише поодинокі дослідження про участь у патогенезі судинних ускладнень АФС оксиду азоту (NO) – вазоактивної сполуки, яка виробляється в організмі з амінокислоти L-аргініну під впливом ферменту NO-синтази і синтез та біодоступність в ендотелії якої порушуються при акушерському АФС [33, 42–44].

Оскільки специфічні методи терапії імунopatологічних порушень, що лежать в основі АФС, не розроблені, для попередження та лікування ускладнень вагітності у пацієнток з

АФС (як і з іншими тромбофіліями) в наш час продовжують використовувати антиагреганти (найчастіше кислоту ацетилсаліцилову) та антикоагулянти прямої (в тому числі низькомолекулярні гепарини) та непрямой дії [12, 17, 27, 31, 51, 66]. Разом із тим, суттєвими недоліками такої терапії є високий ризик розвитку різноманітних ускладнень, зокрема кровотеч, тромбоцитопенії, остеопорозу тощо [60]. Крім того, не завжди призначення перелічених вище засобів допустиме і дає належний ефект [40, 52]. Глюкокортикостероїди в середніх та високих дозах при АФС у наш час практично не застосовують через негативний вплив цих препаратів як на організм матері, так і на плід, а також через відсутність доказової бази такого лікування. Крім того, глюкокортикостероїдна терапія призводить до розвитку тяжких побічних ефектів, таких, як передчасний розрив мембрани, передчасні пологи, затримка розвитку плода, інфекції, прееклампсія, діабет, остеопенія та остеонекроз, гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозна недостатність тощо. Лише в деяких випадках у пацієнток, в яких невиношування вагітності не вдається здолати на тлі стандартної терапії низькими дозами ацетилсаліцилової кислоти і гепарином, можливе призначення глюкокортикостероїдів [4].

Таким чином, продовження дослідження молекулярних механізмів патогенезу акушерського АФС, зокрема встановлення ролі у розвитку цієї патології системи L-аргінін–оксид азоту, та пошук ефективних методів його лікування і нових мішеней для дії лікарських засобів є актуальною та соціально значимою проблемою [27, 30, 45].

Відомо, що оксид азоту залучений до регуляції судинного тонуусу і коагуляційних властивостей крові [50]. NO, який синтезується під впливом ендотеліальної NO-синтази (eNOS), регулює численні фізіологічні процеси, зокрема адгезію лейкоцитів, процеси тромбоутворення, проникність судин, проліферацію їх гладких м'язів та міграцію клітин крові [10, 36, 54, 55]. Судинні ефекти NO такі: пряма вазодилатація (залежить від течії крові й опосередковується специфічними рецепторами), непрямая вазодилатація (інгібування вазоконстрикторних впливів ангіотензину II та симпатичної іннервації), антитромботична дія (за рахунок пригнічення адгезії тромбоцитів до ендотелію) [56]. Крім того, NO має протизапальну дію (за рахунок інгібування адгезії лейкоцитів на судинному ендотелії та перехоплення супероксидного аніона) й антипроліферативний ефект (зменшує гіперплазію гладких м'язів). Відповідно, коли продукція або біодоступність NO пригнічена,

виникають вазоконстрикція, тромбози, запальні процеси, гіпертрофія і стеноз судин. Ключову роль у підтриманні нормального судинного тону та попередженні тромбоутворення відіграє активність ендотеліальної NO-синтази, яка контролює утворення NO з амінокислоти L-аргініну [55, 67].

Як уже зазначалось, АФС є автоімунним захворюванням, яке супроводжується утворенням аФЛ, що викликають тромбози, ускладнення вагітності та серцево-судинну патологію. Порівняно недавно з'явилися дослідження, що пояснюють ці розлади порушенням функції ендотеліальних клітин, яке викликане аФЛ [33–35, 38, 39, 63].

Експериментальні та клінічні спостереження переконують у наявності зв'язку між АФС та змінами біодоступності NO. Зокрема, в мишей при АФС знижуються плазмова концентрація метаболітів NO та індуковане ацетилхоліном (ендотелійзалежне, NO-залежне) розслаблення ізольованих смужок аорти [33, 34]. У людей з АФС рівень плазматичних аФЛ перебуває у зворотному зв'язку з кількістю метаболітів NO, які виділяються із сечею [39].

Доведено, що вирішальну роль в адгезії клітин до ендотелію відіграють індуковані аФЛ зміни ендотеліальних клітин [33, 34, 58]. Саме зниження активності ендотеліальної NO-синтази лежить в основі підвищеної адгезії тромбоцитів до судинного ендотелію та виникнення тромбозів [35]. У дослідженнях на культурах людських, бичачих та мишачих ендотеліальних клітин стимуляція адгезії моноцитів на цих клітинах за допомогою аФЛ супроводжувалась зниженням біодоступності NO. Крім того, антитіла попереджували активацію ендотеліальної NO-синтази різними агоністами [35]. Встановлено також, що при первинному АФС знижується вміст у крові стабільного метаболіту NO – NO(2)(-), причому це відбувається залежно від титрів аФЛ і числа судинних тромбозів [39]. Інші дослідники встановили високу специфічність і чутливість (відповідно, 99,2 і 80,0 %) визначення стабільних метаболітів NO – NO(2)(-), NO(3)(-) у сироватці крові та шийці матки, рівень яких має обернену залежність до скоротливої активності міометрія і може бути діагностичним критерієм загрози передчасних пологів [57].

Показано збільшення терміну гестаційного періоду і зменшення частоти передчасних пологів при АФС, індукованому ліпополісахаридами, під впливом морфіну, що пов'язують із його здатністю модулювати вивільнення NO. Навпаки, антагоніст NO-синтази L-NAME усуває цей ефект морфіну, що підтверджує залучен-

ня системи NO [44, 57]. Водночас на моделі АФС, викликаного ліпополісахаридами, продемонстровано неоднозначну дію NO на скоротливу функцію міометрія під час вагітності [42]. NO може бути релаксантом матки, якщо його концентрація невелика. Проте суттєве зниження його утворення призводить до абортів та передчасних пологів. З іншого боку, гіперпродукція NO (може спостерігатись при різних запальних процесах, зокрема при сепсисі), опосередкована індуцибельною NO-синтазою, збільшує маткові скорочення і ризик невиношування вагітності.

Встановлено, що аФЛ інгібують ендотеліальну NO-синтазу, що супроводжується зменшенням синтезу NO, зростанням адгезії лейкоцитів до ендотелію судин і формуванням тромбів. За цих умов донатор NO – S-нітрат-N-ацетил-dl-пеніциламін (SNAP) повністю попереджує зазначені ефекти аФЛ [35]. Показано також, що попередник синтезу NO L-аргінін призводить до позитивних змін у фетоплацентарному кровообігу в пацієнок з передчасними пологами, що є корисним для збереження життєздатності плода [43]. Доведено і факт ініціювання передчасних пологів при інгібуванні синтезу NO блокатором NO-синтази неселективної дії L-NAME, причому цей ефект усувався при застосуванні препаратів із групи прогестинів, які здатні активувати індуцибельну NO-синтазу і цим компенсаторно збільшувати синтез NO [64]. При цьому зменшувалась скоротлива активність матки і пролонгувався термін вагітності.

Незважаючи на те, що донори NO входять до сучасної класифікації токолітичних агентів, які застосовують у клінічній практиці (куди належать, крім них, ще блокатори кальцієвих каналів, бета-адреноміметики, магнію сульфат, інгібітори циклооксигенази, антагоністи рецепторів окситоцину) [65], на сьогодні відсутні переконливі докази ефективності та доцільності застосування попередників синтезу NO для попередження передчасних пологів, збільшення фертильності особин жіночої статі й життєздатності плодів при антифосфоліпідному синдромі [37].

Таким чином, встановлення ролі системи оксиду азоту в патогенезі акушерського АФС та пошук серед модуляторів синтезу NO ефективних засобів корекції змін, що виникають при цьому, є актуальним завданням. Важливість його підтверджується зростанням випадків даної патології та відсутністю єдиної точки зору щодо ролі системи L-аргінін–оксид азоту в її розвитку.

Відповідно до зазначеного вище, метою нашого дослідження було підтвердити доцільність

застосування попередника синтезу оксиду азоту L-аргініну для корекції тромботичних та гестаційних ускладнень, що розвиваються на тлі експериментального антифосфоліпідного синдрому.

АФС моделювали у статевозрілих мишей-самок лінії Balb/c з використанням кардіоліпіну ("Sigma", США), який вводили внутрішньом'язово, чотири рази (30 мкг на 1 ін'єкцію, проміжки між ін'єкціями становили 14 діб) [26]. Для підвищення ефективності імунної відповіді застосовували ад'ювант Фрейнда. Модель АФС формується через 2 тижні після останньої ін'єкції. Тварин з АФС ділили на 2 групи, в одній з яких використовували L-аргінін (препарат "Тівортін", ТОВ "Юрія-Фарм"): вводили 10 діб перед вагітністю і впродовж 17 діб вагітності. Проводили злучку самок (контроль, АФС, АФС+тівортін) із самцями. Дослідження у 3-х групах тварин здійснювали на 18-й день гестаційного періоду.

Статистичну обробку результатів виконано у відділі системних статистичних досліджень університету в програмному пакеті Statsoft STATISTIKA.

Встановлено, що у вагітних мишей з АФС відбувається вкорочення активованого часткового тромбопластинового часу на 46 % порівняно з групою вагітних тварин без АФС, що свідчить про підвищену здатність до тромбоутворення [2, 28]. У контрольній групі вагітність виникла у 50 % мишей, у тварин з АФС – у 42 % особин ( $p < 0,01$ ). Смертність серед вагітних самок (28 %) було відмічено лише у групі тварин з АФС, в яких не проводили корекцію тівортіном. Середня маса плодів на 18-ту добу вагітності в самок з АФС була на 15 % нижчою ( $p < 0,05$ ), ніж плодів від самок контрольної групи.

У гомогенатах плаценти мишей з АФС зареєстровано підвищення рівня гідропероксидів ліпідів на 36 % ( $p < 0,01$ ) та ТБК-активних продуктів на 33 % ( $p < 0,01$ ) з одночасним зниженням активності супероксиддисмутази на 46 % ( $p < 0,01$ ) порівняно з контролем. Вказані зміни супроводжувались зменшенням вмісту стабільного метаболіту NO – NO(2)(-) у гомогенатах матки та плаценти мишей з АФС порівняно з контрольною групою (відповідно, на 64 %,  $p < 0,001$ , та 22 %,  $p < 0,01$ ).

У групі тварин, яким вводили L-тівортін, відмічено нормалізацію тривалості активованого часткового тромбопластинового часу. Серед

мишей, в яких застосовували даний препарат, завагітніло 85 % особин проти 42 % у групі з АФС ( $p < 0,01$ ). Маса плодів у самок, в яких використовували L-тівортін, була на 23 % вищою за показники групи з АФС ( $p < 0,01$ ) і достовірно не відрізнялась від контрольної групи, що свідчить про нормалізацію даного показника. Середня маса новонароджених у самок 3-ї групи була на 17 % вищою ( $p < 0,01$ ) порівняно з контрольною патологією.

Позитивний вплив препарату на фертильність тварин та стан плодів і новонароджених при АФС проявлявся на тлі відновлення показників систем прооксиданти/антиоксиданти та оксиду азоту, що підтверджувалось зменшенням вмісту гідропероксидів ліпідів і ТБК-активних продуктів (на 10 та 10 %,  $p < 0,05$ ), зростанням активності супероксиддисмутази (на 189 %,  $p < 0,01$ ) у плаценті вагітних тварин, збільшенням вмісту NO(2)(-) у гомогенатах матки та плаценти мишей з АФС (відповідно, у 4,0 рази,  $p < 0,001$ , та на 64 %,  $p < 0,01$ ).

**ВИСНОВКИ.** 1. Аналіз даних літератури свідчить про важливу роль у патогенезі акушерського антифосфоліпідного синдрому зменшення синтезу та біодоступності оксиду азоту, що є вирішальним фактором ендотеліальної дисфункції, тромбоутворення та фетоплацентарної недостатності.

2. При експериментальному акушерському антифосфоліпідному синдромі відмічено підвищення здатності до тромбоутворення у вагітних самок, зменшення маси плодів та новонароджених, зростання в плаценті вмісту продуктів пероксидного окиснення ліпідів зі зменшенням активності супероксиддисмутази на тлі зниження рівня синтезу оксиду азоту.

3. Попередник синтезу оксиду азоту аргініновмісний препарат "Тівортін" сприяє відновленню показників гемокоагуляції, систем прооксиданти/антиоксиданти та оксиду азоту в плаценті вагітних мишей, маси плодів та новонароджених тварин при акушерському антифосфоліпідному синдромі.

4. Отримані результати свідчать про доцільність пошуку способів спрямованої корекції порушень гемокоагуляції, стану плаценти, плодів та новонароджених при акушерському антифосфоліпідному синдромі серед речовин з антиоксидантними властивостями, які одночасно здатні активувати синтез оксиду азоту.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Агаркова И. А. Неразвивающаяся беременность: оценка факторов риска и прогнозирование (обзор) / И. А. Агаркова // Мед. альманах. – 2010. – № 4. – С. 82–88.
2. Активность плазменных факторов свертывания крови при воздействии различных магнитных флуктуаций / Е. А. Козяева, В. Ю. Куликов, В. Д. Бут [и др.] // Медицина и образование в Сибири. – 2011. – № 3. – С. 12–17.
3. Антифосфолипидный синдром в структуре бесплодия / А. В. Самойлова, А. А. Осипова, Э. А. Мноян [и др.] // Пробл. репродукции. – 2008. – № 3. – С. 37–39.
4. Арутюнян А. М. Влияние на систему гемостаза беременных с антифосфолипидным синдромом длительной глюкокортикоидной терапии / А. М. Арутюнян, А. Л. Мищенко, Л. А. Казакова // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – № 6. – С. 11–14.
5. Арутюнян А. Сравнительная оценка гемостаза у женщин с антифосфолипидным синдромом в зависимости от проводимой терапии // А. Арутюнян, А. Мищенко, Л. Казакова // Врач. – 2007. – № 7. – С. 63–65.
6. Ахмедзаде В. А. Беременность и роды при антифосфолипидном синдроме: течение, перинатальные исходы / В. А. Ахмедзаде // Мед. новости. – 2011. – № 5. – С. 81–85.
7. Бадалова О. Антифосфолипидный синдром и аномалии прикрепления плаценты / О. Бадалова // Врач. – 2011. – № 11. – С. 65–67.
8. Бокарев И. Н. Антифосфолипидный синдром: современные проблемы / И. Н. Бокарев, А. В. Аршинов, А. Л. Мельников // Клин. медицина. – 2007. – № 85, № 11. – С. 4–8.
9. Вереина Н. К. Частота выявления антифосфолипидных антител и антифосфолипидного синдрома у женщин с тромбозами или акушерскими осложнениями в анамнезе / Н. К. Вереина, С. П. Синицын, В. С. Чулков // Экология человека. – 2011. – № 11. – С. 49–53.
10. Гуревич К. Г. Оксид азота: биосинтез, механизмы действия, функции / К. Г. Гуревич, Н. Л. Шимановский // Вопр. биологической медицинской и фармацевтической химии. – 2000. – № 4. – С. 16–21.
11. Гусина А. А. Циркуляция антифосфолипидных антител и привычное невынашивание беременности: опыт повседневной лабораторной диагностики / А. А. Гусина, Н. Б. Гусина // Репродуктивное здоровье в Беларуси. – 2011. – № 3. – С. 24–33.
12. Джобава Э. М. Плацентарная недостаточность и угрожающие преждевременные роды: актуальные и спорные вопросы диагностики, терапии и профилактики / Э. М. Джобава, С. Ж. Данелян // Лечение и профилактика. – 2012. – № 1. – С. 56–60.
13. Ижедерова И. Р. Особенности развития гипоксических повреждений внутриутробного плода и новорожденного при антифосфолипидном синдроме / И. Р. Ижедерова, Л. Н. Иванов, Т. Н. Охотина // Мед. альманах. – 2010. – № 4. – С. 105–108.
14. Иммунология репродукции // Медицинская иммунология. – 2011. – № 13, № 4–5. – С. 416–445.
15. Калашникова Л. А. Цереброваскулярные нарушения при антифосфолипидном синдроме / Л. А. Калашникова // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2011. – № 5, № 1. – С. 39–43.
16. Камлюк А. М. Антифосфолипидный синдром и невынашивание беременности / А. М. Камлюк, Л. Г. Гракович // Репродуктивное здоровье в Беларуси. – 2010. – № 5. – С. 11–20.
17. Кондратьева Л. В. Профилактика тромбозов при антифосфолипидном синдроме / Л. В. Кондратьева, Т. М. Решетняк // Совр. ревматология. – 2009. – № 3. – С. 18–22.
18. Коркоташвили Е. Влияние патологии системы гемостаза на репродуктивные потери у женщин с тромбозами / Е. Коркоташвили // Врач. – 2010. – № 9. – С. 57–61.
19. Макацария А. Д. Катастрофический антифосфолипидный синдром и тромботический шторм / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе, Д. Х. Хизроева // Сибир. мед. журнал (г. Томск). – 2010. – № 25, № 4–2. – С. 118–123.
20. Маринкин И. О. Роль нарушений в системе гемостаза и полиморфизма генов в патологии гестационного процесса и перинатального периода / И. О. Маринкин, Т. В. Белоусова, В. А. Плюшкин // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия : Биология, клиническая медицина. – 2011. – № 9, № 4. – С. 106–110.
21. Назирова А. А. Диагностика коагулянтов волчаночного типа у женщин / А. А. Назирова, Е. В. Малышева, А. В. Гулин // Вестник Тамбовского университета. Серия : Естественные и технические науки. – 2012. – № 17, № 1. – С. 315–317.
22. Назирова А. А. Критерии диагностики афс / А. А. Назирова, А. В. Гулин, Е. В. Малышева // Вестник Тамбовского университета. Серия : Естественные и технические науки. – 2011. – № 16, № 5. – С. 1388–1389.
23. Нарушения внутриматочного кровообращения и их прегравидарная коррекция у пациенток с тяжелым гестозом в анамнезе / Г. М. Савельева, Е. Ю. Бугеренко, О. Б. Панина, П. А. Клименко // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2010. – № 9, № 3. – С. 5–9.
24. Полетаев А. Б. Аутоантитела и иммунопатология беременности / А. Б. Полетаев, Ф. Алиева // Практик. медицина. – 2010. – № 43. – С. 20–24.
25. Привычное невынашивание беременности: социальная проблема, медицинские решения / С. И. Михалевич, А. Н. Гришкевич, Т. В. Марковская, Л. Г. Гракович // Мед. новости. – 2012. – № 2. – С. 12–18.
26. Прокопюк В. Ю. Экспериментальная оценка эффективности прегравидарной подготовки и лечения антифосфолипидного синдрома / В. Ю. Прокопюк // Клин. та експерим. патологія. – 2011. – № 10, № 2(36), Ч. 1. – С. 79–82.
27. Решетняк Т. М. Новые возможности в лечении антифосфолипидного синдрома / Т. М. Решетняк // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2012. – № 2. – С. 33–41.

28. Рогожина И. Е. Малоинвазивные технологии и система гемостаза при миоме матки / И. Е. Рогожина, Н. Ф. Хворостухина // Саратов. науч.-мед. журнал. – 2011. – **7**, № 3. – С. 587–592.
29. Современные представления об этиологии и патогенезе синдрома потери плода (обзор литературы) / Ю. И. Тирская, Е. Б. Рудакова, И. А. Шакина [и др.] // Урал. мед. журнал. – 2010. – № 1. – С. 100–106.
30. Харкевич О. Н. Ведение беременности и родов у пациенток с антифосфолипидным синдромом / О. Н. Харкевич, Е. А. Латникова // Мед. новости. – 2011. – № 2. – С. 51–59.
31. Alijotas-Reig J. The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): a preliminary first year report / J. Alijotas-Reig, R. Ferrer-Oliveras; EUROAPS Study Group // Lupus. – 2012. – Jun. – **21**(7). – P. 766–768.
32. Alijotas-Reig J. Treatment of refractory obstetric antiphospholipid syndrome: the state of the art and new trends in the therapeutic management / J. Alijotas-Reig // Lupus. – 2013. – Jan. – **22**(1). – P. 6–17.
33. Antiphospholipid antibodies are associated with enhanced oxidative stress, decreased plasma nitric oxide and paraoxonase activity in an experimental mouse model / J. Delgado Alves, L. J. Mason, P. R. J. Ames [et al.] // Rheumatology. – 2005. – **44** (10). – P. 238–244.
34. Antiphospholipid antibodies induce vascular functional changes in mice: a mechanism of vascular lesions in antiphospholipid syndrome? / C. Belizna, A. Lartigue, J. Favre [et al.] // Lupus. – 2008. – Mar. – **17**(3). – P. 185–194.
35. Antiphospholipid antibodies promote leukocyte-endothelial cell adhesion and thrombosis in mice by antagonizing eNOS via beta2GPI and apoER2 / S. Ramesh, C. N. Morrell, C. Tarango [et al.] // J. Clin. Invest. – 2011. – January 4. – **121**(1). – P. 120–131.
36. Atochin D.N. Endothelial nitric oxide synthase transgenic models of endothelial dysfunction / D. N. Atochin // Pflugers Arch. – 2010. – November. – **460**(6). – P. 965–974.
37. Bittar R. E. Management of preterm labor / R. E. Bittar, M. Zugaib // Rev. Bras. Ginecol. Obstet. – 2009. – Aug. – **31**(8). – P. 415–422.
38. Chieko Mineo. New Insights into the Molecular Basis of the Antiphospholipid Syndrome / Mineo Chieko, P. W. Shaul // Drug Discov. Today. Dis. Mech. – 2011. – **8**(1–2). – P. 47–52.
39. Clinical relevance of nitric oxide metabolites and oxidative stress in thrombotic primary antiphospholipid syndrome / P. R. Ames, J. R. Batuca, A. Ciampa [et al.] // J. Rheumatol. – 2010. – Dec. – **37**(12). – P. 2523–2530.
40. Danza A. Antiphospholipid syndrome in obstetrics / A. Danza, G. Ruiz-Irastorza, M. Khamashta // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2012. – Feb. – **26**(1). – P. 65–76.
41. Diagnosis of antiphospholipid syndrome in routine clinical practice / C. Gardiner, J. Hills, S. J. Machin, H. Cohen // Lupus. – 2013. – Jan. – **22**(1). – P. 18–25.
42. Dual effect of nitric oxide on uterine prostaglandin synthesis in a murine model of preterm labour / M. Cella, M. G. Farina, A. P. Dominguez Rubio Di Girolamo [et al.] // Br. J. Pharmacol. – 2010. – **161**(4). – P. 844–855.
43. Effects of oral L-arginine on the pulsatility indices of umbilical artery and middle cerebral artery in preterm labor / K. Rytlewski, R. Olszanecki, R. Lauterbach [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2008. – **138**(1). – P. 23–28.
44. Evaluation of the tocolytic effect of morphine in a mouse model of lipopolysaccharide-induced preterm delivery: the role of nitric oxide / M. Javadi-Paydar, A. Lesani, R. Vakili-pour [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2009. – **147**(2). – P. 166–172.
45. Everett T. R. Drug development in preeclampsia: a 'no go' area? / T. R. Everett, I. B. Wilkinson, C. C. Lees // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2012. – **25**(1). – P. 50–52.
46. Favalaro E. J. Variability and diagnostic utility of antiphospholipid antibodies including lupus anticoagulants / E. J. Favalaro // Int. J. Lab. Hematol. – 2013. – Jun. – **35**(3). – P. 269–274.
47. Gado K. Antiphospholipid syndrome and pregnancy / K. Gado, G. Domjan // Orv. Hetil. – 2012. – Aug 5. – **153**(31). – P. 1207–1218.
48. Gris J. C. Antiphospholipid syndrome: looking for a refocusing / J. C. Gris, S. Bouvier // Thromb Res. – 2013. – Jan. – **131**. – Suppl 1. – P. 28–31.
49. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) / S. Miyakis, M. D. Lockshin, T. Atsumi, D. W. Branch [et al.] // J. Thromb. Haemost. – 2006. – **4**(2). – P. 295–306.
50. Klabunde R.E. Cardiovascular Physiology Concepts / R. E. Klabunde // Lippincott Williams & Wilkins, 2<sup>nd</sup> edition, 2011. – 256 p.
51. Management of antiphospholipid syndrome / D. Saadoun, J. C. Piette, D. Wahl, N. Costedoat-Chalumeau // Rev. Med. Interne. – 2012. – Apr. – **33**(4). – P. 217–222.
52. Management of obstetric antiphospholipid syndrome / G. R. Jesus, F. C. Santos, C. S. Oliveira [et al.] // Curr. Rheumatol. Rep. – 2012. – Feb. – **14**(1). – P. 79–86.
53. Martinez-Zamora M. A. Recurrent miscarriage, antiphospholipid antibodies and the risk of thromboembolic disease / M. A. Martinez-Zamora, R. Cervera, J. Balasch // Clin. Rev. Allergy. Immunol. – 2012. – Dec. – **43**(3). – P. 265–274.
54. Michel T. Cellular signaling and NO production / T. Michel, P. M. Vanhoutte // Pflugers Arch. – 2010. – **459**, № 6. – P. 807–816.
55. Moore C. Functional regulation of vascular and platelet activity during thrombosis by nitric oxide and endothelial nitric oxide synthase / C. Moore, C. Tymvios, M. Emerson // Thromb Haemost. – 2010. – Aug. – **104**(2). – P. 342–349.
56. Napoli C. Nitric oxide and pathogenic mechanisms involved in the development of vascular diseases / C. Napoli, L. J. Ignarro // Arch. Pharm. Res. – 2009. – **32**, № 8. – P. 1103–1108.

57. Nitric oxide metabolite levels and assessment of cervical length in the prediction of preterm delivery among women undergoing symptomatic preterm labor / L. Giannella, R. Beraldi, S. Giuliani [et al.] // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2012. – Mar. – **116**(3). – P. 223–227.
58. Nitrite and nitrate plasma levels, as markers of nitric oxide synthesis, in antiphospholipid antibodies-related conditions and in thrombotic thrombocytopenic purpura / C. Porta, I. Buggia, I. Bonomi, R. Caporali [et al.] // *Thromb Haemost.* – 1997. – Aug. **78**(2). – P. 965–967.
59. Onea R. Coronary microvasculopathy and intracardiac thrombosis in antiphospholipid syndrome / R. Onea, P. Germain, A. Zimmermann // *Arch. Cardiovasc. Dis.* – 2012. – Aug. – **105**(8–9). – P. 461–462.
60. Pengo V. High intensity anticoagulation in the prevention of the recurrence of arterial thrombosis in antiphospholipid syndrome: 'PROS' and 'CONS' / V. Pengo, G. Ruiz-Irastorza, G. Denas // *Autoimmun. Rev.* – 2012. – Jun. – **11**(8). – P. 577–580.
61. Pregnancy and antiphospholipid syndrome / N. Costedoat-Chalumeau, G. Guettrot-Imbert, V. Lequern [et al.] // *Rev. Med. Interne.* – 2012. – Apr. – **33**(4). – P. 209–216.
62. Pregnancy outcome in patients with antiphospholipid syndrome after cerebral ischaemic events: an observational study / R. Fischer-Betz, C. Specker, R. Brinks, M. Schneider // *Lupus.* – 2012. – Oct. – **21**(11). – P. 1183–1189.
63. Staub H. L. Anti-phosphatidylethanolamine antibody, thromboembolic events and the antiphospholipid syndrome / H. L. Staub, M. L. Bertolaccini, M. A. Khamashta // *Autoimmun. Rev.* – 2012. – Dec. – **12**(2). – P. 230–234.
64. Tiboni G. M. Progestational agents prevent preterm birth induced by a nitric oxide synthesis inhibitor in the mouse / G.M. Tiboni, A. del Corso, F. Marotta // *In vivo.* – 2008. – **22**. – P. 447–450.
65. Tocolytic therapy in threatened preterm labor / Z. Kimber-Trojnar, B. Leszczynska-Gorzela, B. Marciniak [et al.] // *Ginekol. Pol.* – 2010. – Feb. – **81**(2). – P. 120–124.
66. Wijetilleka S. Novel insights into pathogenesis, diagnosis and treatment of antiphospholipid syndrome / S. Wijetilleka, T. Scoble, M.Khamashta // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2012. – Sep. – **24**(5). – P. 473–481.
67. Wittstein I. S. Depression, anxiety, and platelet reactivity in patients with coronary heart disease / I. S. Wittstein // *Eur. Heart J.* – 2010. – **31**(13). – P. 1548–1550.

**Е. А. Посохова, И. Ю. Сак, С. Р. Сампара**

*ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. Я. ГОРБАЧЕВСКОГО*

## **АКУШЕРСКИЙ АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ И СИСТЕМА ОКСИДА АЗОТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)**

### **Резюме**

*Анализ данных литературы и результаты собственных исследований свидетельствуют о важной роли в патогенезе акушерского антифосфолипидного синдрома уменьшения синтеза и биодоступности оксида азота, что является решающим фактором эндотелиальной дисфункции, тромбообразования и фетоплацентарной недостаточности. При экспериментальном акушерском антифосфолипидном синдроме отмечено повышение способности к тромбообразованию у беременных самок, уменьшение массы плодов и новорожденных, возрастание в плаценте содержания продуктов перекисного окисления липидов с уменьшением активности супероксиддисмутазы на фоне снижения уровня синтеза оксида азота. Предшественник синтеза оксида азота аргининсодержащий препарат "Тивортин" способствует восстановлению показателей гемокоагуляции, систем прооксиданты/антиоксиданты и синтеза оксида азота в плаценте беременных мышей, массы плодов и новорожденных животных при акушерском антифосфолипидном синдроме. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности поиска способов целенаправленной коррекции нарушений гемокоагуляции, состояния плаценты, плодов и новорожденных при акушерском антифосфолипидном синдроме среди веществ с антиоксидантными свойствами, которые одновременно способны активировать синтез оксида азота.*

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** акушерство, антифосфолипидный синдром, оксид азота.

**OBSTETRIC ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME AND NITRIC OXIDE SYSTEM  
(REVIEW OF THE LITERATURE AND RESULTS OF THE RESEARCH).**

**Summary**

*The analysis of literature data and results of the research suggest an important role in the pathogenesis of obstetric antiphospholipid syndrome reducing the synthesis and bioavailability of nitric oxide. This is a decisive factor for endothelial dysfunction, thrombosis and placental insufficiency. In the experimental obstetric antiphospholipid syndrome an increase in the ability to thrombosis in pregnant females, reducing the weight of fetuses and newborns, an increase of lipid peroxidation products with concomitant reduced activity of superoxide dismutase, decreased level of nitric oxide synthesis in placenta were found. The precursor of nitric oxide synthesis arginine-containing preparation Tivortin helps to restore blood coagulation indicators, prooxidants/antioxidants correlation, and nitric oxide level in the placenta of pregnant mice, the mass of fetal and neonatal animals. The results are promising for targeted correction of blood coagulation disorders, the state of placenta, fetuses and newborns in obstetric antiphospholipid syndrome by agents with antioxidant properties that are also able to activate the synthesis of nitric oxide.*

**KEY WORDS: obstetrics, antiphospholipid syndrome, nitric oxide.**

Отримано 09.01.14

**Адреса для листування:** К. А. Посохова, Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, м. Воли, 1, Тернопіль, 46001, Україна.



**В. М. Нечипорук<sup>1</sup>, Н. В. Заїчко<sup>1</sup>, А. В. Мельник<sup>1</sup>, М. М. Корда<sup>2</sup>**  
 ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ М. І. ПИРОГОВА<sup>1</sup>  
 ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО<sup>2</sup>

## РОЛЬ ТИРЕОЇДНИХ ГОРМОНІВ В ОБМІНІ ГОМОЦИСТЕЇНУ

*В огляді наведено дані щодо впливу йодовмісних гормонів щитоподібної залози на метаболізм гомоцистеїну. Показано, що більшість літературних даних свідчить про підвищення рівня гомоцистеїну в сироватці крові при гіпотиреозі, це може бути наслідком як порушення функціонування ферментів метаболізму гомоцистеїну, так і пригнічення клубочкової фільтрації нирок, що призводить до зменшення елімінації гомоцистеїну з плазми крові. Продемонстровано, що при гіпотиреозі гіпергомоцистеїнемія асоціюється з гіперхолестеролемією і така асоціація може бути важливим фактором ризику розвитку серцево-судинних захворювань у пацієнтів з гіпотиреозом. У більшості робіт зафіксовано зниження рівня гомоцистеїну в сироватці крові при гіпертиреозному стані, проте механізм такого зниження залишається незрозумілим. Зроблено висновок, що наявні в літературі дані не дозволяють скласти єдиної схеми щодо впливу тиреоїдних гормонів на процеси метаболізму гомоцистеїну в організмі. Подальші дослідження впливу тироксину і трийодтироніну на обмін сірковмісних амінокислот дадуть можливість покращити розуміння механізмів формування патологічних станів, асоційованих з порушеннями їх обміну, та оптимізувати підходи до фармакотерапії таких станів.*

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** тиреоїдні гормони, сірковмісні амінокислоти, гомоцистеїн, метаболізм.

Метаболізм сірковмісних амінокислот усе більше привертає увагу спеціалістів, що пов'язано з їх істотним внеском у підтримання цілісності клітинних систем і редокс-потенціалу клітини, знешкодження ксенобіотиків, забезпечення пулу органічних сульфатів у клітинах і процесів метилування. Особливого значення набуває порушення обміну гомоцистеїну, оскільки підвищення в крові його концентрації є серйозним фактором ризику розвитку ряду захворювань серцево-судинної системи, як-от атеросклерозу, гіпертонії чи венозного тромбозу [1, 3, 4, 7, 55].

Відомо також, що гіпотиреоз, який характеризується недостатньою кількістю йодтиронінів, і гіпертиреоз, при якому відбувається посилене продукування йодтиронінів, можуть супроводжуватися судинними розладами, розвитком атеросклерозу, тромбофіліями [6, 36, 42, 48, 52, 54]. Закономірно виникає питання, чи кардіоваскулярні розлади, що мають місце при гіпо- та гіперпродукції гормонів щитоподібної залози, не зумовлені, хоча б частково, порушенням обміну гомоцистеїну в орга-

© В. М. Нечипорук, Н. В. Заїчко, А. В. Мельник, М. М. Корда, 2014.

нізмі. В даній статті проведено огляд опублікованих на сьогодні результатів досліджень, присвячених вивченню проблеми метаболізму гомоцистеїну при гіпо- і гіпертиреозі.

Гомоцистеїн – сірковмісна амінокислота, що утворюється в організмі людини в результаті метаболізму незамінної амінокислоти метіоніну, джерелом якого є білки їжі. При взаємодії метіоніну з АТФ під впливом ферменту S-аденозилметіонінсинтетази утворюється його похідне – S-аденозилметіонін, який, втрачаючи метильну групу, перетворюється на S-аденозилгомоцистеїн, що, у свою чергу, під впливом ферменту S-аденозилгомоцистеїнгідролази розщеплюється на аденозин і гомоцистеїн. Гомоцистеїн метаболізується одним із двох шляхів – реметилуванням або транссульфуванням. У циклі реметилування гомоцистеїн перетворюється до метіоніну ферментом бетаїнгомоцистеїнметилтрансферазою, яка як донор метильних груп використовує бетаїн, або ферментом гомоцистеїнметилтрансферазою, донором метильних груп для якої є N<sub>5</sub>-метилтетрагідрофолієва кислота, а коферментом – похідне вітаміну B<sub>12</sub> метилкобаламін. Шлях транссульфування гомоцис-

теїну призводить до утворення цистеїну. Коферментом ферментів транссульфування гомоцистеїну і десульфування цистеїну (цистатіонін- $\beta$ -синтази, цистатіонін- $\gamma$ -ліази і цистеїнамінотрансферази) є похідне вітаміну  $B_6$  – піридоксальфосфат.

Набуті чи спадкові розлади діяльності ферментів, які забезпечують процеси реметилування та транссульфування, призводять до порушень обміну сірковмісних амінокислот, збільшення чи зменшення вмісту в крові й клітинах гомоцистеїну [22, 24, 25, 56]. Серед набутих причин розвитку гіпергомоцистеїнемії виділяють малорухомий спосіб життя та наявність шкідливих звичок. Виражено впливає на рівень гомоцистеїну в організмі також недостатнє надходження вітамінів з їжею, оскільки перетворення гомоцистеїну до метіоніну потребує метилкобаламіну та метилфолату, а утилізація гомоцистеїну, яка відбувається через шлях транссульфування, вимагає наявності піридоксальфосфату. На вміст гомоцистеїну впливає також недостатня забезпеченість організму рибофлавіном, оскільки фермент метилентетрагідрофолатредуктаза є ФАД-залежним. Вагомим доказом причетності вітамінів  $B_2$ ,  $B_6$ ,  $B_9$ ,  $B_{12}$  до регуляції гомеостазу гомоцистеїну є факт їх використання для попередження гіпергомоцистеїнемії та лікування і профілактики захворювань, що з нею патогенетично пов'язані [1, 37]. Застосування антагоністів даних вітамінів призводить до транзиторного підвищення рівня гомоцистеїну. Зокрема, гіпергомоцистеїнемічний ефект притаманний антиепілептичним засобам, які є антагоністами фолієвої кислоти [14], речовинам, що структурно подібні до фенобарбіталу і метаболізм яких потребує метилування [11], імунодепресантам, конкурентним інгібіторам фосфодіестерази, які викликають порушення метаболізму вітаміну  $B_6$  [12].

Останнім часом усе більше уваги приділяють вивченню регуляторної ролі гормонів у обміні сірковмісних амінокислот і власне в обміні гомоцистеїну. Зокрема, встановлено, що на метаболізм гомоцистеїну впливають інсулін, глюкагон, глюкокортикоїди і статеві гормони [2, 5, 13, 26, 44, 51]. Показано, що дефіцит інсуліну, індукований введенням щурам стрептозотозину, призводить до зниження рівня гомоцистеїну в сироватці крові та зменшення активності цистатіонін- $\beta$ -синтази в печінці, тоді як введення інсуліну викликає нормалізацію цих показників [15, 27, 34]. Виявлено, що в людей при цукровому діабеті 1 та 2 типів рівень гомоцистеїну в крові є нижчим порівняно зі здоровими особами [19, 39]. Обговорюється роль

мелатоніну в регуляції метаболізму гомоцистеїну. В роботах [16, 32] показано, що введення щурам мелатоніну призводить до зниження рівня даної амінокислоти в плазмі крові, проте механізм такого феномена залишається невідомим. Доведено вплив глюкокортикоїдів на обмін сірковмісних амінокислот. Виявлено, що в сироватці крові щурів після адреналектомії концентрація гомоцистеїну підвищується, тоді як замісна терапія дексаметазоном сприяє нормалізації рівня цієї амінокислоти [51]. Такий ефект автори пояснюють активацією під впливом дексаметазону метаболізму гомоцистеїну, зокрема посиленням його катаболізму в шляхах транссульфування. Виявлено також, що рівень гомоцистеїну може як підвищуватися, так і знижуватися при довготривалому лікуванні пацієнтів з автоімунними захворюваннями із використанням глюкокортикоїдів [21, 33]. Рівень гомоцистеїну зменшується при овариєктомії, при цьому замісна гормональна терапія естрогенами практично відновлює даний показник до рівня інтактних самок. При кастрації самців було виявлено результати, що свідчать про достовірне зростання активності ферменту цистатіонін- $\beta$ -синтази, тоді як при замісній терапії тестостероном його активність зменшується [2, 9, 17, 20].

Одними з найважливіших гормонів, які регулюють усі види метаболізму в організмі, є гормони щитоподібної залози. Було показано причетність тиреоїдних гормонів до обміну гомоцистеїну. Виявлено, що в пацієнтів із гіпотиреозом має місце зростання вмісту гомоцистеїну, а при замісній терапії тироксином настає нормалізація даного показника до рівня здорових осіб [10]. Автори навели декілька доказів, що гіпотиреоз є незалежним фактором, який призводить до гіпергомоцистеїнемії: 1) пацієнти з гіпотиреозом мають нижчий рівень фолату порівняно з контрольними особами; 2) негативні зміни в клубочковій фільтрації, які виникають внаслідок порушення функцій щитоподібної залози при гіпотиреозі, можуть викликати зменшення елімінації гомоцистеїну з плазми крові. Подібні результати отримали також F. Varbe та ін. (2001) [31], які продемонстрували, що гіпотиреоз у людей призводить до зростання концентрації гомоцистеїну в крові в середньому на 27 %, холестеролу – на 100 % та креатиніну – на 37 %. Автори дійшли висновку, що тимчасове підвищення у плазмі крові вмісту гомоцистеїну і холестеролу при гіпотиреозі є наслідком пригніченої клубочкової фільтрації нирок і таке підвищення може спричиняти зростання ризику розвитку серцево-судинних захворювань у пацієнтів з гіпотиреозом [47].

Дослідження, проведене за програмою "National Health and Nutrition Examination Survey" в 2001 р. серед загальної чисельності населення США, показало позитивний взаємозв'язок між гіпотиреозом та гіперхолестеролемією і гіпергомоцистеїнемією [41]. Майже у 90 % хворих на гіпотиреоз було виявлено збільшення вмісту холестеролу і гомоцистеїну в сироватці крові. Така висока поширеність гіперхолестеролемії і гіпергомоцистеїнемії при гіпотиреозі є доказом асоціації гіпотиреозу й атеросклеротичних захворювань. Автори припускають, що поряд зі зниженням клубочкової фільтрації нирок, доказом чого було зростання рівня креатиніну в сироватці крові, важливою причиною підвищення концентрації гомоцистеїну при гіпотиреозі є пригнічення активності флавопротеїну метилентетрагідрофолатредуктази, що каталізує реакцію реметилювання гомоцистеїну до метіоніну.

M. Christ-Crain та ін. (2003) [18] досліджували рівні С-реактивного протеїну і гомоцистеїну в людей з гіпотиреозом та оцінювали ефективність замісної терапії L-тироксином. Результати дослідження показали, що концентрація гомоцистеїну достовірно корелювала з вільним тироксином, вітаміном B<sub>12</sub>, фолієвою кислотою і креатиніном у крові. Встановлено, що замісна терапія L-тироксином не справила істотного впливу на концентрацію гомоцистеїну або С-реактивного протеїну. Автори стверджують, що високі концентрації гомоцистеїну та С-реактивного протеїну можуть бути додатковими факторами, які пояснюють появу серцево-судинних захворювань при гіпотиреозі. Подібний взаємозв'язок досліджено також у роботі [50], де показано, що в пацієнтів з найбільш низькими значеннями тироксину мають місце значно вищі рівні С-реактивного білка і гомоцистеїну в сироватці крові. Крім того, виявлено, що високі рівні С-реактивного білка призводять до зменшення товщини інтими артеріальних судин. Результати даного дослідження дають змогу стверджувати, що рівні тироксину та С-реактивного білка в крові є факторами ризику розвитку серцево-судинних патологій у пацієнтів з гіпотиреозом.

S. Hustad та ін. (2004) [43] досліджували взаємозв'язок між фенотиповою експресією гена метилентетрагідрофолатредуктази (677Ц→Т поліморфізм) та концентрацією гомоцистеїну в плазмі пацієнтів із дисфункцією щитоподібної залози. Точкова мутація, що пов'язана із заміною цитозину на тимін у нуклеотиді 677 (677Ц→Т) в гені метилентетрагідрофолатредуктази, є найбільш частим генетичним дефектом, який виявляють при гіпергомо-

цистеїнемії. Було встановлено, що пацієнти з гіпертиреозом мають низьку концентрацію гомоцистеїну. Загальне підвищення рівня гомоцистеїну було найбільшим у пацієнтів з алелем Т, особливо при низькій концентрації рибофлавіну. Під час антитиреоїдного лікування концентрація флавінових кофакторів ФАД і ФМН у плазмі знизилася, а гомоцистеїну – зросла. Автори припускають, що тиреоїдні гормони можуть впливати на експресію генів ферментів рибофлавінкінази та рибофлавінсинтази і таким чином впливають на активність ФАД-залежного ферменту метилентетрагідрофолатредуктази.

O. Jr. Mayer та ін. (2006) [35] досліджували поширеність гіпотиреозу в пацієнтів з вираженою ішемічною хворобою серця. За результатами дослідження встановлено, що гіпотиреоз у 4 рази частіше зустрічається в жінок, ніж у чоловіків. Було виявлено, що гіпотиреоз у чоловіків і жінок супроводжується значно вищою концентрацією гомоцистеїну (на 4–5 мкмоль/л). Таке зростання концентрації гомоцистеїну підвищує ризик розвитку коронарних хвороб серця на 32 %, а інсульту – на 59 %. Автори зробили висновок, що причиною підвищення гомоцистеїну при гіпотиреозі є скорочення швидкості клубочкової фільтрації або зниження активності метилентетрагідрофолатредуктази – ключового ферменту реметилювання гомоцистеїну до метіоніну. Подібний результат отримали й інші автори. Зокрема, V. Sakal та ін. (2007) [28] оцінювали концентрації гомоцистеїну та фібриногену в сироватці крові хворих на гіпотиреоз. Показано, що при даній патології рівень гомоцистеїну та фібриногену був значно вищим, ніж у здорових людей. Встановлено негативну кореляцію між рівнями гомоцистеїну, фолату та вітаміну B<sub>12</sub> у пацієнтів з гіпотиреозом. Автори дійшли висновку, що патогенез підвищення концентрації гомоцистеїну при гіпотиреозі може бути спричинений пригніченням процесу його реметилювання внаслідок зниження концентрацій фолієвої кислоти і вітаміну B<sub>12</sub>.

Збільшення вмісту гомоцистеїну в сироватці крові при гіпотиреозі було також показано A. Orzechowska-Pawilojc та ін. (2007) [30]. Автори встановили зростання рівня фолієвої кислоти з одночасним зниженням концентрації ціанокобаламіну в крові жінок, хворих на гіпотиреоз. Такий ефект вони пояснюють порушенням всмоктування вітаміну B<sub>12</sub> в кишковому тракті з одночасним виснаженням пулу вітаміну B<sub>12</sub> у печінці. Було показано, що концентрація B<sub>12</sub> негативно корелює з рівнем гомоцистеїну при гіпотиреозі до та після замісної терапії тироксином. Автори

підтвердили попередні спостереження, що стан щитоподібної залози визначає обмін гомоцистеїну як за рахунок впливу на утворення даної амінокислоти, так і внаслідок впливу на її виведення з організму. Факт тісного взаємозв'язку між рівнем гомоцистеїну в сироватці крові й гіпотиреозом підтверджено в роботі [49]. Концентрація гомоцистеїну на 113 % вища в пацієнтів з гіпотиреозом порівняно з контрольною групою. Вміст гомоцистеїну позитивно корелює з рівнями тиреотропного гормону, креатиніну та віком і негативно – з рівнем вільного тироксину в крові. Автори навели декілька доказів, що збільшення вмісту гомоцистеїну може бути результатом впливу двох механізмів, а саме: посилення синтезу або зменшення кліренсу гомоцистеїну та зниження швидкості клубочкової фільтрації. Це підтверджується тим фактом, що зниження синтезу гормонів щитоподібної залози призводить, з одного боку, до зменшення активності ферменту реметилювання гомоцистеїну в печінці – метилентетрагідрофолатредуктази, а з іншого – до підвищення (на 54 % порівняно з контрольною групою) вмісту сироваткового креатиніну (проведений кореляційний аналіз показав позитивний зв'язок між гомоцистеїном і рівнем сироваткового креатиніну в пацієнтів з гіпотиреозом).

Рівень гомоцистеїну в крові змінюється не тільки при гіпо-, але й при гіпертиреоїдному станах. У роботах [29, 45] показано, що у хворих на гіпертиреоз концентрація загального гомоцистеїну в плазмі крові є низькою, а рівні фолієвої кислоти, рибофлавіну і кобаламіну підвищені й корелюють з креатиніном сироватки крові. Після антитиреоїдної терапії концентрація загального гомоцистеїну збільшується, а вміст фолієвої кислоти, кобаламіну, рибофлавіну, флавінмононуклеотиду і флавінаденіндинуклеотиду значно зменшується.

К. М. Colleran та ін. (2005) [40], досліджуючи пацієнтів з короточасним гіпертиреозом, показали, що короткостроковий субклінічний гіпертиреоз, індукований введенням метимазолу, призводить до зниження рівня гомоцистеїну в крові. Механізм такого впливу залишився невідомим. Автори припускають, що введення метимазолу індукує підвищення концентрації кофакторів та ферментів, які беруть участь у метаболізмі гомоцистеїну. Було встановлено збільшення концентрації фолієвої кислоти, яке компенсувалося незначним зменшенням рівня вітаміну B<sub>6</sub>, необхідного кофактора шляху транссульфування гомоцистеїну. Автори дійшли висновку, що метимазол може запобігати розвитку гіпотиреозіндукованої гіпергомоцистеїнемії.

В. G. Nedrebo та ін. (2001) [46] досліджували пацієнтів з гіпер- та гіпотиреозом до і після лікування протягом 12 місяців. Отримані авторами результати дозволили їм зробити такі висновки: 1) концентрація гомоцистеїну в крові підвищується при гіпотиреозі й знижується при гіпертиреозі; 2) під час антитиреоїдного лікування концентрація гомоцистеїну поступово наближається до відповідних показників пацієнтів контрольних груп; 3) паралельні зміни вмісту в сироватці крові креатиніну та гомоцистеїну можуть свідчити про нирковий механізм елімінації гомоцистеїну; 4) сильні коваріації між рівнями гомоцистеїну і холестеролу в сироватці крові можуть збільшити ризик появи серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з гіпотиреозом.

В експериментальних роботах на щурах було зафіксовано суперечливі дані щодо впливу тиреоїдних гормонів на вміст гомоцистеїну в сироватці крові [8]. Рівень гомоцистеїну в плазмі крові тварин з гіпотиреозом практично не відрізнявся від такого в контрольній групі й був значно вищим, ніж у групі з гіпертиреозом. Встановлено тісну кореляцію між рівнем загального гомоцистеїну плазми і рівнем гормонів щитоподібної залози. Результати дослідження не виявили значимого зв'язку між загальним вмістом гомоцистеїну в плазмі крові й рівнями фолієвої кислоти і вітаміну B<sub>12</sub>.

W. Ibrahim та ін. (2011) [23] досліджували вплив постпубертатного гіпотиреозу на біохімічні зміни в щурів-самців та його вплив на функцію яєчок. Моделювали гіпотиреоз шляхом введення хімічної речовини пропілтіоурацилу. Автори спостерігали зниження концентрацій трийодтироніну та тиреотропного гормону в крові тварин з гіпотиреозом, що супроводжувалося достовірним підвищенням концентрацій гомоцистеїну, загальних метаболітів NO, малонового діальдегіду і збільшенням кількісного співвідношення GSSG/GSH. Використання фолієвої кислоти призвело до підвищення сперматогенезу та зниження рівня гомоцистеїну і малонового діальдегіду. Автори зробили висновок, що постпубертатний гіпотиреоз у щурів-самців пов'язаний із розвитком гіпергомоцистеїнемії та активацією оксидативного стресу, а використання фолієвої кислоти запобігає розвитку даних порушень.

Дослідження впливу трийодтироніну та ретиноевої кислоти на активність гліцин-N-метилтрансферази і концентрацію гомоцистеїну в щурів показало, що існує зв'язок між ретиноевою кислотою, тиреоїдним статусом організму й активністю гліцин-N-метилтрансферази – одного з ключових ферментів мета-

болізму гомоцистеїну [53]. Введення ретиноєвої кислоти призводило до зростання активності гліцин-N-метилтрансферази у печінці здорових тварин на 72 % і у печінці щурів з гіпотиреозом – на 69 %. Рівень гомоцистеїну в плазмі крові при гіпотиреозі був більшим на 77 % від аналогічного показника у контрольній групі тварин. Введення ретиноєвої кислоти при гіпотиреозі також призвело до підвищення на 57 % активності метіонінсинтази. У свою чергу, замісна терапія трийодтироном викликала зниження активності бетаїнгомоцистеїнметилтрансферази на 70 % в обох групах незалежно від введення ретиноєвої кислоти. Автори дійшли висновку, що тиреоїдний статус організму впливає на метаболізм гомоцистеїну в щурів через модулювання активностей гліцин-N-метилтрансферази, метіонінсинтази і бетаїн-

гомоцистеїнметилтрансферази, проте можливість екстраполяції цих висновків на організм людини потребує подальших досліджень.

Таким чином, наявні в літературі дані не дозволяють скласти єдиної схеми щодо впливу тиреоїдних гормонів на процеси метаболізму сірковмісних амінокислот в організмі, зокрема на рівень гомоцистеїну в сироватці крові. Практично недослідженим залишається функціональний стан ферментів, що забезпечують процеси метилування і транссульфування гомоцистеїну, а також десульфуровування цистеїну при гіпо- та гіпертиреозі. Подальші дослідження впливу тиреоїдних гормонів на обмін сірковмісних амінокислот дозволять покращити розуміння механізмів формування патологічних станів, асоційованих з порушеннями їх обміну, та оптимізувати підходи до фармакотерапії таких станів.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гіпергомоцистеїнемія, поширеність серед здорових та хворих на судинні ураження, зв'язок зі станом вітамінів В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub> та В<sub>12</sub> та поліморфізмом за геном метилентетрагідрофолатредуктази / О. О. Пентюк, М. Б. Луцюк, І. І. Андрушко [та ін.] // Буковин. мед. вісник. – 2005. – **9**, № 2. – С. 189–192.
2. Мельник А. В. Статеві відмінності метаболізму гомоцистеїну в печінці щурів / А. В. Мельник, Н. В. Заїчко, Н. І. Волощук // Мед. хімія. – 2013. – **15**, № 1 (54). – С. 20–25.
3. Метаболізм гомоцистеїну та його роль у патології / О. О. Пентюк, М. Б. Луцюк, І. І. Андрушко [та ін.] // Укр. біохім. журн. – 2003. – **75**, № 1. – С. 5–17.
4. Навчальні таблиці по метаболізму сірковмісних амінокислот / О. О. Пентюк, А. В. Мельник, Н. В. Заїчко, М. Б. Луцюк // Мед. хімія. – 2010. – **12**, № 3. – С. 134–139.
5. Нечипорук В. М. Вплив глюкокортикоїдів на вміст гомоцистеїну в крові / В. М. Нечипорук, М. М. Корда // Мед. хімія. – 2010. – **12**, № 3. – С. 35–38.
6. Biondi B. Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease / B. Biondi, I. Klein // *Endocrinol.* – 2004. – **24**, № 1. – P. 1–13.
7. Brosnan J. T. The sulfur-containing amino acids: an overview / J. T. Brosnan, M. E. Brosnan // *J. Nutr.* – 2006. – **136**, № 6. – P. 1636–1640.
8. Changes in plasma homocysteine levels of rats with experimentally induced hypothyroidism and hyperthyroidism / Y. Ozkan, E. Donder, H. Guney [et al.] // *Neuro Endocrinol. Lett.* – 2005. – **26**, № 5. – P. 536–540.
9. Consumption of repeatedly heated soy oil increases the serum parameters related to atherosclerosis in ovariectomized rats / S. K. Adam, S. Das, I. N. Soelaiman [et al.] // *Tohoku J. Exp. Med.* – 2008. – **215**, № 3. – P. 219–226.
10. Determinants of changes in plasma homocysteine in hyperthyroidism and hypothyroidism / M. J. Diekmann, N. M. van der Put, H. J. Blom [et al.] // *Clin. Endocrinol (Oxf)*. – 2001. – **54**, № 2. – P. 197–204.
11. Dierkes J. Fenofibrate-induced hyperhomocysteinaemia: clinical implications and management / J. Dierkes // *Drug. Saf.* – 2003. – **26**, № 2. – P. 81–91.
12. Effect of cyclosporine A on total homocysteine level in a rabbit model / M. H. Sipahioğlu, E. Sağlam, O. Oymak [et al.] // *Transplant. Proc.* – 2005. – **37**, № 5. – P. 2371–2374.
13. Effects of certain micronutrients and melatonin on plasma lipid, lipid peroxidation, and homocysteine levels in rats / G. Baydas, O. Yılmaz, S. Celik [et al.] // *Arch. Med. Res.* – 2002. – **33**, № 6. – P. 515–519.
14. Effects of common anti-epileptic drugs on the serum levels of homocysteine and folic acid / Z. Paknahad, A. Chitsaz, A. H. Zadeh [et al.] // *Int. J. Prev. Med.* – 2012. – **3** (Suppl 1). – P. 186–190.
15. Effects of diabetes and insulin on betaine-homocysteine S-methyltransferase expression in rat liver / S. Ratnam, E. P. Wijekoon, B. Hall [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2006. – **290**, № 5. – P. 933–939.
16. Effects of prostaglandin E1, melatonin, and oxytetracycline on lipid peroxidation, antioxidant defense system, paraoxonase (PON1) activities, and homo-

- cysteine levels in an animal model of spinal cord injury / C. Topsakal, N. Kilic, F. Ozveren [et al.] // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 2003. – **28**, № 15. – P. 1643–1652.
17. Effects of repeatedly heated palm oil on serum lipid profile, lipid peroxidation and homocysteine levels in a post-menopausal rat model / S. K. Adam, I. N. Soelaiman, N. A. Umar [et al.] // *McGill. J. Med.* – 2008. – **11**, № 2. – P. 145–151.
18. Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and a double-blind, placebo-controlled trial / M. Christ-Crain, C. Meier, M. Guglielmetti [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2003. – **166**, № 2. – P. 379–386.
19. Elevated plasma adiponectin and decreased plasma homocysteine and asymmetric dimethylarginine in children with type 1 diabetes / K. Heilman, M. Zilmer, K. Zilmer [et al.] // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 2009. – **69**, № 1. – P. 85–91.
20. El-Sweify S. E. A novel concept to preserve the beneficial effects of hormone replacement therapy in bilaterally female ovariectomized rats: role of lovastatin therapy / S. E. El-Sweify, M. E. Asker, S. I. Ali // *Pharmacol. Res.* – 2002. – **45**, № 3. – P. 167–173.
21. Erb N. Homocysteine modulation as a reason for continuous folic acid supplementation in methotrexate-treated rheumatoid arthritis patients / N. Erb, G. D. Kitas // *Rheumatology*. – 2001. – **40**. – P. 715–716.
22. Ferechide D. Hyperhomocysteinemia in renal diseases / D. Ferechide, D. Radulescu // *J. Med. Life*. – 2009. – **2**, № 1. – P. 53–59.
23. Folic acid alleviates oxidative stress and hyperhomocysteinemia involved in testicular dysfunction of hypothyroid rats / W. Ibrahim, E. Tousson, E. M. Ali, [et al.] // *Gen. Comp. Endocrinol.* – 2011. – **174**, № 2. – P. 143–149.
24. Functional consequences of homocysteinylolation of the elastic fiber proteins fibrillin-1 and tropoelastin / D. Hubmacher, J. T. Cirulis, M. Miao [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2010. – **285**, № 2 – P. 1188–1198.
25. Gene-environment and gene-gene interaction in the determination of plasma homocysteine levels in healthy middle-aged men / V. Dekou, V. Gudnason, E. Hawe [et al.] // *Thromb. Haemost.* 2001. – **85**, №1. – P. 67–74.
26. Glueck C. J. Thrombotic events after starting exogenous testosterone in men with previously undiagnosed familial thrombophilia / C. J. Glueck, N. Goldenberg, S. Budhani // *Transl. Res.* – 2011. – **158**, № 4. – P. 225–234.
27. Gursu M. F. Insulin increases homocysteine levels in a dose-dependent manner in diabetic rats / M. F. Gursu, G. Baydas, G. Cikim // *Arch. Med. Res.* – 2002. – **33**, № 3. – P. 305–307.
28. Homocysteine and fibrinogen changes with L-thyroxine in subclinical hypothyroid patients / B. Cakal, E. Cakal, B. Demirbas [et al.] // *J. Korean. Med. Sci.* – 2007. – **22**, № 3. – P.431–435.
29. Homocysteine and its relation to B-vitamins in Graves' disease before and after treatment: effect modification by smoking // B. G. Nedrebo, S. Hustad, J. Schneede [et al.] // *J. Intern. Med.* – 2003. – **254**, № 5. – P. 504–512.
30. Homocysteine, folate and cobalamin levels in hypothyroid women before and after treatment / A. Orzechowska-Pawilojc, K. Sworcza, A. Lewczuk [et al.] // *Endocr. J.* – 2007. – **54**, № 3. – P. 471–476.
31. Homocysteine, folate, vitamin B<sub>12</sub>, and transcobalamins in patients undergoing successive hypo- and hyperthyroid states / F. Barbe, M. Klein, A. Chango [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – **86**, № 4. – P. 1845–1846.
32. Homocysteine levels are increased due to lack of melatonin in pinealectomized rats: is there a link between melatonin and homocysteine? / G. Baydas, M. F. Gursu, G. Cikim [et al.] // *J. Pineal. Res.* – 2002. – **32**, №1. – P. 63–64.
33. Homocysteine levels in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: influence of corticosteroid therapy / V. M. Martinez-Taboada, M. J. Bartolome, M. D. Fernandez-Gonzalez [et al.] // *Rheumatology*. – 2003. – **42**. – P. 1055–1061.
34. Homocysteine metabolism in ZDF (type 2) diabetic rats / E. P. Wijekoon, B. Hall, S. Ratnam [et al.] // *Diabetes*. – 2005. – **54**, № 11. – P. 3245–3251.
35. Hypothyroidism in coronary heart disease and its relation to selected risk factors / O. Jr. Mayer, J. Simon, J. Filipovsky [et al.] // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2006. – **2** № 4. – P. 499–506.
36. Ischemia-modified albumin in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism / S. G. Ma, L. X. Yang, F. Bai [et al.] // *Eur. J. Intern. Med.* – 2012. – **23**, № 6. – P. 136–140.
37. Kohlman-Trigoboff D. Hyperhomocysteinemia and vascular disease / D. Kohlman-Trigoboff // *J. Vasc. Nurs.* – 2003. – **21**, № 1. – P. 30–32.
38. Lazzarini P. E. Reduction in plasma homocysteine level in patients with rheumatoid arthritis given pulsed glucocorticoid treatment / P. E. Lazzarini, P. L. Capocchi, S. Bisogno // *Ann. Rheum. Dis.* – 2003. – **62**. – P. 694–695.
39. Luo D. Levels of homocysteine and polymorphisms of homocysteine metabolism-related enzymes in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease / D. Luo, S. Yan, X. Cheng // *Wei. Sheng. Yan. Jiu.* – 2009. – **38**, № 1. – P. 39–42.
40. Methimazole-induced hypothyroidism paradoxically decreases homocysteine / K. M. Colleran, L. A. Romero, D. A. Upton [et al.] // *Metabolism*. – 2005. – **54**, № 4. – P. 460–465.
41. Morris M. S. Hyperhomocysteinemia and hypercholesterolemia associated with hypothyroidism in the third US National Health and Nutrition Examination Survey / M. S. Morris, A. G. Bostom, P. F. Jacques // *Atherosclerosis*. – 2001. – **155**, № 1. – P. 195–200.
42. Peralta A. R. Hypothyroidism and cerebral vein thrombosis – a possible association / A. R. Peralta, P. Canhao // *J. Neurol.* – 2008. – **255**, № 7. – P. 962–966.
43. Phenotypic expression of the methylenetetrahydrofolate reductase 677C→T polymorphism and flavin cofactor availability in thyroid dysfunction / S. Hustad, B. G. Nedrebo, P. M. Ueland [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2004. – **80**, № 4. – P. 1050–1057.

44. Plasma homocysteine levels are independently associated with the severity of peripheral polyneuropathy in type 2 diabetic subjects / R. Gonzalez, T. Pedro, S. Martinez-Hervas [et al.] // J. Peripher. Nerv. Syst. – 2012. – **17**, № 2. – P. 191–196.
45. Plasma homocysteine levels in hyperthyroid patients / B. Demirbas, M. Ozkaya, E. Cakal [et al.] // Endocr. J. – 2004. – **51**, №1. – P. 121–125.
46. Plasma total homocysteine in hyper- and hypothyroid patients before and during 12 months of treatment / B. G. Nedrebo, O. Nygard, P. M. Ueland [et al.] // Clin. Chem. – 2001. – **47**, № 9. – P. 1738–1741.
47. Plasma total homocysteine levels during short-term iatrogenic hypothyroidism / E. A. Lien, B. G. Nedrebo, J. E. Varhaug [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2000. – **85**, № 3. – P. 1049–1053.
48. Relationship between total homocysteine, total cholesterol and creatinine levels in overt hypothyroid patients / S. A. Bamashmoos, M. A. Al-Nuzaily, A. M. Al-Meeri [et al.] // Springerplus. – 2013. – **423**. – P. 499–506.
49. Relationship between total homocysteine, total cholesterol and creatinine levels in overt hypothyroid patients / S. A. Bamashmoos, M. A. Al-Nuzaily, A. M. Al-Meeri [et al.] // Springerplus. – 2013. – **30**, № 2. – P. 423–425.
50. Relationship of circulating C-reactive protein levels to thyroid status and cardiovascular risk in hyperlipidemic euthyroid subjects: low free thyroxine is associated with elevated hsCRP / C. Jublanc, E. Bruckert, P. Giral [et al.] // Atherosclerosis. – 2004. – **172**, № 1. – P. 7–11.
51. Retinoic acid and glucocorticoid treatment induce hepatic glycine N-methyltransferase and lower plasma homocysteine concentrations in rats and rat hepatoma cells / M. J. Rowling, K. L. Schalinske // J. Nutr. – 2003. – **133**, №11. – P. 3392–3398.
52. Subclinical hyperthyroidism and cardiovascular manifestations: a reevaluation of the association / A. Carpi, G. Cini, M. Russo [et al.] // Intern. Emerg. Med. – 2013. – **1**. – P. 75–77.
53. Tanghe K. A. Triiodothyronine treatment attenuates the induction of hepatic glycine N-methyltransferase by retinoic acid and elevates plasma homocysteine concentrations in rats / K. A. Tanghe, T. A. Garrow, K. L. Schalinske // J. Nutr. – 2004. – **134** – № 11. – P. 2913–2918.
54. Thyroid function influences serum apolipoprotein B-48 levels in patients with thyroid disease / S. Mugii, H. Hanada, M. Okubo [et al.] // J. Atheroscler. Thromb. – 2012. – **19**, № 10. – P. 890–896.
55. Townsend D. M. Sulfur containing amino acids and human disease / D. M. Townsend, K. D. Tew, H. Tapiero // Biomed. Pharmacother. – 2004. – **58**. – P.47–55.
56. Update on cobalamin, folate, and homocysteine / R. Carmel, R. Green, D. S. Rosenblatt [et al.] // Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. – 2003. – P.62–81.

**В. М. Нечипорук<sup>1</sup>, Н. В. Заичко<sup>1</sup>, А. В. Мельник<sup>1</sup>, М. М. Корда<sup>2</sup>**  
 ВИННИЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. И. ПИРОГОВА<sup>1</sup>  
 ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. Я. ГОРБАЧЕВСКОГО<sup>2</sup>

## РОЛЬ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ В ОБМЕНЕ ГОМОЦИСТЕИНА

### Резюме

В обзоре представлены данные о влиянии йодсодержащих гормонов щитовидной железы на метаболизм гомоцистеина. Показано, что большинство литературных данных свидетельствует о повышении уровня гомоцистеина в сыворотке крови при гипотиреозидизме, это может быть следствием как нарушения функционирования ферментов метаболизма гомоцистеина, так и угнетения клубочковой фильтрации почек, что приводит к уменьшению элиминации гомоцистеина из плазмы крови. Продемонстрировано, что при гипотиреозидизме гипергомоцистеинемия ассоциируется с гиперхолестеролемией и такая ассоциация может быть важным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с гипотиреозом. В большинстве работ зафиксировано снижение уровня гомоцистеина в сыворотке крови при гипертиреозидном состоянии, однако механизм такого снижения остается непонятным. Сделан вывод, что имеющиеся в литературе данные не позволяют составить единой схемы относительно влияния тиреоидных гормонов на процессы метаболизма гомоцистеина в организме. Дальнейшие исследования влияния тироксина и трийодтиронина на обмен

серосодержащих аминокислот дадут возможность улучшить понимание механизмов формирования патологических состояний, ассоциированных с нарушениями их обмена, и оптимизировать подходы к фармакотерапии таких состояний.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** тиреоидные гормоны, серосодержащие аминокислоты, гомоцистеин, метаболизм.

**V. M. Nechyporuk<sup>1</sup>, N. V. Zaichko<sup>1</sup>, A. V. Melnyk<sup>1</sup>, M. M. Korda<sup>2</sup>**  
M. I. PYROHOV VINNYTSIA NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY<sup>1</sup>  
I. YA. HORBACHEVSKY TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY<sup>2</sup>

## **ROLE OF THYROID HORMONES IN HOMOCYSTEINE METABOLISM**

### **Summary**

*This review presents data on the effect of iodine containing thyroid hormones on the metabolism of homocysteine. The majority of published data indicates an increase in serum homocysteine levels in hypothyroidism, which may be due to both disorders of homocysteine metabolism enzymes functioning and inhibition of renal glomerular filtration rate resulting in the inhibition of homocysteine elimination from plasma was shown. It has been demonstrated that hyperhomocysteinemia in hypothyroidism is associated with hypercholesterolemia and such association may be an important risk factor for cardiovascular diseases in patients with hypothyroidism. In most studies the reduction in serum homocysteine level in hyperthyroid conditions was observed, but the mechanism of this decrease is unclear. It has been concluded that the available literature data do not allow to make a unified scheme regarding the effect of thyroid hormones on the homocysteine metabolism in the body. Further study of the thyroxine and triiodothyronine effect on the sulfur amino acids metabolism will improve understanding of the mechanisms of pathological states formation associated with disorders of their metabolism and optimize pharmacotherapy approaches to such states.*

**KEY WORDS:** thyroid hormones, sulfur-containing amino acids, homocysteine, metabolism.

Отримано 09.01.14

**Адреса для листування:** В. М. Нечипорук, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, Вінниця, 21018, Україна.