

*Тернопільський державний медичний університет  
ім. І. Я. Горбачевського*

# **Здобутки клінічної і експериментальної медицини**

Науково-практичний журнал

*Ternopil State Medical University  
by I. Ya. Horbachevsky*

## ***Achievements of Clinical and Experimental Medicine***

Scientific and Practical journal

**1(14)/2011**

## РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

Головний редактор – Хара М. Р.  
Відповідальний секретар – Андріїшин О. П.

Ковальчук Л. Я.  
Швед М. І.  
Яшан О. І.  
Волков К. С.  
Бігуняк В. В.  
Мисула І. Р.  
Гнатюк М. С.  
Грубник В. В.

## РЕДАКЦІЙНА РАДА:

Андрейчин М. А. (Тернопіль)  
Андрейчин С. М. (Тернопіль)  
Боднар Я. Я. (Тернопіль)  
Вадзюк С. Н. (Тернопіль)  
Галайчук І. Й. (Тернопіль)  
Геряк С. М. (Тернопіль)  
Голяченко О. М. (Тернопіль)  
Гонський Я. І. (Тернопіль)  
Гощинський В. Б. (Тернопіль)  
Грошовий Т. А. (Тернопіль)  
Гудима А. А. (Тернопіль)  
Дем'яненко В. В. (Тернопіль)  
Зербіно Д. Д. (Львів)  
Климнюк С. І. (Тернопіль)  
Кліщ І. М. (Тернопіль)  
Колесник Ю. М. (Запоріжжя)  
Кресюн В. Й. (Одеса)  
Луцик О. Д. (Львів)  
Маланчук Л. М. (Тернопіль)  
Пасечко Н. В. (Тернопіль)  
Посохова К. А. (Тернопіль)  
Середюк Н. М. (Івано-Франківськ)  
Сміян С. І. (Тернопіль)  
Файфура В. В. (Тернопіль)  
Федорців О. Є. (Тернопіль)  
Фіра Л. С. (Тернопіль)  
Черних В. П. (Харків)  
Шкробот С. І. (Тернопіль)

## ЗДОБУТКИ КЛІНІЧНОЇ І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ МЕДИЦИНИ

(науково-практичний журнал)

Заснований у 2003 році.  
Виходить 2 рази на рік.

*Свідоцтво про державну реєстрацію:*  
серія КВ № 6793 від 18 грудня 2002 року.

Журнал “Здобутки клінічної і експериментальної медицини” затверджений постановою Президії ВАК України від 9 березня 2006 р. № 1-05/3

*Засновник і видавець:*  
Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

*Адреса редакції:*  
Журнал  
“Здобутки клінічної і експериментальної медицини”

Майдан Волі, 1  
м. Тернопіль, 46001  
УКРАЇНА

Тел.: (0352) 434956  
(0352) 431133  
Факс: (0352) 524183  
e-mail: zdobutky@tdmu.edu.te.ua

*Рекомендовано до видання Вченою радою Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (протокол № 13 від 07. 06. 2011 р.)*

*Рукописи рецензуються.*

*Редколегія залишає за собою право редагування. За істинність наведених результатів і реклами відповідальність несуть автори і рекламодавці.*

*У разі передруку матеріалів посилання на журнал обов'язкове.*

---

### ТДМУ

Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, УКРАЇНА

Відповідальна за випуск М. Р. Хара  
Комп'ютерна верстка О. І. Пухальська  
Оформлення обкладинки П. С. Кушик

Підписано до друку 07.06.2011. Формат 60×84/8.  
Гарнітура Pragmatica.  
Друк офсетний. Ум. др. арк. 15,58. Обл.-вид. арк. 15,47  
Наклад 600. Зам. № 193.

Надруковано в друкарні видавництва  
Тернопільського державного медичного університету  
імені І. Я. Горбачевського  
Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, УКРАЇНА

---

## ЗМІСТ

### ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

<i>Т. В. Бігуняк</i> ПРИЧИНИ БАГАТОПЛІДДЯ ТА БЛИЗНЮКОВИЙ МЕТОД ГЕНЕТИКИ <i>T. V. Bihuniyak</i> CAUSES OF TWINNING AND TWIN METHOD OF GENETIC .....	6
<i>Г. М. Салахова</i> ОСНОВНІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ ЛЕГЕНЕВОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ <i>H. M. Salakhova</i> ASPECTS OF PULMONARY HYPERTENSION PATHOGENESIS .....	14
<i>Л. В. Яковлева, О. В. Ткачова, В. В. Ковальов, А. І. Солейман</i> ЛІКАРСЬКІ ПРЕПАРАТИ ДЛЯ МІСЦЕВОГО ЛІКУВАННЯ РАН: СУЧАСНИЙ СТАН ТА ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ <i>L. V. Yakovlieva, O. V. Tkachova, V. V. Kovalyov, A. I. Soleyman</i> REMEDIES FOR LOCAL TREATMENT OF WOUNDS CURRENT STATUS AND PROSPECTS .....	18

### ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

<i>Я. Я. Боднар, С. В. Трач Росоловська</i> МОРФОМЕТРИЧНІ ПОКАЗНИКИ МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЦУКРОВИМУ ДІАБЕТИ <i>Ya.Ya. Bodnar, S. V. Trach Rosolovska</i> MORFOMETRIC INDICES OF LEFT VENTRICLE MYOCARDIUM IN RATS OF DIFFERENT AGE WITH EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS .....	28
<i>Н. Б. Бегош</i> ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ГОСТРОТИ ЗОРУ, КОНТРАСТНОЇ ЧУТЛИВОСТІ ТА КОЛЬОРОВІДЧУТТЯ У МОЛОДИХ ОСІБ З ЕМЕТРОПІЧНОЮ РЕФРАКЦІЄЮ В ПРОЦЕСІ РОБОТИ ЗА ПЕРСОНАЛЬНИМ КОМП'ЮТЕРОМ <i>N. B. Behosh</i> PECULIARITIES OF CHANGES OF VISUAL ACUITY, CONTRAST SENSITIVITY AND COLOR PERCEPTION IN YOUNG PEOPLE WITH EMETROPY REFRACTION IN PROCESS OF WORK AT THE PERSONAL COMPUTER .....	33
<i>В. В. Буше</i> КЛІТИННІ МЕХАНІЗМИ ПОРУШЕННЯ ПРОЦЕСУ ОСТЕОРЕПАРАЦІЇ ПРИ МЕХАНІЧНІЙ ТРАВМІ ТРУБЧАСТИХ КІСТОК РІЗНОЇ ІНТЕНСИВНОСТІ <i>V. V. Bushe</i> CELL MECHANISMS OF OSTEOREPARATION PROCESS FAILURE BY VARIOUS INTENSITY OF TUBULAR BONE MECHANICAL INJURY .....	36
<i>С. Н. Вадзюк, А. Л. Каграманян</i> ОСОБЛИВОСТІ АВТОНОМНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ДІЯЛЬНОСТІ СЕРЦЯ У МОЛОДИХ ОСІБ З РІЗНОЮ ВЕЛИЧИНОЮ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ПРИ I ТА III ТИПАХ ПОГОДИ <i>S. N. Vadzyuk, A. L. Kahramanyan</i> PECULIARITIES OF AUTONOMOUS REGULATION OF HEART IN YOUNG PERSONS WITH DIFFERENT BLOOD PRESSURE WHILE I AND III TYPES OF WEATHER .....	39
<i>Л. Л. Воронцова, А. М. Смоліна</i> СТАН ЕНДОТОКСИН-ЗВ'ЯЗУВАЛЬНОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ПІСЛЯ ПРОВЕДЕНОГО СТЕНТУВАННЯ <i>L. L. Vorontsova, A. M. Smolina</i> STATE OF ENDOTOXIN-BINDING SYSTEM IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AFTER STENDING OF CORONARY ARTERIES .....	42
<i>В. В. Гончаренко, Т. О. Волков, Н. Л. Солонина, С. В. Пилюгін, І. Г. Гайдучок</i> ВИВЧЕННЯ ПАТОГЕННИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЛАБОРАТОРНИХ ШТАМІВ ХЛАМІДІЙ У ЕКСПЕРИМЕНТІ IN VIVO <i>V. V. Honcharenko, T. O. Volkov, N. L. Solonyna, S. V. Pylyuhin, I. H. Hayduchok</i> STUDY OF PATHOGENIC PROPERTIES OF LABORATORY CHLAMYDIA STRAINS IN THE EXPERIMENT IN VIVO .....	45
<i>І. А. Зупанець, В. Ф. Усенко, А. С. Шаламай</i> ДОСЛІДЖЕННЯ ХОНДРОПРОТЕКТОРНОЇ АКТИВНОСТІ ПРЕПАРАТУ "КВЕРТИН" НА ТЛІ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АРТРОЗУ <i>I. A. Zupanets, V. F. Usenko, A. S. Shalamay</i> RESEARCH OF CHONDROPROTECTIVE ACTIVITY OF MEDICINE "QUERTINE" ON THE BACKGROUND OF EXPERIMENTAL ARTHROSIS DEVELOPMENT .....	51

<i>А. П. Ковалик, П. В. Ковалик, В. Ф. Антонів</i> НЕСПЕЦИФІЧНІ КОНТАКТНІ ГРАНУЛЬОМИ ГОРТАНІ <i>A. P. Kovalyk, P. V. Kovalyk, V. F. Antoniv</i> NONSPECIFIC CONTACT GRANULOMAS OF THE LARYNX .....	54
<i>З. І. Коритко</i> МЕТАБОЛІЧНИЙ АСПЕКТ ОСОБЛИВОСТЕЙ КОМПЕНСАТОРНО-ПРИСТОСУВАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ У ЛЕГКОАТЛЕТІВ-БІГУНІВ РІЗНОЇ КВАЛІФІКАЦІЇ ЗА УМОВ ГРАНИЧНИХ ФІЗИЧНИХ НАВАНТАЖЕНЬ <i>Z. I. Korytko</i> METABOLIC ASPECT OF PECULIARITIES OF COMPENSATORY-ADAPTIVE PROCESSES IN ATHLETES-RUNNERS OF DIFFERENT QUALIFICATION IN THE CONDITION OF MAXIMUM PHYSICAL LOADING .....	57
<i>О. В. Крайдашенко, О. А. Михайлик, Г. М. Кашнікова</i> ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА КАРДІОГЕМОДИНАМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ТА ТЯЖКОСТІ НІТРОЗУЮЧОГО СТРЕСУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ БЕЗ І В ПОЄДНАННІ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ <i>O. V. Kraydashenko, O. A. Myhaylyk, H. M. Kashnikova</i> COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF CARDIOHAEMODYNAMIC INDICES AND SEVERITY OF NITROSATIVE STRESS IN PATIENTS WITH HYPERTONIC DISEASE WITHOUT ISCHEMIC HEART DISEASE AND IN CONCOMITANT WITH IT .....	61
<i>І. Я. Криницька</i> ПОКАЗНИКИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У ЩУРІВ ЗА УМОВИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГЕПАТОПУЛЬМОНАЛЬНОГО СИНДРОМУ <i>I. Ya. Krynytska</i> THE INDICES OF LIPID PEROXIDATION IN RATS WITH EXPERIMENTAL HEPATOPULMONARY SYNDROME .....	66
<i>І. Я. Кузів</i> ОСОБЛИВОСТІ ОРГАНОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ МАТКИ І ЯЄЧНИКІВ САМОК БІЛИХ ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ОЖИРІННІ ТА АЛІМЕНТАРНІЙ ДИСТРОФІЇ <i>I. Ya. Kuziv</i> PECULIARITIES OF ORGANOMETRIC PARAMETERS OF UTERUS AND OVARIES OF FEMALE WHITE RATS WITH EXPERIMENTAL OBESITY AND ALIMENTARY DYSTROPHY .....	70
<i>М. І. Марущак</i> ЗМІНИ ГАЗОВОГО СКЛАДУ КРОВІ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГОСТРОМУ УРАЖЕННІ ЛЕГЕНЬ У ДИНАМІЦІ <i>M. I. Marushchak</i> BLOOD GASES CHANGES AT EXPERIMENTAL ACUTE LUNG INJURY IN DYNAMICS .....	75
<i>В. Ф. Моциц, К. П. Бездітко, О. М. Шаповал</i> ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ НОВОЇ ВІТЧИЗНЯНОЇ МАЗІ "ЕСТАН": ДОКЛІНІЧНЕ ВИВЧЕННЯ <i>V. F. Moshchyts, K. P. Bezditko, O. M. Shapoval</i> PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF NEW FATHERLAND UNGUENT "ESTAN": PRECLINICAL RESEARCH .....	79
<i>С. В. Семененко</i> ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ МЕЛАТОНІНУ НА ХРОНОРИТМІЧНУ ОРГАНІЗАЦІЮ КИСЛОТОРЕГУЛЮВАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ НИРОК ПІД ВПЛИВОМ БЛОКАДИ МОНООКСИДУ НІТРОГЕНУ <i>S. V. Semenenko</i> PECULIARITIES OF MELATONIN EFFECT ON THE CHRONORHYTHMICAL ORGANIZATION OF THE RENAL ACID-REGULATING FUNCTION UNDER THE INFLUENCE OF NITROGEN MONOXIDE BLOCK .....	82
<i>К. О. Степанова, О. В. Должикова, Л. М. Малоштан, В. Є. Добрава</i> ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ НОВИХ ПЕСАРІЇВ "КЛІМЕДЕКС" <i>K. O. Stepanova, O. V. Dolzhikova, L. M. Maloshtan, V. Ye. Dobrova</i> EXPERIMENTAL STUDY OF ANTIINFLAMMATORY PROPERTIES OF NEW PESSARIES "KLIMEDEKS" .....	86
<i>О. В. Ткачук</i> ЕКСПРЕСІЯ CD-РЕЦЕПТОРІВ У СУБПОПУЛЯЦІЯХ CD4 <sup>+</sup> ТА CD8 <sup>+</sup> -ЛІМФОЦИТІВ ТИМУСА ЩУРІВ ЗІ СТРЕПТОЗОТОЦИН-ІНДУКОВАНИМ ДІАБЕТОМ, УСКЛАДНЕНИМ ІШЕМІЧНО-РЕПЕРFUZІЙНИМ ПОШКОДЖЕННЯМ ГОЛОВНОГО МОЗКУ <i>O. V. Tkachuk</i> EXPRESSION OF CD-RECEPTORS IN CD4 <sup>+</sup> - AND CD8 <sup>+</sup> - LYMPHOCYTES SUBPOPULATION IN THYMUS OF RATS WITH STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETES COMPLICATED WITH ISCHEMIA-REPERFUSION OF BRAIN .....	88
<i>Н. Я. Трубич</i> ЗМІНИ АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ У ЩУРІВ ПРИ КОМБІНОВАНОМУ ТОКСИЧНОМУ УРАЖЕННІ ПАРАЦЕТАМОЛОМ ТА СОЛЯМИ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ <i>N. Ya. Trubych</i> CHANGES OF ANTIOXIDANT SYSTEM IN RATS AT COMBINED TOXIC LESION WITH PARACETAMOL AND WITH SALTS OF HEAVY METALS .....	91

<i>М. Р. Хара, О. О. Бандрівська</i> СТАТЕВІ ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ВЕГЕТАТИВНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ СЕРЦЯ ТА ЧУТЛИВОСТІ ХОЛІНОРЕЦЕПТОРІВ У ЩУРІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ <i>M. R. Khara, O. O. Bandrivska</i> SEXUAL PECULIARITIES OF CHANGES OF THE HEART VEGETATIVE REGULATION AND SENSITIVITY CHOLINERGIC RECEPTOR IN RATS WITH DIABETES MELLITUS .....	95
<i>М. Р. Хара, В. А. Гаврицьо</i> ХОЛІНЕРГІЧНА РЕГУЛЯЦІЯ СЕРЦЯ САМЦІВ І САМОК ЩУРІВ З ГІПЕРТИРЕОЗОМ <i>M. R. Khara, V. A. Havryso</i> CHOLINERGIC REGULATION OF THE HEART IN MALE AND FEMALE RATS WITH HYPERTHYROIDISM.....	99
<i>М. Р. Хара, В. М. Михайлюк</i> СТАН АВТОНОМНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ СЕРЦЯ ТА ЧУТЛИВІСТЬ МІОКАРДІАЛЬНИХ ХОЛІНОРЕЦЕПТОРІВ В ДИНАМІЦІ РОЗВИТКУ ГІПОТИРЕОЗУ У ЩУРІВ РІЗНОЇ СТАТІ <i>M. R. Khara, V. M. Mykhailiuk</i> THE STATE OF THE AUTONOMOUS REGULATION OF THE HEART AND SENSITIVITY OF MYOCARDIAL CHOLINERGIC RECEPTORS IN THE DYNAMICS OF MALE AND FEMALE RATS WITH HYPOTHYROIDISM DEVELOPMENT .....	103
<i>М. Р. Хара, Р. С. Усинський, Г. С. Сатурська</i> ОСОБЛИВОСТІ РЕАКЦІЇ ХОЛІНОРЕЦЕПТОРІВ ЩУРІВ РІЗНОЇ СТАТІ ПРИ АДРЕНАЛІНОВОМУ ПОШКОДЖЕННІ МІОКАРДА НА ТЛІ ВЕРАПАМІЛУ <i>M. R. Khara, R. S. Usynskiy, H. S. Saturska</i> THE PECULIARITIES OF CHOLINORECEPTOR REACTION IN RATS OF BOTH SEXES IN ADRENALIN-INDUCED MYOCARDIAL INJURY ON VERAPAMIL BACKGROUND .....	107
<i>А. Л. Штробля, Л. С. Фіра, В. С. Кисличенко, О. А. Пузак, Л. В. Упир</i> ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ СУХОГО ЕКСТРАКТУ З ЛИСТЯ АБРИКОСА ЗВИЧАЙНОГО <i>A. L. Shtroblya, L. S. Fira, V. S. Kyslychenko, O. A. Puzak, L. V. Upyr</i> RESEARCHING OF THE PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF THE DRY EXTRACT FROM THE APRICOT USUAL LEAVES....	110
<i>Л. В. Яковлева, Ю. О. Томашевська, Л. В. Гладкова</i> ПРОТИЗАПАЛЬНА АКТИВНІСТЬ КАПСУЛ “ФІТОВЕНОЛ” НА МОДЕЛЯХ ЗАПАЛЕННЯ, ВИКЛИКАНОГО РІЗНИМИ ФЛОГОТРОПНИМИ АГЕНТАМИ <i>L. V. Yakovlieva, Yu. O. Tomashevskaya, L. V. Hladkova</i> ANTIINFLAMMATORY ACTIVITY OF “FHYTOVENOL” CAPSULES ON MODELS OF INFLAMMATION CAUSED BY DIFFERENT PHLOGOTROPIC AGENTS.....	113
<b>КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ</b>	
<i>Р. С. Вастьянов, Н. В. Копйова</i> ДОСЛІДЖЕННЯ РОЛІ СЕРЕДИННИХ ЯДЕР ТАЛАМУСА В МЕХАНІЗМАХ РОЗВИТКУ СПОНТАННИХ СУДОМ <i>R. S. Vastyanov, N. V. Kopyova</i> THALAMIC MIDLINE NUCLEI ROLE INVESTIGATION IN THE SPONTANEOUS CONVULSIONS DEVELOPMENT.....	118
<i>Н. В. Нескоромна</i> ВПЛИВ ЛАЗЕРНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ НИЗЬКОЇ ІНТЕНСИВНОСТІ НА ПЕРЕБІГ КАІНАТ-ІНДУКОВАНОЇ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОЇ СУДОМНОЇ АКТИВНОСТІ <i>N. V. Neskoromna</i> THE INFRARED LOW INTENSITY LASER IRRADITATION INFLUENCE ON KAINIC ACID-INDUCED GENERALIZED SEIZURE ACTIVITY .....	120
<i>А. М. Романюк, Є. В. Кузенко, Ю. В. Лахтін</i> ЗМІНИ ХІМІЧНОГО СКЛАДУ ЕМАЛІ НИЖНІХ РІЗЦІВ ЩУРІВ В УМОВАХ ВПЛИВУ МІКРОЕЛЕМЕНТОЗУ <i>A. M. Romanyuk, Ye. V. Kuzenko, Ju. V. Lakhtin</i> CHANGES OF CHEMICAL COMPOSITION OF ENAMEL OF RATS LOWEL INCISORS IN THE CONDITIONS OF MICROELEMENTOSIS INFLUENCE .....	123
<i>З. С. Скірак</i> ВПЛИВ ГЛУТАРГІНУ НА ПОКАЗНИКИ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН ПРИ ГОСТРОМУ АЛКОГОЛЬНОМУ ГЕПАТИТІ <i>Z. S. Skirak</i> GLUTARGIN EFFECT ON INDICES OF ENDOGEN INTOXICATION IN EXPERIMENTALL ANIMALS AT ACUTE ALCOHOL HEPATITIS .....	126
<i>Т. В. Щербаків, Т. В. Мироненко</i> ЗМІНА ТИПІВ РУХУ ПРИ МОДУЛЯЦІЇ АКТИВНОСТІ МОНОАМІН-ЕРГІЧНИХ НЕЙРОМЕДІАТОРНИХ СИСТЕМ МОЗКУ ЗА УМОВ ЛЕГКОЇ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ <i>T. V. Shcherbakov, T. V. Myronenko</i> MOTOR PATTERN CHANGE IN CASE OF BRAIN MONOAMINERGIC NEUROTRANSMITTER SYSTEMS ACTIVITY MODULATION UNDER CONDITONS OF EXPERIMENTAL BRAIN TRAUMA .....	128

## Огляди літератури

УДК 612.495+618.492:612.6.05

### ПРИЧИНИ БАГАТОПЛІДДЯ ТА БЛИЗНЮКОВИЙ МЕТОД ГЕНЕТИКИ

О.Т. В. Бігуняк

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

**РЕЗЮМЕ.** В роботі вивчено причини багатопліддя, можливості пренатальної діагностики зиготності двієнь, вроджені вади близнят та механізми їх виникнення. Описані види досліджень близнюковим методом генетики. Визначено коефіцієнт спадковості та коефіцієнт впливу довкілля для 18 захворювань у людини.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** монозиготні близнята, дизиготні близнята, сіамські близнята, близнюковий метод генетики.

**Вступ.** За останні два десятиріччя у світі зареєстровано зростання частоти багатоплідних вагітностей та пологів. Сьогодні в європейських країнах співвідношення між пологами двійнятами та одним плодом становить близько 1:50. За даними наукової літератури, перинатальна смертність серед двійнят у 5-7 разів вища, ніж при одноплідній вагітності [17, 24]. Отже, причини виникнення багатопліддя потребують підвищеної уваги з боку науковців. Близнюковий метод генетики дозволяє оцінити співвідносну роль спадковості і середовища в розвитку ознак і захворювань. Якщо захворювання обумовлені впливом довкілля, то будуть доцільні профілактичні заходи щодо їх виникнення.

**Основна частина.** За літературними даними, близнюки (*лат. gemelli, gemini; англ. twins*) – двоє і більше нащадків однієї матері, які сумісно розвивалися і з'явилися в результаті одних пологів [1]. Популяційні дослідження свідчать про зростання багатопліддя за останні роки. В європейських країнах частота таких акушерських станів становить 0,4 - 1,6 % (7,6 на 1000 пологів), причому двійні при багатоплідній вагітності відзначаються у 99 % [4].

Близнята бувають монозиготні (МБ), тобто однойцеві, і дизиготні (ДБ), тобто різнойцеві. МБ розвиваються з однієї зиготи (однієї заплідненої яйцеклітини) шляхом її поділу на 2, 4, 6 зародків. Відомий випадок народження 11 МБ. Оскільки МБ розвиваються з однієї зиготи, яка ділиться мітозом, то вони генотипово ідентичні (мають 100 % однакових генів), завжди однієї статі і дуже схожі один на одного фенотипово. Відмінності між МБ пов'язані лише з впливом зовнішнього середовища. На прояв відмінних ознак впливають такі фактори, як виховання, освіта, харчування, заняття фізичними вправами, клімат тощо [9, 15, 26]. ДБ розвиваються з різних яйцеклітин, кожна з яких запліднюється

окремим сперматозоїдом. У людини, як і у більшості ссавців, один фолікул яєчника інколи може містити два або три чітко розпізнані первинні овоцити. Якщо зайві овоцити не дегенерують, тоді вони започатковують двійні або трійні [19]. ДБ можуть бути як одностатевими, так і різностатевими, але подібність між ними не так виражена як у однойцевих близнят [1, 13]. Вони мають приблизно 50 % генів спільних і схожі один на одного не більше братів і сестер, які народилися в різний час [7, 8, 14].

Діагностика зиготності близнят полягає у вивченні схожості (конкордантності) і відмінності (дискордантності) партнерів близнюкової пари за сукупністю таких ознак, які зазнають незначних змін під впливом середовища (метод подібності). Отже, якщо досліджувана ознака є в обох близнюків, то їх називають конкордантними (*лат. concordare – бути подібним; concordans (concordantis) – той, що узгоджується, погоджується, – схожість близнюків за будь-якою ознакою*), а якщо ознака відсутня в одного з близнюків – дискордантними [10, 11]. До методів діагностики зиготності близнят належать: 1) *полісимптоматичний метод* – вивчення ознак фенотипу (пігментація волосся, очей, шкіри, форма волосся, форма носа, губ і вушних раковин, пальцеві візерунки); 2) портретна ідентифікація; 3) анкетний метод; 4) імуногенетичний – порівнюють еритроцитарні антигени, склад білків, сироватку крові у близнюків партнерів. Ці ознаки не залежать від жодних чинників зовнішнього середовища і не змінюються протягом життя [7, 9, 13]. Достовірним критерієм, за яким можна встановити зиготність близнят, є трансплантація шматочків шкіри від одного близнюка до іншого. Добре приживлення свідчить про монозиготність, відторгнення – про дизиготність. Сучасні методи встановлення зиготності – молекулярно-генетичні [7, 12].

### Огляди літератури, оригінальні дослідження, короткі повідомлення

За хоріональність (плацентацією) багатоплідна вагітність буває [5, 19, 29]:

1. Дихоріальна-диамніальна (дві плаценти): 1) розділена плацента; 2) злита плацента.

2. Монохоріальна (одна плацента): 1) монохоріальна-моноамніальна; 2) монохоріальна-диамніальна.

МБ завжди мають монохоріальну плаценту. При вагітності двійнею близько 80 % плацент є дихоріальними, їхні судинні сітки ніколи не сполучаються, 20 % – монохоріальні. В дихоріально-диамніальній плаценті при дослідженні перегородки, що розділяє два плідні міхури, між двома оболонками знаходиться тканина хоріона. В монохоріальній-диамніальній плаценті перегородка складається з двох шарів амніона без листків хоріона. Найважливішою особливістю монохоріальних диамніотичних плацент є наявність міжплацентарних судинних анастомозів, що являють собою артеріо-артеріальні, вено-венозні й артеріо-венозні з'єднання [30]. При домінуванні артеріо-венозних шунтів, що несуть кров тільки в одному напрямку, виникає синдром плацентарної трансфузії, при якому один близнюк (донор) втрачає кров, а інший (реципієнт) одержує її надлишок (синдром фетально-фетальної гемотрансфузії – СФФГ). Частота

СФФГ, за даними різних авторів, становить від 3,7 до 20,0 % багатоплідних монозиготних вагітностей. Судинні анастомози при монохоріальній моноамніотичній плаценті спостерігаються в 85-94 % випадків, що може викликати СФФС і бути чинником перинатальних втрат [17, 30].

Щодо часу від моменту запліднення до роздвоєння зиготи можливі чотири варіанти МБ:

1) дихоріальна-диамніальна двійня – через 72 години (25 %);

2) монохоріальна-диамніальна двійня – на 4-8 день (70 %);

3) монохоріальна-моноамніальна – після 8 дня (5 %);

4) зрслі (сполучені) близнюки – після 13 дня.

Ультразвукове дослідження (УЗД) при багатоплідді дає змогу своєчасно встановити особливості плацентації та здійснювати динамічний контроль за формуванням плаценти, внутрішньоутробним розвитком плодів і станом гемодинаміки в магістральних судинах системи "організм вагітної-плаценти-плоди" [17].

Для полегшення діагностики типу багатопліддя при проведенні УЗД було запропоновано таблицю [28] з диференціальними ознаками особливостей плацентації залежно від зиготності двієнь (табл.1).

Таблиця 1. Пренатальна ультразвукова діагностика зиготності двієнь

Ультразвукові ознаки	Тип зиготності двійні	
	монозиготна	дизиготна
Одна плацента	(+)	(-)
Дві плаценти	(+)	(+)
Одна амніотична порожнина	(+)	(-)
Дві амніотичні порожнини	(+)	(+)
Одностатеві плоди	(+)	(+)
Різностатеві плоди	(-)	(+)
Перекручування пуповин	(+)	(-)
Зрощення плодів	(+)	(-)

За результатами наукових досліджень [3, 6, 17, 21, 25, 27] встановлено існування певних особливостей формування та розташування плацент у жінок з багатопліддям різного генезу. Зокрема, у вагітних з багатопліддям після застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) ймовірно частіше спостерігається дихоріальний тип плацентації з роздільним розташуванням плацент. При спонтанному багатоплідді в кожному четвертому випадку реєструвалися монохоріальні диамніотичні двійні, що було в 1,7 раза вище, ніж в групі з багатопліддям ятрогенного (після вживання гормональних засобів) походження. У пацієнток з ятрогенним генезом багатопліддя в 1,5 раза частіше діагностувалося низьке прикріплення плаценти, а її повне або часткове передле-

жання траплялося втричі частіше, що призводило до ускладненого перебігу вагітності.

Частота народження близнят у різних країнах дорівнює приблизно 1 на 86-88 пологів. МБ народжуються рідше, ніж ДБ. У середньому на 2-3 пари ДБ припадає одна пара МБ [7, 22]. В літературі [20] описане правило Гелліна, згідно з яким, частота народжень близнюкових двієнь =  $t$ , трієнь =  $t^2$  і т.д. Якщо частота народження МБ мало змінюється від популяції до популяції, то частота народження ДБ суттєво відрізняється: в Японії вона складає 1,8 : 1000 пологів живими дітьми, в Китаї – 3 : 1000, в Росії – 7,5 : 1000, в США – 10-12 : 1000, в Шотландії – 12,3 : 1000, в Нігерії – 57 : 1000 [4]. Результати досліджень частоти народження близнят у різних країнах подані у таблиці 2.

Таблиця 2. Частота народження близнят у різних країнах

Країна	Частота народження на 10 000 народжень	
	ДБ	МБ
Іспанія	59	32
Португалія	56	36
Франція	71	37
Австрія	75	34
Швейцарія	81	36
Німеччина	82	33
Швеція	86	32
Італія	86	37
Великобританія	89	36
США (європеїдна раса)	67	39
США (негроїдна раса)	110	39
США (китайці)	22	48
США (японці)	21	46
Японія	24	40

Таким чином, частота багатоплідної вагітності також може залежати від національної приналежності та раси.

ДБ не обов'язково повинні мати завжди одного батька. Два овоцити можуть бути запліднені сперматозоїдами різних чоловіків, з якими жінка мала статеві відносини в період овуляції. Запліднені яйцеклітини при цьому розвиваються автономно, формуючи два амніони і два хоріони [17, 20].

В літературі описаний випадок, коли близнята виникли в результаті одночасного запліднення овоцита і полярного тільця. В цьому випадку разом з нормальною дитиною народився близнюк з відсутнім серцем. Аномальний близнюк виник в результаті запліднення іншим спермієм полярного тільця, про що свідчили гетероморфні варіанти хромосом та HLA-гаплотипи [20, 23].

Які ж фактори впливають на частоту народження близнюків? Вважають, що багатопліддя генетично обумовлене. У 1921 році Вайнберг встановив, що ймовірність народження близнюків зростає з віком жінки. Ця закономірність стосується лише ДБ. Наступні дослідження показали, що частота народження ДБ зростає від практично нульової в пубертатному періоді на 0,7-0,8 % за рік до 35-39 років, а потім поступово знижується. Вплив віку жінки пояснюється підвищенням рівня гонадотропіну, що призводить до збільшення частоти поліовуляції. Ця гіпотеза підтверджується тим фактом, що жінки, яких лікували від безпліддя гонадотропними гормонами, часто народжували ДБ [7, 20]. За даними літератури [17], серед багатоплідних вагітностей, які настали після застосування допоміжних репродуктивних технологій, народилася двійня у 20-30 %,

трійня – у 4,6 %, четверо та більше дітей – у 0,2-0,4 % спостережень. Жінкам віком до 35 років імплантують одночасно до 2 яйцеклітин, віком 35-40 років – 3 і навіть 4 яйцеклітини [4, 17, 27].

У жінок спорадичне багатопліддя достовірно частіше відзначають після лікування з приводу ендокринного безпліддя (24,7 %), а також у жінок, що народжували у юному або зрілому віці (22,5 %) [4, 18]. Ендокринне безпліддя найчастіше спричинене порушенням овуляції [32]. За даними ВООЗ, причини порушення овуляції поділяють на три групи:

- 1) гіпогонадотропний гіпогонадизм (ідіопатичний ізольований гіпогонадотропний гіпогонадизм, вроджений або набутий гіпопітуїтаризм);
- 2) нормогонадотропний гіпогонадизм (синдром полікістозних яєчників, метаболічний синдром);
- 3) гіпергонадотропний гіпогонадизм (синдром раннього виснаження яєчників, втрата функцій яєчників внаслідок опромінення, хіміотерапії).

Зниження частоти народження ДБ в останні роки репродуктивного періоду у жінок може бути пов'язане з функціональними порушеннями, які запобігають поліовуляції, незважаючи на високий рівень фолікулостимулюючих гормонів. Частота народження ДБ збільшується не лише з віком матері, але й із порядковим номером народження [20]. Вивчаючи спадковий компонент у розвитку багатопліддя, визначили наявність даного стану по материнській лінії жінки у 34,2 % та по материнській лінії чоловіка у 27,8 % [4]. Таким чином, схильність до народження близнят передається по материнській лінії [7, 23].

Вайнберг встановив, що поява ДБ обмежена певними родинами. У жінки, що вже народила



близнят, ймовірність народити ще ДБ є приблизно у 4 рази вищою, ніж частота близнюкових пар даного типу в популяції. Підвищена також ймовірність народження ДБ у родичів жіночої статі таких матерів: для рідних сестер така ж, як у них. Для ДБ чоловічої статі та татів ДБ ця ймовірність не збільшується. Отже, тип успадкування близнюковості, ймовірно, мультифакторний, а рівень гонадотропіну є основною генетично детермінованою причиною багатопліддя [14, 16, 20].

Узагальнюючи, факторами ризику, що впливають на частоту багатоплідної вагітності є: належність матері до двійні, вік матері від 35 до 39 років, число пологів (частота збільшується із збільшенням числа пологів), належність до негроїдної раси, використання ДРТ, час зачаття після припинення прийому гормональних контрацептивів (при зачатті в межах 1 міс. після їх відміни ймовірність багатоплідної вагітності зростає вдвічі). Слід зауважити, що вказані фактори впливають на частоту появи ДБ, а частота МБ постійна (1:250 пологів) і не залежить від поданих чинників.

Частота перинатальних ускладнень при багатоплідді (СФФГ, затримка внутрішньоутробного розвитку плода, недоношеність, внутрішньошлуночкові крововиливи) зростає пропорційно до кількості плодів і становить в середньому 41-54 %. Різниця в масі тіла серед МБ при народженні може сягати 1000 грамів, що є наслідком артеріовенозних анастомозів. Тому маса тіла не може служити ознакою, для якої використовують близнюковий метод з метою вивчення типу зиготності [20]. Отже, перинатальна захворюваність і смертність при багатоплідді залежить від зиготності і, більшою мірою, від хоріальності. Частота перинатальних ускладнень при монохоріальній двійні в 4 рази вища, ніж при дихоріальній, тому важливе значення має пренатальне (до народження) визначення монохоріального типу плацентації. Основним методом, за допомогою якого визначають хоріальність, а також стать плода та розміщення плодів, обсяг амніотичних порожнин, є ультразвукове дослідження [4, 24, 25].

Близнята мають меншу масу при народженні, порівняно з дітьми, народженими поодинці, що частково спричинене меншою тривалістю вагітності. Маса МБ обох статей при народженні менша, ніж ДБ. Тип плаценти не впливає на середню масу живонароджених. У близнят вищий ризик розумової відсталості, можливо, внаслідок ускладнень під час вагітності та пологів. Частота вроджених вад у близнят, як правило, вища, ніж у народжених поодинці дітей. Зокрема, у близнят підвищений ризик для вроджених вад серця, аненцефалії, гідроцефалії, незрощення губи та

піднебіння. Для цих ознак ризик для близнят однієї статі вищий, ніж для близнят різної статі. Отже, МБ страждають від вроджених вад частіше, ніж ДБ [2, 20].

Сіамські близнюки (*англ.* Siamese twins) – двійнята, які від народження мають зрощені частини тіл. Двійникові виродливості належать до бластопатій. Бластопатії – це патології ембріонального періоду людини до 16 дня вагітності. Двійникові виродливості пов'язані з появою під час дроблення двох або більше самостійно ростучих центрів. Якщо центри росту розташовані близько, мають спільну проміжну зону, то тіла близнят можуть зростися [2, 19]. Ймовірність народження сіамських близнюків складає приблизно один випадок на 200 000 пологів. Близько половини сіамських близнюків народжуються мертвими. Виживає 5-25 % немовлят. Частіше сіамські близнята жіночої статі (70-75 % випадків). В англомовній науковій літературі для позначення сіамських близнюків використовують термін “conjoined” – з'єднані [23, 33].

Якщо зрощені двійнята однаково, симетрично розвинені, вони називаються диплопагусом (від грец. *diplos* – подвійний, *pagus* – з'єднувати), якщо двійнята асиметрично розвинені – гетеропагус. Меншого за розмірами з двійнят називають виродливим паразитом. Інколи такий близнюк знаходиться в тілі більшого – “включений плід”. У 1995 р. в медичній пресі повідомлялось, що у Нижньому Новгороді помер 43-річний чоловік, у грудній клітці якого на секції виявлено мертвий плід вагою 6,1 кг. Легені і серце померлого були деформовані, нерозвинені. У медиків виникло здивування, як при такій деформації органів грудної клітки чоловік дожив до 43-річного віку. Ступінь зрощення близнят буває різним – від незначного зрощення поверхневих тканин до такого, коли розділені лише голівки і кінцівки [2]. Для визначення локалізації зрощення близнят до анатомічної назви місця зрощення додавалось слово *пагус* – краніопагус (зрощення тіл в ділянці грудної клітки), ішіопагус (передне зрощення нижніх частин тіла і хребтів, що розвернуті на 180° один до одного) тощо [19].

Таким чином, у близнят частіше, ніж у народжених поодинці дітей спостерігаються вади розвитку.

Близнюковий метод генетики був запропонований у 1876 році англійським антропологом Ф. Гальтоном [8, 11].

В основі близнюкового методу лежить той факт, що МБ розвиваються з однієї зиготи, отже є генетично ідентичними. Фенотипові відмінності між МБ пояснюються впливом факторів довкілля

ля (всіх, що не пов'язані з генами). Отже, щоб визначити, чи ознака обумовлена генетичними факторами чи середовищем, необхідно визначити ступінь подібності МБ. Оскільки як ДБ, як і МБ розвиваються в однакових умовах, але мають лише половину подібних генів, то їх використовують як контроль [11, 16].

Існує кілька різновидів близнюкового методу [14].

**1. Метод контрастних груп.** Основа методу полягає у зіставленні близнюків. Якщо допустити приблизну рівність постнатальних впливів середовища на членів як МБ, так і ДБ, то можна вважати, що зіставлення внутрішньопарної схожості у МБ і ДБ покаже відносну роль генотипу і середовища у виникненні міжіндивідуальних варіацій вимірної ознаки. У випадку, якщо дана ознака формується під впливом зовнішніх чинників, внутрішньопарно однакових у близнюків обох типів, то внутрішньопарна схожість МБ і ДБ повинна бути приблизно однаковою. Якщо ж ознака формується генотиповими факторами, то схожість МБ – генетично ідентичних індивідуумів – значно вища, ніж генетично неідентичних ДБ. Цим методом було доведено, що поведінка, обдарованість, інтелект, довголіття успадковуються [9, 26].

**2. Метод контрольного близнюка.** Його суть полягає у виявленні неоднакових впливів на різних членів МБ (наприклад, в одного з близнюків тренують певну функцію, а у іншого – ні, або ж членів пари навчають чогось різними способами). Якщо такі відмінності не значні, то можна зробити висновок, що роль відповідного впливу не є визначальною у формуванні дослідженої функції в порівнянні з умовами дозрівання, зумовленими генетично. Цей метод був розроблений для вивчення впливу рівня освіти на характеристику поведінки людини. Зокрема, у шведському дослідженні на вибірках 10 МБ і 8 ДБ однієї статі [20] порівнювали два методи навчання читанню та правопису – аналітичний, при якому починають з читання цілих слів, та традиційний, при якому вчать об'єднувати букви у слова. Ефективними виявилися традиційні методи. Проте слід враховувати різну структуру мов, тому ці результати не є однаковими для всіх мов. Даний метод є перспективним для тестування ефективності певних фармацевтичних засобів та лікувальних методик.

**3. Метод близнюкової пари.** Цей різновид, власне кажучи, не дає інформації про співвідносну роль спадковості і оточення у виникненні індивідуальних відмінностей, оскільки об'єктом дослідження є близнюкова ситуація, психологічні особливості розвитку близнюків. Цей метод отримав розповсюдження в галузі,

пов'язаній безпосередньо з психогенетикою, в так званій «психології близнюків».

**4. Метод розлучених близнюків.** Цей метод найбільш доцільний для вирішення питань психогенетики, оскільки до його основи входить зіставлення рис поведінки МБ, вихованих разом, та МБ, вихованих окремо один від одного. Holden описує випадок, який стався з МБ, яких в дитинстві розлучили. Oskar Stohr був вихованим як католик своєю бабусею в Німеччині, Jack Yufe виріс з батьком-євреєм на Карибських островах. Зустрівшись у зрілому віці, вони відмітили високу подібність темпераменту та звичок (обоє любили солодкі лікери, носили однакові гумові браслети на зап'ястках, мали звичку листати журнал від кінця до початку, мочити тости с маслом у каву) [31]. Інший приклад з літератури [26] описує пару МБ, яких після розлучення в дитинстві психологи проаналізували у середньому віці. Чоловіки були одружені з жінками, що мали однакові імена, обоє мали однаково названих синів, обирали однакове місце відпочинку у Флориді. Слід відмітити також однакову інтенсивність віри в МБ – вони або ретельно дотримуються релігійних церемоній, або є атеїстами. Отже, поведінка є генетично детермінованою.

Останнім часом виник ще один вид близнюкового методу, суть якого полягає у дослідженні дітей МБ. Таким чином діти МБ мають приблизно половину однакових генів і генетично є звичайними сибсами. У той же час вони мають різних батьків і живуть у різних умовах. Показником генотипної чи середовищної обумовленості варіативної ознаки в даному випадку є результат зіставлення внутрішньопарної схожості [14].

Порівняння МБ, що виховуються в різних умовах постембріонального періоду, дозволяє виявити ознаки, у формуванні яких істотна роль належить чинникам середовища. За цими ознаками між близнюками спостерігається дискордантність, тобто відмінність [16].

Існує парна та пробандна конкордантність. Парна конкордантність (К) – частка пар близнюків, в яких обидва партнери мають досліджувану ознаку серед усіх пар близнюків популяції,

$$\text{а не вибірково. } K = \frac{C}{C + D},$$

де К – коефіцієнт парної конкордантності, С – число конкордантних пар близнюків, D – число дискордантних пар близнюків [12].

Пробандна конкордантність (С<sub>p</sub>) дає можливість визначити, одним (моногенна) чи двома генами (полігенна) детермінується дана ознака.



**Огляди літератури, оригінальні дослідження, короткі повідомлення**

де С – число конкордантних пар близнюків, у яких був зареєстрований лише один пробанд, С\* – число пар близнюків, у яких конкордантними були обидва близнюки, D – число дискордантних пар близнюків [14].

Близнюковий метод найчастіше застосовують для: 1) оцінки співвідносної ролі спадковості і середовища в розвитку ознаки; 2) встановлення спадкового характеру ознаки; 3) визначення експресивності та пенетрантності гена; 4) встановлення ефективності впливу на організм таких зовнішніх факторів, як лікувальні засоби, виховання, навчання [7]. Саме близнюковим методом було встановлено, що генетичні фактори відіграють певну роль у біотрансформації лікарських засобів [20].

При застосуванні цього методу проводиться порівняння: 1) монозиготних близнят з дизиготними; 2) партнерів монозиготних пар між собою; 3) даних аналізу близнят з популяцією в цілому [11]. Повинні бути зареєстровані всі близнята в популяції серед носіїв певної ознаки, щоб у вибірку не потрапило більше конкордантних пар, ніж дискордантних. Повна реєстрація всіх близнят має місце тоді, коли їх частота у вибірці рівна частоті в загальній популяції. Частка одностатевих та різностатевих близнят, також МБ та ДБ, повинна відповідати такій в загальній популяції [20]. Для вивчення ролі спадковості в походженні тієї або іншої ознаки німецький гене-

тик К. Хольценгер запропонував формулу визначення коефіцієнта спадковості (Н) і коефіцієнта впливу довкілля (Е):

$$H = \frac{\% \text{ конкордантності МБ} - \% \text{ конкордантності ДБ}}{100\% - \% \text{ подібності ДБ}},$$

де Н – коефіцієнт спадковості, МБ – монозиготні близнюки, ДБ – дизиготні близнюки.

При Н, що дорівнює 1, ознака цілком визначається спадковим компонентом. Якщо  $H > 0,7$  (70 %), то вирішальна роль в прояві ознаки належить спадковим факторам, якщо показник Н є в інтервалі 0,3-0,7 (30-70 %), то на прояв ознаки впливають спадкові фактори та довкілля. Основне значення факторів довкілля в прояві ознаки передбачається, якщо  $H < 0,3$  (30 %). При Н з показником 0 визначальна роль належить умовам зовнішнього середовища.

Коефіцієнт впливу довкілля (Е) на прояв ознаки обчислюють за формулою:

$$E = 100\% - H,$$

де Е – коефіцієнт впливу довкілля, Н – коефіцієнт спадковості [7, 9, 10, 11].

Наприклад, конкордантність за бронхіальною астмою в МБ = 47 %, а в ДБ = 24 %, тоді  $H = 0,3 = 30\%$ ,  $E = 100\% - 30\% = 70\%$ . Отже, ця ознака на 30 % зумовлена спадковістю, а на 70 % – впливом середовища [14].

Отже, за даними табл. 3, такі ознаки, як колір очей, колір волосся, група крові, папілярні лінії,

Таблиця 3. Конкордантність моно- і дизиготних близнят за деякими нормальними ознаками і захворюваннями

№	Ознаки, захворювання	Конкордантність (%)		Коефіцієнт спадковості (H)	Коефіцієнт впливу довкілля (E) %
		монозиготні	дизиготні		
1	Колір очей	99,5	28	0,99	1
2	Колір волосся	97	23	0,96	4
3	Група крові	100	46	1	0
4	Папілярні лінії	92	40	0,87	13
5	Хвороба Дауна	89	7	0,88	12
6	Ішемічна хвороба серця	19	8,5	0,11	89
7	Цукровий діабет	65	18	0,57	43
8	Псоріаз	61	13	0,55	45
9	Жовчнокам'яна хвороба	26,6	6,5	0,21	79
10	Туберкульоз	37	15	0,26	74
11	Епілепсія	67	3	0,66	34
12	Шизофренія	70	13	0,65	35
13	Скарлатина	54,6	47,1	0,14	86
14	Пневмонія	32,3	18,2	0,17	83
15	Дифтерія	50	37,1	0,21	79
16	Вітряна віспа	92,8	89,1	0,34	66
17	Ревматизм	47	17	0,36	64
18	Природжене звуження ворота шлунка	67	3	0,66	34

**Огляди літератури, оригінальні дослідження, короткі повідомлення**

хвороба Дауна, епілепсія, шизофренія, природжене звуження воротаря шлунка мають спадковий характер; ішемічна хвороба серця, жовчнокам'яна хвороба, туберкульоз, скарлатина, пневмонія, дифтерія, вітряна віспа, ревматизм більшою мірою обумовлені впливом довкілля; цукровий діабет та псоріаз є мультифакторіальними захворюваннями.

Знаючи цю закономірність та етіологію вказаних захворювань, можна проводити їх профілактику та прогнозувати серед нащадків виникнення спадкових ознак.

За допомогою близнюкового методу проведені численні дослідження природи схильності до серцево-судинних захворювань [8, 14]. Результати подані в таблиці 4.

Таблиця 4. Аналіз коефіцієнтів конкордантності серцево-судинних захворювань

№	Захворювання	Коефіцієнт конкордантності, %	
		МБ	ДБ
1	Гіпертонічна хвороба	26,2	10,0
2	Інфаркт міокарда	19,6	15,5
3	Інсульт	22,4	10,8
4	Ревматизм	26,0	10,5

Особливу увагу науковці приділяють вивченню мультифакторіальних хвороб – захворювань із спадковою схильністю, обумовлених комбінацією генетичних і негенетичних факторів. Останні пов'язані із зовнішнім середовищем. Характерними ознаками таких захворювань є: 1) великий поліморфізм клінічних форм; 2) висока частота в популяції (на цукровий діабет страждає 5 % людей земної кулі, на алергічні захворювання – понад 10 %, на шизофренію – 1 %, на гіпертонію – близько 30 %); 3) невідповідність успадкування законам Менделя; 4) різний вік хворих [7]. Докази генетичної схильності до даних захворювань представлені у таблиці 5 [14].

Оскільки хвороби із спадковою схильністю визначаються поєднанням спадкових і зовнішніх факторів, їх відносять до захворювань з неповною пенетрантністю, яка в значній мірі залежна від умов середовища. Змінюючи умови середо-

Таблиця 5. Аналіз спадкової схильності до деяких мультифакторіальних хвороб

№	Захворювання	Частота в загальній популяції (%)	Частота повторних випадків серед родичів 1-го ступеня спорідненості (%)	Конкордантність МБ	Конкордантність ДБ
1	Ішемічна хвороба серця	19	30-60	67	43
2	Шизофренія	1	14	67	18
3	Цукровий діабет	0,6	10	42	12
4	Виразкова хвороба	0,6	8	50	14

вища можна проводити профілактику даних захворювань.

Труднощі близнюкового методу пов'язані із: 1) відносно низькою частотою народження близнюків у популяції (1:86-1:88), особливо монозиготних, що ускладнює добір достатньої кількості пар з даною ознакою; 2) з ідентифікацією монозиготності близнюків, що має велике значення для одержання достовірних результатів [8].

Близнюковий метод складний, трудомісткий та довготривалий, але ефективний і об'єктивний, тому має застосування в медико-генетичному консультуванні і фармакогенетиці [7, 9, 14].

**Висновки.** Результати наукового дослідження дають підставу зробити такі висновки:

1. Близнята бувають монозиготні і дизиготні. МБ розвиваються з однієї заплідненої яйцеклітини (зиготи) і мають 100 % спільних генів. ДБ розвиваються з різних яйцеклітин, кожна з яких запліднюється окремим сперматозоїдом, вони мають 50 % спільних генів.

2. Тип успадкування близнюковості є мультифакторний. Факторами ризику, що впливають на частоту появи ДБ, є:

- 1) належність матері до двійні;
- 2) вік матері від 35 до 39 років;
- 3) число пологів (частота збільшується із збільшенням числа пологів);
- 4) належність до негроїдної раси;
- 5) використання допоміжних репродуктивних технологій;
- 6) час зачаття після припинення прийому гормональних контрацептивів.

Частота МБ не залежить від перерахованих чинників.

3. За хоріональністю (плацентацією) багатоплідна вагітність буває:

- 1) Дихоріальна-диамніальна (дві плаценти):
  - а) розділена плацента;
  - б) злита плацента.
- 2) Монохоріальна (одна плацента):
  - а) монохоріальна-моноамніальна;
  - б) монохоріальна-диамніальна.

МБ завжди мають монохоріальну плаценту. Після застосування ДРТ у ДБ частіше спостерігається дихоріальний тип плацентації з роздільним розташуванням плацент. Основним методом,

### **Огляди літератури, оригінальні дослідження, короткі повідомлення**

за допомогою якого визначають хоріальність, є ультразвукове дослідження.

4. Частота вроджених вад у близнят вища, ніж у народжених поодиноці дітей.

5. Показаннями для використання близнюкового методу є:

1) оцінка співвідносної ролі спадковості і середовища в розвитку ознаки;

2) встановлення спадкового характеру ознаки;

3) визначення експресивності та пенетрантності гена;

4) встановлення ефективності впливу на організм таких зовнішніх факторів, як виховання, навчання, лікувальні засоби.

6. Близнюковим методом визначено, що колір очей, колір волосся, група крові, папілярні лінії, хвороба Дауна, епілепсія, шизофренія, природжене звуження воротаря шлунка мають спадковий характер; ішемічна хвороба серця, жовчнокам'яна хвороба, туберкульоз, скарлатина, пневмонія, дифтерія, вітряна віспа, ревматизм більшою мірою обумовлені впливом довкілля; цукровий діабет та псоріаз є мультифакторіальними захворюваннями.

7. Труднощі близнюкового методу пов'язані із:

1) відносно низькою частотою народження близнюків у популяції (1:86-1:88);

2) ідентифікацією монозиготності близнюків, що має значення для одержання достовірних результатів.

### **ЛІТЕРАТУРА**

1. Бариляк І. Р. Медико-генетичний тлумачний словник / І. Р. Бариляк, Л. Є. Ковальчук, Г. В. Скибан. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2000. – 376 с.

2. Боднар Я. Я. Патологічна анатомія : методичний посібник для студентів факультетів медсестринської освіти та коледжів / Я. Я. Боднар, О. Є. Кузів, А. М. Романюк. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2003. – 264 с.

3. Галич С. Р. Багатоплідна вагітність після застосування допоміжних репродуктивних технологій та її вплив на демографічні процеси / С. Р. Галич В. О. Ситнікова // Одеський медичний журнал. – 2002. – № 5 (115). – С. 67-71.

4. Голота В. Я. Медико-соціальні аспекти багатопліддя / В. Я. Голота // Український медичний часопис. – 2004. – № 5 (43). – С. 103-104.

5. Здоров'я матері и ребенка: енциклопедия / под ред. акад. Е. М. Лукьяновой. – К. : "Украинская энциклопедия" им. М. П. Бажана, 1994. – 702 с.

6. Камінський В. В. Багатоплідна вагітність: нові аспекти проблеми за умов застосування допоміжних репродуктивних технологій / В. В. Камінський // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 6. – С. 85-92.

7. Кулікова Н. А. Медична генетика / Н. А. Кулікова, Л. Є. Ковальчук. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2004. – 188 с.

8. Пішак В. П. Медична біологія / В. П. Пішак, Ю. І. Мажора. – Вінниця : Нова книга, 2004. – 656 с.

9. Путинцева Г. Й. Медична генетика : підручник / Г. Й. Путинцева. – К. : Медицина, 2008. – 392 с.

10. Романенко О. В. Біологія : посібник з практичних занять / О. В. Романенко. – К. : Медицина, 2006. – 176 с.

11. Сабадишин Р. О. Медична біологія : підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів І-ІІ рівнів акредитації / Р. О. Сабадишин, С. Є. Бухальська. – Вінниця : Нова Книга, 2008. – С. 368.

12. Салаяк Н. О. Практикум з медичної біології : навчальний посібник / Н. О. Салаяк. – К. : Медицина, 2009. – 152 с.

13. Сміян І. С. Медична генетика дитячого віку / І. С. Сміян, Н. В. Банадига, І. О. Багірян. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2003. – 188 с.

14. Клінічна генетика / Сорокман Т. В., Пішак В. П., Ластівка І. С., Волосовець О. П. – Чернівці : Медуніверситет, 2006. – 449 с.

15. Слюсарев А. О. Біологія : навчальний посібник / А. О. Слюсарев, О. В. Самсонов, В. М. Мухін. – 2002. – 622 с.

16. Слюсарев А. О. Біологія : підручник / А. О. Слюсарев, С. В. Жукова. – К.: Вища школа, 1992. – 622 с.

17. Ткаченко А. В. Особливості плацентації при багатоплідній вагітності різного генезу / А. В. Ткаченко // Репродуктивное здоровье женщины. – 2005. – № 4 (24). – С. 83-92.

18. Ткаченко А. В. Перебіг та наслідки багатоплідних гестацій у порівняльному аспекті / А. В. Ткаченко // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 3. – С. 88-92.

19. Томас В. Садлер. Медична ембріологія за Лангманом. – Львів : НАУТИЛУС, 2001. – 550 с.

20. Фогель Ф. Генетика человека : В 3-х т. Т. 1 / Ф. Фогель, А. Мотульски ; пер. с англ. – М. : Мир, 1989. – 312 с.

21. Юзько О. М. Сучасний стан репродуктивної медицини в Україні та роль Української асоціації репродуктивної медицини в її розвитку / О. М. Юзько // Матеріали научно-практичної конференції, Донецьк, 2-5 лютого 2009. – Донецьк, 2008. – С. 9-10.

22. Multiple pregnancy / K. Hirten-lehner-ferber, E. Krampl, H. Strohmer // Trer. Umsch. – 2002. – Vol.59, №12. – P. 683-691.

23. Medical Genetics / Lynn B. Jorde, John C. Carey, Michael J. Bamshad, Raymond L. White. – III-rd edition, 2006. – 527 p.

24. Multiple gestation pregnancy. The ESHRE Capri Workshop Group. Hum. Reprod. 2000. – Aug. – Vol. 15 (8). – 1856-1864.

25. Neilson J. P. Prenatal diagnosis in multiple pregnancies / J. P. Neilson // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – Vol. 4(2). – P. 280-285.

26. Sylvia S. Mader, Wm. C. Brown. Biology. – IV-th edition. – 1993. – 808 p.

27. Aggressive perinatal care for high-order multiple gestations: Does good perinatal outcome justify aggressive assisted reproductive techniques? / Angel J., Kalter C.,

**Огляди літератури, оригінальні дослідження, короткі повідомлення**

Morales W., Rasmussen C. // Am.J. Obstet.Gynecol. – 1999. – Vol. 181. – P. 253–259.

28. Фукс М. А. Многоплодная беременность / М. А. Фукс, Л. Б. Маркин. – К. : Здоровье, 1990.

29. Федорова М. В. Современное представление о многоплодной беременности / М. В. Федорова, В. С. Смирнова // Вестник акушерства и гинекологии. – 1998. – № 1. – С. 38-39.

30. Placental angioarchitecture in monochorionic twin pregnancies: relationship to fetal growth feto-fetal transfusion

syndrome and pregnancy outcome / Denbow M., Cox P., Taylir M., Hammal D., Fisk N. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2000. – Vol. –182. – P. 417–426.

31. Holden C. Identical twins reared apart / C. Holden // Science. – 1980. – Vol. 207. – P. 1323–1328.

32. Витязева И. И. Инновационные технологии в лечении бесплодия у пациентов с эндокринопатиями / И. И. Витязева // Эндокринная гинекология. – 2010. – № 7 (31). – С. 95-100.

33. Concise Medical Dictionary. – VI-th edition. – Oxford University press, 2002. – 754 p.

## CAUSES OF TWINNING AND TWIN METHOD OF GENETIC

ÓТ. V. Bihunyak

*Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky*

**SUMMARY.** The causes of twinning, the opportunities of prenatal diagnosis of twin zygotic, twin congenital abnormalities and ways of their appearance were studied in this work. The types of research by twin study of genetic were described. Coefficient of hereditary and coefficient of environment influence for 18 diseases was determined.

**KEY WORDS:** monozygotic twins, dizygotic twins, Siamese twins, twin method of genetic.

УДК 616.12 – 009.72:57.086.83

## ОСНОВНІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ ЛЕГЕНЕВОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

ÓГ. М. Салахова

*ДУ “Інститут невідкладної та відновної хірургії імені В.К. Гусака НАМН України”*

**РЕЗЮМЕ.** У статті розглядаються питання патогенезу легеневої гіпертензії від органного до молекулярного рівнів. Особливу увагу приділено моментам, які можуть бути точкою докладання терапевтичних засобів при лікуванні захворювань з підвищеним тиском в легеневій артерії.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** легенева гіпертензія, дисфункція ендотелію, легеневий судинний опір, оксид азоту.

**Вступ.** “Якщо проти якої-небудь хвороби пропонується дуже багато коштів, то значить хвороба невиліковна”

*Чехов Антон Павлович*

Важко сперечатися з класиками ... Однак дозвольте.

Дозвольте припустити, що якщо проти якої-небудь хвороби пропонується витратити занадто багато коштів, значить, невідомий механізм або механізми, що лежать в основі цієї хвороби. Або ж, вибачте, хвороба не невиліковна, а не вивчена.

А це зовсім інший підхід. Підхід, який підштовхує до дії, до пошуку.

Подібна ситуація сьогодні склалася навколо легеневої гіпертензії (ЛГ). Згідно з визначенням, ЛГ – це стан, що має ідіопатичну природу або є можливим наслідком цілого ряду захво-

рювань, характеризується поступовим підвищенням легеневого судинного опору (ЛСО) і тиску в легеневій артерії, що призводить до розвитку правшлуночкової недостатності і загибелі [1].

Експерти звертають увагу, що до недавнього часу ЛГ вважалася рідкісним захворюванням. Проте вже на сьогодні, за даними національного французького реєстру [2], її поширеність оцінюється як 15 на 1 млн людей.

Непідробний інтерес до проблеми ЛГ обумовлений широким колом захворювань, що призводять до підвищення тиску в малому колі кровообігу, а також недостатньою ефективністю існуючих терапевтичних засобів, спрямованих на боротьбу з ЛГ.

Розуміння різних механізмів, що лежать в основі розвитку зазначеної патології, не просто розширює знання про людський організм, а стає

міцним фундаментом для створення обґрунтовано дієвих терапевтичних засобів. Саме вплив на патогенетичні аспекти хвороби ставить терапевтичні підходи на щабель вище і обумовлює ефективність застосовуваних методик.

Патогенез ЛГ – складний і багатосторонній процес, відобразити який навіть на сьогоденному етапі наших знань – завдання досить складне. Щоб зрозуміти особливості, що виникають в легенях на тлі підвищеного тиску, зупинимося на деяких аспектах нормального функціонування системи дихання.

Так, мале коло кровообігу являє собою контур великого об'єму з низьким опором, що "функціонально" розташований між правою і лівою половинами серця. На відміну від кровообігу будь-якого іншого органа, мале коло повинно вмещувати весь обсяг серцевого викиду як у стані спокою, так і при нарузі. У спокої кровотік в легенях неоднорідний: більша його частина спрямована в нижні зони. При нарузі відбувається розширення і включення в циркуляцію раніше не функціонуючих судин. Це дозволяє судинному руслу легень пропускати збільшений серцевий викид при досить незначному підвищенні тиску в легеневій артерії [5].

#### **Основна частина.**

##### *Тиск у легеневій артерії.*

У нормі в стані спокою на рівні моря середній тиск в легеневій артерії відповідає одній восьмій величини тиску в системному колі кровообігу. З віком тиск в легеневій артерії зростає, в основному через підвищення тиску в лівих відділах серця, тобто збільшення опору відтоку.

Більшість легеневих вен мають тонкі стисливі і розтяжні стінки, легко піддаються впливу як внутрішньосудинного, так і позасудинного тисків. При зростанні легеневого кровотоку, наприклад при фізичному навантаженні, розтягнення функціонуючих і рекрутування не задіяних в стані спокою судин призводять до збільшення площі поперечного перерізу судинного русла. Рекрутовані судини включають і ті легеневі капіляри, які не розташовуються у тісній близькості з альвеолами – так звані екстраальвеолярні судини. Кінцевим результатом цих судинних реакцій є запобігання очікуваному підйому тиску в легеневій артерії. Однак збільшений кровотік через екстраальвеолярні судини сприяє внутрішньолегеневому шунтуванню й розвитку гіпоксемії, що слід враховувати у пацієнтів із захворюваннями судин легень [6].

##### *Легеневий судинний опір.*

Судинний опір є критерієм перешкоди кровотоку з боку судин. У силу того, що відношення між тиском і кровотоком при нормальному легеневому кровообігу в малому колі нелінійно, ве-

личина судинного опору непостійна, вона коливається залежно від зміни швидкості кровотоку, падіння тиску протягом малого кола та інших факторів [7]. Тому зміна опору при коливаннях величини кровотоку або тиску не обов'язково вказує на активну зміну судинного тону (вазоконстрикцію або вазодилатацію). Тестування активних змін ЛСО завжди ускладнюється можливістю одночасної появи пасивних змін, таких як рекрутування судин або їх розтягування, коливання об'єму легень і альвеолярного тиску.

Підвищення артеріального або венозного тиску в малому колі кровообігу автоматично викликає падіння опору, або шляхом відкриття раніше закритих сегментів легеневої мікроциркуляції, або розтягуванням вже відкритих резистивних судин [8].

У розвитку ЛГ може брати участь ряд чинників, таких як: зміна тиску наповнення лівого серця, серцевий викид, частота серцевих скорочень, гематокрит і об'єм крові в легенях. Однак найбільш важливим патофізіологічним чинником є підвищення ЛСО, локалізоване, головним чином, в прекапілярних артеріях і артеріолах. Гіпертензія може бути викликана як звуженням або оклюзією мікроциркуляторного ложа (анатомічна основа), так і вазоконстрикцією. Але частіше діють обидва механізми [5].

Коли, не залежно від етіології, резерви судинного русла скорочуються в результаті зниження його довжини або розтяжності, збільшення серцевого викиду призводить до ЛГ. З плином часу все менший приріст серцевого викиду супроводжується підвищенням легеневого артеріального тиску. Цілий ряд фізіологічних параметрів впливають на тиск в легеневій артерії [5].

##### 1. Напряга кисню і двоокису вуглецю.

Найбільш сильним стимулом легеневої вазоконстрикції є альвеолярна гіпоксія, яка діє на прилеглі до альвеол дрібні легеневі артерії і артеріоли. Медіатори, що залучені в гіпоксичну легеневу вазоконстрикцію, остаточно не ідентифіковані. Системна альвеолярна гіпоксемія поглиблює локальні впливи альвеолярної гіпоксії побічно, через симпатичні нервові рефлексії. При хронічній гіпоксемії впливи стимулів легеневої вазоконстрикції часто посилюються підвищеною в'язкістю крові внаслідок вторинної поліцитемії. Епізодичні загострення гіпоксемії призводять до поступової перебудови легеневих судин, підтримуючи ЛГ, навіть якщо раніше епізоди були оборотними повністю.

На відміну від гіпоксемії, гіперкапнія, мабуть, сприяє ЛГ, викликаючи ацидемію, а не пряму вазоконстрикцію. Затримка двоокису вуглецю може бути самопідтримуваною; гіперкапнія знижує чутливість дихального центру до CO<sub>2</sub> і сприяє

### Огляди літератури, оригінальні дослідження, короткі повідомлення

затримці бікарбонату нирками. Накопичення CO<sub>2</sub>, що виникає внаслідок розладу функції легень як вентиляторного насоса і для компенсації метаболічного алкалозу, призводить до послаблення вентиляції, поглиблення гіперкапнії, гіпоксії та легеневої вазоконстрикції.

#### 2. Кислотно-основний стан.

Значна ацидемія (рН крові <7,2) викликає легенеvu вазоконстрикцію. У людини ацидемія діє синергічно з гіпоксією. Значна алкалемія (рН > 7,5) зменшує звуження судин у відповідь на гіпоксію. Однак біологічна основа цих реакцій і медіатори, що беруть у цьому участь, ще не встановлені.

#### 3. Медіатори, що регулюють тонус легневих судин.

Легеневий ендотелій контактує з усім обсягом серцевого викиду і знаходиться у винятковому становищі для регулювання рівня та активності вазоактивних речовин. Циркулюючі сполуки можуть бути метаболізовані, активовані або видалені з крові за його допомогою. Ендотелій також виконує ендокринну функцію, вивільняючи регуляторні субстанції, що відповідають за цілісну роботу всієї системи кровообігу.

Усі речовини, що синтезуються ендотеліоцитами, можна класифікувати за типом їх дії (табл. 1) [9].

Таблиця 1. Фактори, що синтезуються ендотеліоцитами та регулюють їх функцію

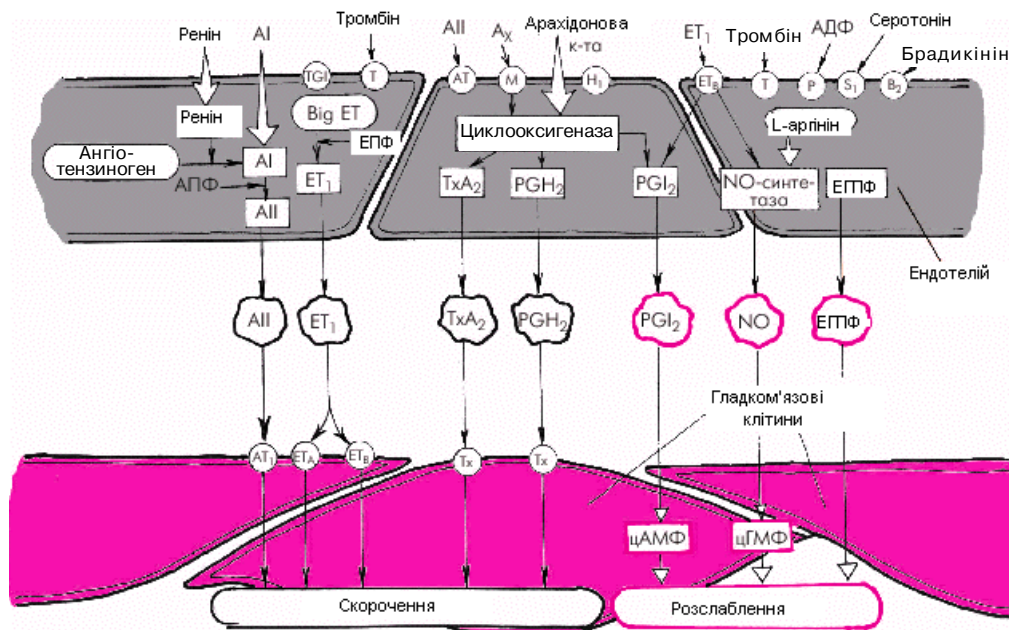
<b>Фактори, що впливають на гладеньку мускулатуру судин</b>	
<b>Констриктори</b>	<b>Дилататори</b>
Ендотелін-1 (E-1)	Оксид азоту (NO)
Ангіотензин II (A II)	Простациклін (PGI <sub>2</sub> )
Тромбоксан A <sub>2</sub> (TXA <sub>2</sub> )	Ендотеліальний фактор деполаризації (EDHF)
<b>Чинники гемостазу</b>	
<b>Протромбогенні</b>	<b>Антитромбогенні</b>
Тромбоцитарний ростовий фактор (PDGF)	Оксид азоту (NO)
Інгібітор активатора плазміногену	Тканинний активатор плазміногену (tPA)
Фактор Вілебранда (FW)	Простациклін (PGI <sub>2</sub> )
Ангіотензин IV (A IV)	
Ендотелін-1 (E-1)	
<b>Фактори, що впливають на ріст та проліферацію</b>	
<b>Стимулятори</b>	<b>Інгібітори</b>
Ендотелін-1 (E-1)	Оксид азоту (NO)
Ангіотензин II (A II)	Простациклін (PGI <sub>2</sub> )
Супероксидні радикали (RO)	С-натрійуретичний пептид (CNP)
<b>Чинники, що впливають на запалення</b>	
<b>Стимулятори</b>	<b>Інгібітори</b>
Фактор некрозу пухлин (TNF-α)	Оксид азоту (NO)
Супероксидні радикали (RO)	С-натрійуретичний пептид (CNP)

Сучасні теорії патогенезу ЛГ переважно фокусуються на дисфункції або ушкодженні ендотелію, що призводить до порушення балансу між вищевказаними речовинами [3,4]. Внаслідок цього дисбалансу активуються внутрішньоклітинні механізми, що запускають гіперплазію та гіпертрофію гладеньком'язових елементів, апоптоз, проліферацію фібробластів, запалення. Всі біологічно активні молекули при цьому мають свій специфічний вплив (рис.1), що призводить до поглиблення функціональних розладів ендотелію та стабілізації патологічних змін. Ініціюючу роль в цьому процесі можуть відігравати різноманітні стимули. При вторинних формах ЛГ дисфункція або пошкодження ендотелію виникають,

імовірно, внаслідок процесів, що є першопричиною самої патології, таких як механічне пошкодження (наприклад, наявність шунтів зліва направо), дія токсинів, ліків, автоімунні ураження, відкладення фібрину [10].

Одним з ключових моментів патогенезу ЛГ є зростання концентрації одного з найбільш досліджених та біологічно активних пептидів – ендотеліну [11,19]. Причиною цього може бути як збільшення його продукції, так і зменшення його утилізації в легенях [12,13]. Відомо, що у низьких концентраціях ендотелін-1 призводить до вазодилатації, у високих – викликає спазм судин і сприяє проліферації гладком'язових клітин і фібробластів [14,15].





Примітка. АПФ – ангіотензинперетворювальний фермент, ЕПФ – ендотелінперетворювальний фермент, ЕГПФ – ендотеліальний гіперполяризуючий фактор.

Рис. 1. Механізми дії головних чинників функціонування ендотелію (за Г.Є. Ройтбергом, А.В. Струтинським, 2003).

Іншим важливим механізмом у патогенезі ЛГ є порушення синтезу та/або доступності NO [3, 4]. Ендогенний NO утворюється з умовно замінної амінокислоти L-аргініну за допомогою кальцій-залежного ензиму NO-синтази. Дифундуючи через альвеолярну мембрану, NO потрапляє в клітини-мішені, де він підвищує рівень цГМФ, що призводить до запуску ланцюга реакцій, результатом яких є зниження тону гладких м'язів судин, запобігання агрегації тромбоцитів, адгезії нейтрофілів до ендотелію тощо [16]. Крім того, оксид азоту виконує вазопротекторну функцію шляхом інгібування експресії прозапальних генів судинної стінки (наприклад, транскрипційного фактора NFκB) і гальмування клітинної проліферації [17]. При розвитку ЛГ рівень оксиду азоту значно зменшується [18].

Активация тромбоцитів при підвищенні тиску у легеневій артерії супроводжується вивільненням цілого ряду біологічно активних субстанцій:

тромбоцитарного фактора росту, серотоніну, факторів згортання крові та проагрегації. Наслідком цього є прокоагулянтний стан у системі легеневої артерії і виникнення тромботичних ускладнень. Зазначені зміни призводять до того, що дисфункція ендотелію легеневих судин прогресує.

На пізніх стадіях процесу, в міру його хронізації, ЛГ ідіопатичного генезу патофізіологічно не відрізняється від ЛГ внаслідок колагенових захворювань, вроджених вад або лівошлуночкової серцевої недостатності.

**Висновок.** В статті наведено основні, але зовсім не всі тонкі механізми розвитку ЛГ. Та все ж таки ці дані визначають найголовніші завдання терапії, яка патогенетично обґрунтовано повинна використовуватися при хворобах, що супроводжуються підвищенням тиску у малому колі кровообігу. До напрямків терапії слід віднести: досягнення вазодилатації, стимуляцію антикоагуляції та запобігання ремоделюванню легеневих судин.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Первичная легочная гипертензия как форма легочного сердца: функциональное состояние миокарда, клиника, диагностика и принципы лечения / Амосова Е. Н., Коноплева Л. Ф., Карел Н. А., Казаков В. Е. // Украинский пульмонологический журнал. – 2002. – № 2.
2. Humbert M. et al. The Need for National Registries in Rare Diseases // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2006. – Vol 174. – P. 228-229.
3. Сиренко Ю. Н. Легочная гипертензия / Ю. Н. Сиренко // Артериальная гипертензия. – 2009. – № 2/3.

4. Naeije R. Pathophysiology of pulmonary arterial hypertension / R. Naeije, P. Dorfmoller // ER monograph 27. Pulmonary vascular pathology: a clinical update. – 2004. – Vol. 9. – P.121–204.

5. Майкл А. Гриппи. Патофизиология легких / Майкл А. Гриппи. – [Изд. 2-е, исправ.]. – М. : Издательство “Бином”, 2008.

6. Arunthari V. Correlation of pulmonary function variables with hemodynamic measurements in patients with pulmonary arterial hypertension / V. Arunthari, C.D. Burger, A.S. Lee // Clin. Respir. J. – 2011. – Vol. 5(1). – P. 35–43.

### Огляди літератури, оригінальні дослідження, короткі повідомлення

7. Establishment of an ex vivo lung perfusion model using non-heart-beating large pigs / T. Okamoto, F. Chen, J. Zhang [et al.] // *Transplant Proc.* – 2010. – 42(5). – P. 1598–1601.
8. Changes in the diaphragm muscle and its feed artery after chronic respiratory airway obstruction in rats / A. A. Borzykh, A. A. Andreev-Andrievskii, A. P. Sharova // *Біофізика.* – 2010. – 55(5). – P. 943–949.
9. Головченко Ю. И. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции / Ю. И. Головченко, М. А. Трещанская // *Consilium Medicum Ukraina.* – 2008. – №11. – С. 38-40.
10. Эндотелиальная дисфункция у больных с дебютом ишемической болезни в разном возрасте / В. А. Алмазов, О. А. Беркович, М. Ю. Ситникова [и др.] // *Кардиология.* – 2001. – № 5. – С. 26-29.
11. Гозмаков О. А. Система эндотелиновых пептидов: механизмы эндovasкулярных патологий / О. А. Гозмаков // *Кардиология.* – 2000. – № 1. – С. 32-39.
12. Гозмаков О. А. Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты (обзор) / О. А. Гозмаков // *Кардиология.* – 2001. – № 2. – С. 50-58.
13. Биохимия и физиология семейства эндотелинов / Патарая С. А., Преображенский Д. В., Сидоренко Б. А., Масенко В. П. // *Кардиология.* – 2000. – Т. 40, № 6. – С. 78-85.
14. A new role for the muscle repair protein dysferlin in endothelial cell adhesion and angiogenesis / A. Sharma, C. Yu, C. Leung // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2010. – Vol. 30(11). – P. 2196–2204.
15. Venoconstriction to endothelin-1 in humans: role of calcium and potassium channels / W. G. Haynes, D. J. Webb // *Amer. J. Physiology.* – 2003. – Vol. 265. – P. 1676–1681.
16. Potential role of endothelial progenitor cells in the pathophysiology of heart failure: Clinical implications and perspectives / I. Andreu, D. Tousouris, C. Tousouris [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2006. – 189. – P. 247–254.
17. Brutsaert D. L. Cardiac dysfunction in heart failure: The cardiologist's love affair time / D. L. Brutsaert // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 2006. – Vol. 49. – P. 157–181.
18. Салахова Г. М. Вплив мезенхімальних стовбурових клітин на рівень метаболітів оксиду азоту при монокроталініндукованої легеневої гіпертензії / Г. М. Салахова, А. Г. Попандопуло, А. В. Кудря // Міжнародна науково-практична конференція “Наукові дослідження та їх практичне застосування. Сучасний стан та шляхи розвитку”: збірник наукових праць. Том 19 : Медицина. – Одеса, 2010. – С. 76-78.
19. Салахова Г. М. Вплив мезенхімальних стовбурових клітин на рівень ендотеліну-1 при монокроталініндукованої легеневої гіпертензії / Г. М. Салахова, А. В. Кудря // 64 Міжнародна науково-практична конференція студентів та молодих вчених “Актуальні проблеми сучасної медицини” : матеріали конференції. – 2010. – №4. – С. 538.

## ASPECTS OF PULMONARY HYPERTENSION PATHOGENESIS

О. Н. М. Salakhova

*Institute of Urgent and Recovery Surgery by V. K. Husak*

**SUMMARY.** The article examines the pathogenesis of pulmonary hypertension of the organ to molecular levels. Particular attention is given to points that may be important in treating of diseases with increased pressure in the pulmonary artery. **KEY WORDS:** pulmonary hypertension, endothelial dysfunction, pulmonary vascular resistance, nitric oxide.

УДК 615.454.1:616-001.4:339.3

## ЛІКАРСЬКІ ПРЕПАРАТИ ДЛЯ МІСЦЕВОГО ЛІКУВАННЯ РАН: СУЧАСНИЙ СТАН ТА ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ

О. Л. В. Яковлева, О. В. Ткачова, В. В. Ковальов, А. І. Солейман

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

**РЕЗЮМЕ.** На підставі аналізу сучасних уявлень про етіологію і патогенез ранового процесу, медико-біологічних вимог, що висувуються до м'яких лікарських засобів, а також аналізу номенклатури мазей для місцевого лікування гнійних ран показано, що актуальною проблемою є розробка, впровадження у виробництво і медичну практику 3-х мазей і 1-го гелю на гідрофільних основах із різною дегідратуючою дією, що дозволить диференційовано застосовувати їх у різних фазах ранового процесу.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** рана, місцеве лікування, препарати.

**Вступ.** За даними літератури, інфіковані рани, травматичні ушкодження та локальні гнійно-запальні захворювання зустрічаються у 30-60 % хірургічних хворих [3, 7]. Кількісні показники цієї патології зберігають тенденцію до

збільшення, що обумовлено резистентністю ранової інфекції до лікарських засобів місцевого лікування [1, 2, 6].

На даний час основним методом лікування гнійних ран є місцеве лікування, при якому

### Огляди літератури, оригінальні дослідження, короткі повідомлення

найчастіше використовують мазі, що наносять під пов'язку. Для відповідності основним медико-біологічним вимогам, ранозагоювальні мазі повинні проявляти багатоспрямовану дію на різні ланки ранового процесу, забезпечувати не тільки місцевий лікувальний ефект, а й резорбтивний, за рахунок правильного підбору компонентів маzewої основи [1, 5].

В арсеналі хірургічної практики використовується значна кількість препаратів у вигляді м'яких лікарських форм з антимікробною, некролітичною, дегідратуючою, протизапальною та репаративною діями. Але чимало з них не відповідає основним медико-біологічним вимогам до місцевого лікування ран. Деякі препарати проявляють монодію на певну фазу ранового процесу (протимікробну – мазі стрептоцидова, тетрацикліну, гентаміцину, еритроміцину, лінімент синтоміцину), мають низьку біодоступність і не поглинають рановий ексудат, оскільки створені на жировій основі (мазі стрептоцидова, тетрацикліну, гентаміцину, альгофін, іруксол, календули, рятівник та ін.), що призводить до погіршення відтоку некротичних мас, розвитку вторинних некротів, а отже – до погіршення репаративних процесів [8, 9].

Динамічний розвиток фармацевтичного ринку ставить високі вимоги до спеціалістів, які повинні володіти інформацією про наявність асортименту лікарських засобів, їх ефективність, недоліки, вартість.

Препарати для місцевого лікування ран належать до безрецептурних. Як спеціалісту (лікару або провізору), так і відвідувачу аптеки досить важливо обрати той засіб, який буде максималь-

но ефективним для місцевого лікування ран, а саме буде відповідати певній фазі ранового процесу, впливатиме на його основні патогенетичні ланки (запалення, нагноєння, пошкодження тканин) та буде доступним за ціною [10, 11].

Метою даної роботи став аналіз асортименту лікарських препаратів для місцевого лікування ран, представлених у вигляді м'яких лікарських форм, для визначення потреби у нових сучасних ранозагоювальних мазях.

**Основна частина.** Для аналізу були обрані ранозагоювальні препарати у вигляді м'яких лікарських форм, представлені на фармацевтичному ринку України за період квітень-травень 2011 р. Серед зареєстрованих лікарських засобів був проведений збір інформації щодо асортименту препаратів для місцевого лікування ран, їх аналіз за лікарською формою, роздрібною ціною, від найменшої до найбільшої, країною-виробником, фармакологічною дією та призначенням на певній фазі ранового процесу.

Асортимент препаратів для місцевого лікування ранового процесу, їх діючі компоненти та види фармакологічної дії наведені в таблиці 1.

Проведений огляд показав, що на фармацевтичному ринку для місцевого лікування ран у травні 2011 року було представлено 77 торгових найменувань у вигляді 5 м'яких лікарських форм (МЛФ): мазей – 54 лікарських препарати (ЛП), кремів – 9 ЛП, гелів – 9 ЛП, лініментів – 3 ЛП і 2 ЛП у вигляді желе (рис. 1). Як бачимо, в найбільшій кількості (69 %) ранозагоювальні препарати представлені у вигляді мазей, які є найбільш зручною та технологічно вигідною лікарською формою [4].

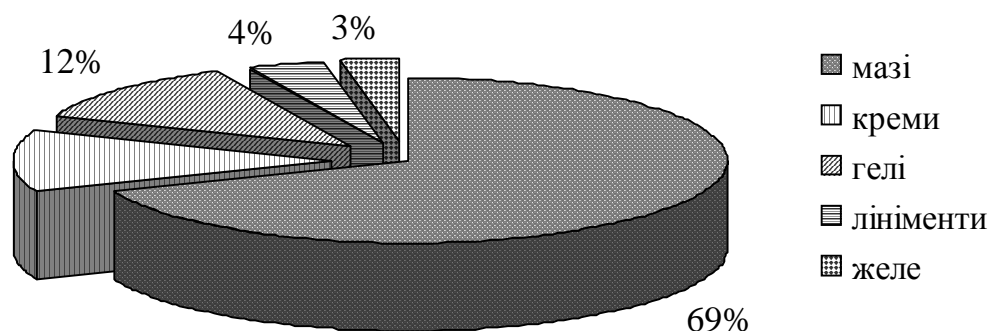


Рис. 1. Асортимент м'яких лікарських форм для лікування ран на фармацевтичному ринку України.

Кількість препаратів для місцевої терапії ранового процесу на фармацевтичному ринку України можна вважати достатньою. Враховуючи, що деякі препарати випускають по 2-4 виробники (мазі календули, етонію, левомеколь, левосин та ін.), на ринку всього представлено 87 ЛП. Серед них 47 ЛП (54 %) є препаратами вітчизняного та 40 ЛП (46 %) – закордонного виробництва.

Серед вітчизняних фірм-виробників провідні місця за асортиментом ранозагоювальних препаратів займають: ЗАТ "Дарниця" та ВАТ "Лубнифарм", які випускають по 6 ЛП для місцевого лікування ран.

Сучасна методика місцевого лікування ран передбачає вибір препаратів залежно від завдань терапії: для лікування рани у I гнійно-некротичній фазі (фазі альтерації та ексудації), в II фазі реге-

**Огляди літератури, оригінальні дослідження, короткі повідомлення**

нерації і в III фазі реорганізації рубця та епітелізації. На різних фазах ранового процесу потрібен різний підхід до місцевого лікування ран. Ефективність місцевого лікування визначається раціональним підбором діючих та допоміжних речовин, лікарською формою препарату, сорбційними характеристиками основи [1, 2]. Відповідно до медико-біологічних вимог, препарат для I фази повинен проявляти протимікробну (широкий спектр виразної активності до розповсюджених збудників ранової інфекції), протизапальну, виразну дегідратуючу та знеболювальну дії. Препарат для лікування у II фазі ранового процесу повинен містити у своєму складі компоненти з

антимікробною, помірною дегідратуючою (для попередження ушкодження грануляційної тканини), протизапальною і репаративною активностями, а на третій фазі – компоненти з помірною антисептичною і репаративною активностями та з протективною дією для захисту грануляційної тканини (компоненти рослинного або тваринного походження). Всі ці компоненти повинні бути сумісні між собою в одній лікарській формі і зберігати фармакологічну активність при тривалих (не менше 2 років) термінах зберігання [5, 6]. Бажаний спектр фармакологічної дії препаратів залежно від фази ранового процесу наведений на рисунку 2.

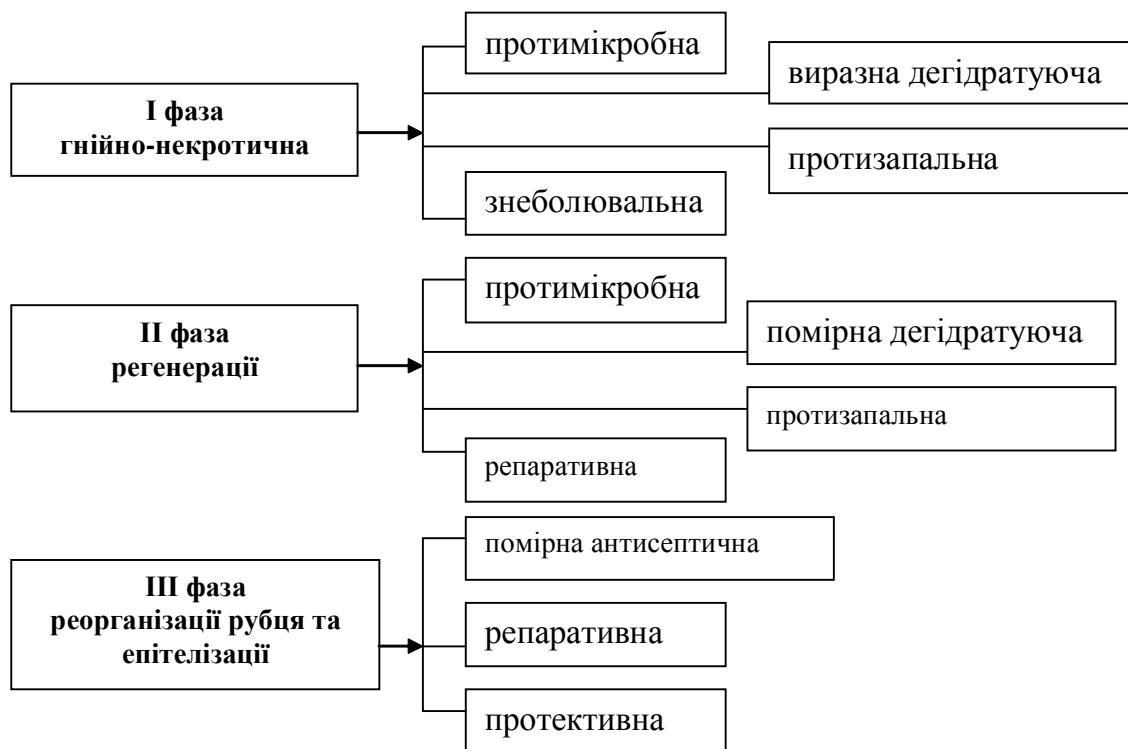


Рис. 2. Види фармакологічної дії препаратів для місцевого лікування ран залежно від фази ранового процесу.

Як бачимо, у кожній фазі ранового процесу потрібно використовувати препарати з відповідними видами фармакологічної дії та різною осмотичною активністю [2, 5]. Препарати, які використовують у I фазі ранового процесу, повинні мати виразну дегідратуючу дію (300-400 %), найбільш повно вбирати рановий ексудат, при цьому не викликаючи ушкодження молодій грануляційній тканині. При переході з I у II фазу та у II фазі лікарські засоби повинні, поряд з протимікробною, мати помірну дегідратуючу дію, що сприяло б очищенню ран, не затримуючи процесу грануляції та епітелізації.

Враховуючи несприятливу економічну ситуацію, яка склалася в Україні, пов'язану з підви-

щенням цін на ЛП і товари першої необхідності, вітчизняному споживачу економічно вигідно купувати лікарські препарати вітчизняного виробництва, а державі вигідно вкладати кошти в розвиток та підтримку вітчизняного фармацевтичного виробництва лікарських препаратів. З метою забезпечення пацієнтів ефективними та доступними препаратами для місцевого лікування ран необхідно провести диференційний відбір препаратів, які найбільш повно відповідають основним медико-біологічним вимогам до препаратів, призначених для місцевого лікування ран.

Всі ранозагоювальні препарати для місцевого лікування ран можна умовно поділити на такі групи:

### **Огляди літератури, оригінальні дослідження, короткі повідомлення**

1) за роздрібною ціною: до 20 грн – препарати низької вартості, 20-40 грн – препарати середньої вартості, вище 40 грн – препарати високої вартості;

2) за рекомендацією до застосування на певних фазах ранового процесу;

3) за складом основи – препарати на жировій (гідрофобній) та гідрофільній основі;

4) за кількістю діючих компонентів: комбіновані та монопрепарати;

5) за походженням діючих компонентів – природного або синтетичного.

Аналіз даних таблиці 1 свідчить, що за ціною до препаратів низької вартості належать 51 ЛП (59 %), до препаратів середньої вартості – 22 ЛП (25 %) і до висококоштовних – 14 ЛП (16 %). Таким чином, є можливість задовольнити потреби пацієнтів з різним рівнем доходів. Серед низьковартісних переважає більшість (86 %) складають препарати вітчизняного виробництва – 44 ЛП із 51 ЛП, які здебільшого містять один діючий компонент (33 ЛП). Серед середньовартісних ЛП переважає більшість складають препарати закордонного виробництва (68 %). Серед високовартісних ЛП всі (100 %) належать до препаратів закордонного виробництва.

Відносно рекомендацій до застосування, препарати для місцевого лікування ран розподілилися так: для I фази – 51 ЛП, для I і II фаз – 3 ЛП, для II фази – 8 ЛП, для II і III фаз – 22 ЛП та тільки для III фази – 3 ЛП. Застосування мазей в I фазі ранового процесу найпоширеніше, але багато представлених на вітчизняному фармацевтичному ринку мазей недостатньо ефективні, оскільки мають жирову основу (вазелін-ланолін, свинячий жир), яка високо гідрофобна і не дозволяє мазям змішуватися з рановим ексудатом, а тим більше поглинати його. Вони затримують відторгнення некротичних тканин, перешкоджають відтоку гнійного ексудату і тим самим погіршують умови перебігу ранового процесу. Крім того, жирова основа не забезпечує значного вивільнення антибактеріальних речовин з МЛФ і не сприяє їх проникненню в тканини до мікробного вогнища. Із 54-х ЛП, що призначені для застосування у I та в I і II фазах ранового процесу, 23 ЛП створені на жировій основі (в таблиці 1 позначені \*). При застосуванні таких ЛП для лікування гнійних ран стан рани може погіршитися, а період загоєння – збільшитися.

Серед наведених 77 торгових найменувань ЛП, 54 ЛП відносяться до монокомпонентних (70 %) та 23 ЛП – до комбінованих (30 %). Отже, незважаючи на достатню кількість препаратів за асортиментом, очевидно є односпрямованість дії більшості з них, що не відповідає медико-біо-

логічним вимогам до препаратів для місцевого лікування ран. Хоча більшість монокомпонентних ЛП належать до низьковартісних, але їх використання потребує значно більших витрат, оскільки для досягнення бажаних фармакологічних ефектів необхідно застосувати декілька препаратів.

Серед комбінованих препаратів, призначених для місцевого лікування ран, 13 ЛП призначені для лікування ран у I та у I-II фазах ранового процесу, 8 ЛП – у II та II-III фазах та 2 ЛП – у III фазі. До препаратів, які рекомендують у I, I-II фазах, можна віднести: "Інфларакс", "Мірамістин-Дарниця", "Ацербін", "Левомеколь", "Левосин", "Нітацид-Дарниця", "Нітацид", "Іруксол", "Офлокаїн-Дарниця", "Банеоцин", "Альгофін", "Ебермін", "Ілон". Серед них всім вимогам до спектра фармакологічної дії відповідають тільки 3 мазі вітчизняного виробництва: "Інфларакс", "Левосин" та "Офлокаїн".

Для лікування у II, у II-III фазах ранового процесу до комбінованих ЛП належать: "Алантан-плюс", "Мефенат", "Рятівник", "Метилурацил з мірамістином", "Вундехіл", "Пантестин-Дарниця", "Стрептонітол-Дарниця" і мазь "Живокіст". Серед них тільки 2 ЛП ("Метилурацил з мірамістином" і "Пантестин-Дарниця") мають бажаний спектр фармакологічної дії: протимікробну, протизапальну, репаративну та помірну дегідратуючу, що відповідає вимогам для лікування ран у II фазі ранового процесу.

Для розм'якшення та розгладження всіх видів рубців на фармацевтичному ринку представлено лише 3 препарати закордонного виробництва: гелі "Контрактубекс", Merz Pharma (Німеччина), "Келокот", Advanced Bio-Technologies, Inc. (США-Німеччина) та "Стратадерм", Statpharma (Швейцарія), роздрібна вартість яких складає від 116 до 415 грн. Ці препарати є ефективними для лікування рубців, але досить висовартісними та їх обмежена кількість на ринку не може повною мірою задовольнити потреби пацієнтів.

Аналіз ЛП для місцевого лікування ран щодо походження діючих речовин показав, що серед 77-ти торгових найменувань тільки 6 ЛП належать до препаратів рослинного походження. Всі інші містять діючі речовини синтетичного походження.

Узагальнюючи результати проведеного аналізу можна сказати, що потреба в ефективних лікарських препаратах для лікування ран різної етіології на сьогодні задовольняється не повною мірою, а ті з них, що випускаються промисловістю, не завжди відповідають медико-біологічним вимогам.

З огляду на незначну кількість комбінованих ранозагоювальних ЛП, що мають повний спектр фармакологічної дії й призначені для використання у різних фазах та обмежену

**Огляди літератури, оригінальні дослідження, короткі повідомлення**

Таблиця 1. Препарати для місцевого лікування ранового процесу, представлені на фармацевтичному ринку України в 2011 році

№ за/п	Торгова назва препарату, форма випуску	Виробник, країна	Діапазон цін (грн)**	Склад діючих речовин	Фармакологічна дія, фаза ранового процесу
1	2	3	4	5	6
1	АКТОВЕГІН, гель 5 % туба 20 г	Nucomed (Австрія)	28,36-30,0	Звільнений від білка екстракт із крові телят	Репаративна. <b>II-III фази</b>
2	АКТОВЕГІН, крем 5 % туба 20 г		20,38-21,90		
3	АКТОВЕГІН, мазь 5 % туба 20 г		23,55-25,35		
4	АЛАНТАН ПЛЮС, мазь туба 30 г	Unia (Польща)	27,07-30,06	Алантаїн, D-пантенол	Протизапальна, репаративна. <b>II-III фази</b>
5	АЛЬГОФІН*, мазь туба 25 г	Лісохімік ВАТ (Україна)	23,34-26,47	Хлорофілокаротинова паста	Протимікробна, репаративна. <b>I - II фаза</b>
6	АЦЕРБІН, мазь туба 30 г	Монтавіт (Австрія)	42,05-48,35	Кислоти яблучна, бензойна, саліцилова	Анальгетична, антисептична, репаративна. <b>I - II фаза</b>
7	БАКТРОБАН, мазь 2 % туба 15 г	GlaxoSmithKline Export (Великобританія)	42,68-55,40	Мупіроцин	Протимікробна. <b>I фаза</b>
8	БАНЕОЦИН*, мазь туба 20 г	Sandoz (Австрія)	21,07-26,45	Бацитрацин, цинк, неоміцину сульфат	Бактерицидна. <b>I фаза</b>
9	БЕПАНТЕН, мазь 5 % туба 30 г	Бayer (Німеччина)	49,78-62,75	Декспантенол	Протизапальна, репаративна. <b>II-III фази</b>
10	БЕПАНТЕН, крем 5 % туба 30 г	Бayer (Німеччина)	53,10-64,20		
11	БЕПАНТЕН ПЛЮС, крем туба 30 г	Бayer (Німеччина)	53,30-60,35		
12	ПАНТЕНОЛ, мазь 50 мг/г туба 30 г	Нemofarm (Сербія)	23,80-24,75		
13	ПАНТЕКСОЛ ЯДРАН, крем 5 % туба 25 г	Jadran (Хорватія)	16,92-19,50		
14	ПАНТЕКСОЛ ЯДРАН, мазь 5 % туба 25 г	Jadran (Хорватія)	18,15-18,80		
15	ПАНТЕНОЛ-РАТІОФАРМ, мазь 5 % туба 35 г	Ratiopharm (Німеччина)	14,05-16,70		
16	ПАНТЕНОЛ-РАТІОФАРМ, мазь 5 % туба 100 г	Ratiopharm (Німеччина)	42,70-47,0		
17	БЕТАДИН, мазь 10 % туба 20 г	Egis (Угорщина)	32,20-35,25	Повідон-йод	Бактерицидна, фунгіцидна, спороцидна. <b>I фаза</b>
18	ПОВІДОН-ЙОД, лінімент 10 % туба 30 г	Борщагівський ХФЗ (Україна)	11,42-12,47		
19	ПОВІСЕП, крем 6 % туба 25 г	Jayson Pharmaceuticals (Бангладеш)	8,50-10,31		
20	ВОКАДИН, мазь 5 % туба 15 г	Wockhardt (Індія)	5,36-5,90		
21	РАНОСТОП, мазь 10 % туба 40 г	Фітофарм (Україна)	22,0-27,75		

1	2	3	4	5	6
22	ВУЛНУЗАН*, мазь туба 45 г	Sopharma (Болгарія)	15,83-16,79	Стабілізований луг "Солілуг"	Репаративна, протизапальна, стимуляція фагоцитозу та імуногенезу. <b>II-III фази</b>
23	ВУНДЕХІЛ*, мазь туба 30 г	Ейм ТОВ (Україна)	13,30-16,73	Настойки софори японської, перстачу, деревію, прополісу, карофілен	Репаративна, протизапальна, сквамолітична, антиепідермопластична. <b>II-III фази</b>
24	ГЕНТАМЦИН*, мазь 0,1 % туба 15 г	Нижфарм (Росія)	2,41-3,0	Гентаміцин	Протимікробна. <b>I фаза</b>
25	ГЕНТАМЦИН*, мазь 0,1 % туба 40 г	Фармак (Україна)	4,20-4,60		
26	ДЕРМАТІКС, гель 15 г	Advanced Bio-Technologies (США)	300,0-350,0	Суміш полісілоксанів, діоксид кремнію	Розм'якшує та розгладжує всі види рубців. <b>III фаза</b>
27	ДЕСИТИН*, мазь 40 % туба 57 г	Pfizer Inc., (США)	41,60-47,30	Цинку оксид	Антисептична, протизапальна. <b>I фаза</b>
28	ДЕРМАЗИН, крем 1 % туба 50 г	Lek (Словенія)	31,76-35,01	Мікронізований сульфадіазин срібла	Протимікробна. <b>I фаза</b>
29	АРГЕДИН*, крем 10 мг/г туба 40 г	Vosnalijek (Республіка Боснія-Герцеговина)	15,40-20,37		
30	СУЛЬФАРГІН, мазь 1 % туба 50 г	Талліннський ФЗ (Естонія)	22,14-34,20		
31	ЕБЕРМІН, мазь банка 200 г	Heber Biotec S.A. (Республіка Куба)	1200-1350	Людський рекомбінантний епідермальний фактор росту, сульфадіазин срібла	Бактерицидна, репаративна, дерматопротективна. <b>I – II фази</b>
32	ЕТОНІЙ*, мазь 1 % банка 15 г	Галичфарм (Україна)	4,31-5,71	Етоній	Протимікробна, знеболювальна, репаративна. <b>I фаза</b>
		Лубнифарм (Україна)	4,04-5,25		
33	ЕРИТРОМЦИН*, мазь 10 000 ОД/г туба 15 г	Нижфарм (Росія)	7,81-11,38	Еритроміцин	Протимікробна. <b>I фаза</b>
34	ІЛОН*, мазь д/зовн. застос. туба 25 г	Альпен Фарма (Швейцарія)	43,50-50,81	Олія терпентинова очищена, терпентин модрини	Знеболювальна, антисептична, протизапальна. <b>I фаза</b>
35	ІНФЛАРАКС, мазь туба 15 г	Здоров'я (Україна)	14,16-15,93	Амікацину сульфат, німесулід, бензалконію хлорид, лідокаїну гідрохлорид	Протимікробна, анальгезивна, дегідратуюча. <b>I фаза</b>
36	ІНФЛАРАКС, мазь туба 25 г	Здоров'я (Україна)	20,73-23,32		
37	ІНФЛАРАКС, мазь туба 50 г	Здоров'я (Україна)	38,38-43,18		
38	ІРУКСОЛ*, мазь туба 30 г	Pliva (Хорватія)	285,0-310,0	Клостридіо-пептидаза А, хлорамфенікол	Протимікробна, некролітична. <b>I фаза</b>

1	2	3	4	5	6
39	ЖИВОКОСТУ МАЗЬ, мазь банка 50 г	Житомирська ФФ (Україна)	20,95-36,70	Екстракт живокосту, вітамін Є	Репаративна, аналгетична, протизапальна, мембраностабілізуюча. <b>II фаза</b>
40	ЖИВОКОСТУ МАЗЬ, мазь туба 40 г	Житомирбіопродукт НВ (Україна)	17,23-27,0		
41	ГЕЛЬ ЖИВОКОСТУ Др. ТАЙСС, гель банка 100 г	Naturwaren (Німеччина)	42,0-45,0		
42	КАЛЕНДУЛИ МАЗЬ*, мазь туба 30 г	Фітофарм (Україна)	2,54-3,03	Настойка календули	Протизапальна, антисептична. <b>I- II фаза</b>
		Лубнифарм (Україна)	3,01-3,36		
43	КАЛЕНДУЛИ МАЗЬ*, мазь туба 20 г	Тернопільська ФФ (Україна)	2,62-3,06		
44	КАЛЕНДУЛИ МАЗЬ*, мазь банка 20 г	Тернопільська ФФ (Україна)	1,85-2,06		
45	КАЛЕНДУЛИ МАЗЬ*, мазь контейнер 40 г	Луганська ФФ КП (Україна)	3,37-4,05		
		Віола (Україна)	2,14-3,55		
46	КЕЛОКОТ, гель 6 г	Advanced Bio-Technologies, Inc. (США-Німеччина)	414,89	Полісилоксан, силікон діоксид	Розм'якшує та розгладжує всі види рубців. <b>III фаза</b>
47	КОНТРАКТУБЕКС, гель туба 20 г	Merz Pharma (Німеччина)	116,0-170,0	Екстракт цибулі, гепарину натрію, алантоїн	Протизапальна, фібринолітична, кератолітична. <b>III фаза</b>
48	ЛЕВОМІКОЛЬ, мазь туба 25 г	Лубнифарм (Україна)	3,45-3,76	Хлорамфенікол, метилурацил	Протимікробна, місцевоанестезуюча, дегідратуюча. <b>I фаза</b>
49	ЛЕВОМІКОЛЬ, мазь туба 30 г	Борщагівський ХФЗ (Україна)	3,57-5,13		
50	ЛЕВОМІКОЛЬ, мазь контейнер 25 г	Віола ФФ (Україна)	2,32-2,73		
51	ЛЕВОМІКОЛЬ, мазь туба 40 г	Червона зірка (Україна)	3,78-4,81		
		Фармак (Україна)	4,46-5,77		
		Віола ФФ (Україна)	3,47-3,95		
52	ЛЕВОСИН, мазь туба 40 г	Червона зірка (Україна)	12,60-16,70	Хлорамфенікол, сульфадиметоксин, метилурацил, тримеканін	Протимікробна, дегідратуюча, знеболювальна, місцевоанестезуюча. <b>I фаза</b>
53	МАЗЬ ТІОТРИАЗОЛІНУ, мазь 2 % туба 25 г	Червона зірка (Україна)	9,32-10,64	Тіотриазолін	Мембраностабілізуюча, антисептична. <b>II-III фази</b>
54	МЕФЕНАТ, мазь туба 40 г	Фармак ВАТ (Україна)	13,24-15,21	Мефенаміну натрієва сіль, вінілін	Репаративна, протизапальна. <b>II фаза</b>
55	МЕТИЛУРАЦИЛ, мазь 10 % туба 40 г	Фармак ВАТ (Україна)	3,72-4,85	Метилурацил	Репаративна. <b>II фаза</b>
56	МЕТИЛУРАЦИЛ З МІРАМІСТИНОМ мазь туба 15 г	Дарниця (Україна)	12,50-14,00	Мірамістин, метилурацил	Протизапальна, протимікробна, репаративна. <b>II фаза</b>



1	2	3	4	5	6
57	МІРАМІСТИН-ДАРНИЦЯ, мазь 0,5 % туба 30 г	Дарниця (Україна)	10,50-11,79	Мірамістин, метилурацил	Репаративна, антисептична протигрибкова, протівірусна, протизапальна, дегідратуюча. <b>I фаза</b>
58	ПАНТЕСТИН-ДАРНИЦЯ, гель туба 15 г	Дарниця (Україна)	16,50-19,86	D-пантенол, мірамістин	Репаративна, антисептична протигрибкова, протівірусна, протизапальна. <b>II-III фази</b>
59	НІТАЦИД-ДАРНИЦЯ, мазь туба 15 г	Дарниця (Україна)	8,15-12,15	Стрептоцид, нітазол	Протимікробна, протизапальна, протигрибкова, дегідратуюча. <b>I фаза</b>
60	НІТАЦИД, мазь банка 100 г	Червона зірка (Україна)	34,9-35,5	Стрептоцид, нітазол	Протимікробна, протизапальна, протигрибкова, дегідратуюча. <b>I фаза</b>
61	ОФЛОКАІН-ДАРНИЦЯ, мазь туба 15 г	Дарниця (Україна)	16,30-18,20	Офлоксацин, лідокаїну гідрохлорид	Протимікробна, місцевоанестезувальна, дегідратуюча. <b>I фаза</b>
62	РЯТІВНИК*, крем туба 15 г	Київмедпрепарат (Україна)	16,59-18,84	Дескпантенол, хлоргексидину біглюконат	Репаративна, антисептична. <b>II-III фази</b>
63	РЯТІВНИК*, крем туба 30 г	Київмедпрепарат (Україна)	20,18-23,35		
64	СИНТОМІЦИН, лінімент 5 %, туба 25 г	Червона зірка (Україна)	5,60-7,10	Синтоміцин	Протимікробна. <b>I фаза</b>
		Лубнифарм (Україна)	5,18-7,40		
65	СИНТОМІЦИН, лінімент 10 %, туба 25 г	Червона зірка (Україна)	8,05-8,40	Синтоміцин	Протимікробна. <b>I фаза</b>
		Нижфарм (Росія)	7,40-8,15		
66	СОЛКОСЕРИЛ, мазь 2,07 мг/г туба 20 г	Valeant Pharmaceuticals (Швейцарія)	25,33-26,60	Звільнений від білка гемодериват із крові молочних телят	Репаративна, проліферативна, нормалізує процеси енергетичного метаболізму. <b>II-III фаза</b>
67	СОЛКОСЕРИЛ, мазь 5 % туба 20 г	ICN Switzerland (Швейцарія)	25,70-26,75		
68	СОЛКОСЕРИЛ, желе 10 % туба 20 г	ICN Switzerland (Швейцарія)	23,45-29,40		
69	СОЛКОСЕРИЛ, желе 4,15 мг/г туба 20 г	Valeant Pharmaceuticals (Швейцарія)	26,46-29,33		
70	СТРАТАДЕРМ, гель 20 г	Statpharma (Швейцарія)	222,22-264,50	Силікон	Розм'якшує та розгладжує всі види рубців. <b>III фаза</b>
71	СТРЕПТОНІТОЛ-ДАРНИЦЯ, мазь туба 15 г	Дарниця ЗАТ (Україна)	7,38-9,06	Стрептоцид, нітазол	Протимікробна, протизапальна, протигрибкова, помірна дегідратуюча. <b>II фаза</b>
72	СТРЕПТОЦИД, лінімент 5 % туба 30 г	Лубнифарм (Україна)	4,77-5,33	Сульфаніламід	Протимікробна. <b>I фаза</b>

1	2	3	4	5	6
73	СТРЕПТОЦИДОВА МАЗЬ 10 %*, туба 25 г	Лубнифарм (Україна)	2,93-3,38	Стрептоцид	Протимікробна. I фаза
		Тернопільська ФФ (Україна)	2,50-3,10		
		Віола ФФ (Україна)	2,78-3,17		
74	СТРЕПТОЦИДОВА МАЗЬ 5 %*, контейнер 25 г	Віола ФФ (Україна)	2,61-3,03		
75	СТРЕПТОЦИДОВА МАЗЬ 10 %*, контейнер 25 г	Віола ФФ (Україна)	2,17-2,48		
76	ТЕТРАЦИКЛІН*, мазь 3 % туба 15 г	Нижфарм (Росія)	7,53-11,09	Тетрациклін	Протимікробна. I фаза
77	ТИРОЗУР, гель 5 г	Енгерхальд Арцнайміттель (Німеччина)	29,55-31,94	Тиротрицин	Протимікробна, знеболювальна, протизапальна. I фаза
78	ПІПРІОЛ, гель туба 25 г	ОСТ-Фарм ТОВ (Україна)	15,13-16,05	Олія чайного дерева	Протимікробна, репаративна, протизапальна. II фаза

Примітки: 1. \* – препарати, які створені на жировій (гідрофобній) основі;

2. \*\* – ціни на препарати дійсні на травень 2011 року.

кількість ЛП з діючими речовинами рослинного походження, актуальним є створення та впровадження в медичну практику нових вітчизняних комбінованих препаратів на основі речовин як рослинного, так і синтетичного походження.

У Національному фармацевтичному університеті протягом багатьох років сумісними зусиллями технологів та фармакологів проводяться дослідження по створенню, вивченню та впровадженню нових комбінованих ранозагоювальних мазей. На сьогодні розроблені та знаходяться на різних стадіях впровадження в медичну практику 4 нових комбінованих препарати: мазі "Пролідоксид", "Біофлорин", "Філетол" і гель "Живітан", що за складом діючих речовин та спектром фармакологічної дії відповідають медико-біологічним вимогам до препаратів для місцевого лікування ран. Мазь "Пролідоксид" розроблена на поліетиленоксидній основі з виразною осмотичною активністю (340 %) та призначена для застосування у I фазі. Мазь "Філетол" має меншу осмотичну активність (180 %), завдяки чому може застосовуватись як у I, так і у II фазах ранового процесу. Мазь "Біофлорин" і гель "Живітан" створені на основах з низькою осмотичною активністю (85 % та 68 %), що дозволяє використовувати їх на II-III фазах ранового процесу. Такий підхід до диференційного застосування препаратів дозволить підвищити ефективність

лікування ран з врахуванням фазності ранового процесу та виду рани.

**Висновки.** 1. На фармацевтичному ринку України представлено 77 торгових найменувань ЛП для місцевого лікування ран у вигляді 5-ти м'яких лікарських форм, переважну більшість серед яких складають мазі (69 %).

2. Більшість ЛП для місцевого лікування ран є монопрепаратами (70 %), за роздрібною ціною належать до низьковартісних (59 %), містять діючі компоненти синтетичного походження (92 %) та є препаратами вітчизняного виробництва (54 %).

3. Із 54-х ЛП, призначених для застосування у I та в I і II фазах ранового процесу, 23 ЛП (43 %) створені на жировій основі, що не відповідає медико-біологічним умовам, може погіршити стан рани та перебіг репаративних процесів.

4. Серед комбінованих препаратів, призначених для I фази ранового процесу, тільки 3 ЛП відповідають медико-біологічним вимогам до спектра фармакологічної дії, а серед препаратів, призначених для II та II-III фаз – таких ЛП тільки 2.

5. На сьогодні актуальними є розробка, дослідження та впровадження в медичну практику мазей на гідрофільних основах з різною осмотичною активністю, що містять діючі речовини як рослинного, так і синтетичного походження, які, разом з антимікробною і протизапальною дією, сприяли б перебігу репаративних процесів.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Крутиков М. Г. Местное лечение ран и ожогов / М. Г. Крутиков, А. Э. Бобровников // Российские аптеки. – 2006. – № 5. – С. 29-31.
2. Логачев В. К. Стратегия применения мягких лекарственных форм для местного лечения гнойных ран / В. К. Логачев // Вісник фармації. – 2002. – № 2 (30). – С. 50-51.
3. Мамонтов В. Д. Раны и раневая инфекция / Мамонтов В. Д., Разоренов В. Л., Грязнухин К. Э. // Травматология и ортопедия : руководство для врачей [в 4 т.] / под ред. Н. В. Корнилова: – СПб. : Гиппократ, 2004. – Т. 1. – С. 644-683.
4. Фармацевтические и биологические аспекты мазей : Монография / И. М. Перцев, А. М. Котенко, О. В. Чуешов, Е. Л. Халева. – Х. : Изд-во НФаУ: “Золотые страницы”, 2003. – 288 с.
5. Чадаев А. П. Современные методики местного медикаментозного лечения инфицированных ран / А. П. Чадаев, А. Д. Климиашвили // Русский медицинский журнал. – 2002. – № 10 (26). – С. 35-37.
6. Шевченко В. С. Сучасні аспекти комплексного лікування гнійної рани м'яких тканин / В. С. Шевченко, С. В. Шевченко // Клінічний хірург. – 2003. – № 11. – С. 63.
7. Effects of a topically applied wound ointment on epidermal wound healing studied by in vivo fluorescence laser scanning microscopy analysis/ B.Lange-Asschenfeldt, A. Alborova, D. Kruger-Corcoran [et al.] // J. Biomed. – 2009. – Vol. 14 (5). – P. 54-61.
8. d'Hemecourt P.A. Sodium carboxymethylcellulose aqueous based gel vs. becaplermin gel in patients with nonhealing lower extremity diabetic ulcers / P. A. d'Hemecourt, J. M. Smiell, M. R. Karim // Wounds. – 1998. – Vol. 10. – P. 69–75.
9. Hopkinson I. Collagen VII expression in human chronic wounds and scars / I. Hopkinson, I. E. Anglin, D. L. Evens // Journal Pathology. – 1997. – № 2. – P. 192–196.
10. Middelkoop E. Cell in wound management. In: Falanga V., Harding K. (ed.) The clinical relevance of wound bed preparation. – 2002. – P. 21–27.
11. E. E. Tredget, Y. J. Shen, G. Liu [et al.] // Wound Repair Regen. – 1993. – Vol. 1. – P. 156.

**REMEDIES FOR LOCAL TREATMENT OF WOUNDS:  
CURRENT STATUS AND PROSPECTS**

**ÓL. V. Yakovlieva, O. V. Tkachova, V. V. Kovalyov, A. I. Soleyman**

*National Pharmaceutical University, Kharkiv*

**SUMMARY.** On the basis of the analysis of modern representations about an etiology and pathogenesis of the wound process, the medical and biologic requirements shown to soft medical products, and also the analysis of the nomenclature of ointments for local treatment of purulent wounds, it was shown that an actual problem is working out, introduction in manufacture and medical practice of 3 ointments and 1 gel on hydrophilic bases with a miscellaneous dehydrating action that will allow to apply differentially them in various phases of wound process.

**KEY WORDS:** wound, local treatment, remedies.

## Оригінальні дослідження

УДК 616.379-008.64+616.124.2]092.9-612.66+612.086.2

### МОРФОМЕТРИЧНІ ПОКАЗНИКИ МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ

О. Я. Боднар, С. В. Трач Росоловська

ВДНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського"

**РЕЗЮМЕ.** Досліджені морфометричні показники міокарда лівого шлуночка щурів з експериментальним цукровим діабетом. Тварини були поділені на дві вікові групи (статевозрілі – 5-6-місячні, і статевонезрілі – 1,5-2-місячні). Встановлено, що морфометрична характеристика кардіоміоцитів та вираженість компенсаторно-приспосувальних процесів в міокарді лівого шлуночка залежать від віку тварин та тривалості експерименту.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** експериментальний цукровий діабет, міокард, морфометрія, щури, вік.

**Вступ.** Цукровий діабет (ЦД) належить до хвороб, яким властива рання інвалідизація і висока смертність. Причиною цього перш за все є ускладнення з боку серцево-судинної системи. Порушення функції серця при ЦД полягає в систолічній і діастолічній дисфункції лівого шлуночка та тісно пов'язане із структурною перебудовою серця – його ремоделюванням. Перехід від концентричної гіпертрофії міокарда до ексцентричної – закономірне явище і клінічно може наставати в різні терміни перебігу хвороби [1].

Сучасні уявлення щодо причини декомпенсації гіпертрофованого серця базуються на концепції переходу посиленого синтезу білків у фазі компенсації в стадію зниження синтезу скоротливих білків. Така фазність пов'язана з тим, що клітини не здатні підтримувати постійний рівень синтезу білків на всьому протязі дії патогенного подразника. Відображенням цих процесів в міокарді є зміни розмірів кардіоміоцитів та їх ядер, які є не тільки раннім симптомом їх ушкодження, але й морфологічним параметром гіпо- і гіпертрофії серця, чутливим показником змін їх функціональної активності.

Морфологічним аспектам ремоделювання серця присвячені численні роботи [2, 3]. Однак морфометрична характеристика структурної перебудови міокарда у тварин різного віку при експериментальному ЦД з'ясована недостатньо.

**Мета дослідження** – встановити морфометричні параметри міокарда лівого шлуночка щурів різного віку при стрептозотоциніндукованому ЦД.

**Матеріал і методи дослідження.** Дослідження виконане на 72 білих нелінійних щурах-самцях. При проведенні досліджень дотримувались міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та з іншою

науковою метою (Страсбург, 1986) і національних норм з біоетики (I Національний конгрес з біоетики, Київ, 2001) [4]. Тварини були поділені на дві вікові групи: I група – дорепродуктивного періоду (1,5-2 місяці, масою  $90 \pm 10$  г) і II група – репродуктивного періоду (5-6 місяців, масою  $190 \pm 10$  г), зокрема в кожній із цих груп було 18 інтактних тварин. ЦД моделювали шляхом внутрішньоочеревинного введення розчину стрептозотоцину ("Sigma", USA) в дозі 6 мг на 100 г маси щура. Щурам контрольної групи вводили плацебо (0,5 мл 0,1 М цитратного буферу, pH 4,5). Рівень глюкози в крові із хвостової вени вимірювали за допомогою глюкометра Accu-Chek Active (Roche, Germany). Тварин виводили з експерименту при досягненні глікемії понад 14,00 ммоль/л шляхом декапітації під тіопенталовим наркозом на 1, 2, 3 місяць експерименту. Вилучене серце фіксували в 10 % розчині нейтрального формаліну. Для морфологічного дослідження використовували серійні фронтальні зрізи серця, забарвлені гематоксиліном і еозином та за методом Ван-Гізона. Визначали такі морфометричні параметри: діаметр кардіоміоцитів лівого шлуночка (ДКМ), площу (S, мкм<sup>2</sup>) і периметр їх ядер (P, мкм), індекс функціональної активності кардіоміоцитів (S/P), ядерно-цитоплазматичний індекс (ЯЦІ). Відносний об'єм кардіоміоцитів (ВОКМ), відносний об'єм судин (ВОС) і відносний об'єм сполучної тканини міокарда лівого шлуночка (ВОСТ), стромально-паренхіматозний індекс (СПІ) та індекс трофіки кардіоміоцитів (ІТК) встановлювали, дотримуючись рекомендацій Г. Г. Автанділова [5]. Отримані результати статистично оцінювали з використанням t-критерію Стьюдента.

**Результати й обговорення.** Результати морфометрії міокарда лівого шлуночка щурів

двох вікових груп наведено в таблицях 1-4. Із порівняльного аналізу отриманих морфометричних показників випливає, що з віком в інтактних тварин спостерігається збільшення ДКМ. Так, у I групі він зріс на 5,5 % ( $p < 0,05$ ) і в II групі на 8,0 % ( $p < 0,01$ ). При розвитку ЦД через місяць від початку експерименту, у тварин обох вікових груп, незважаючи на зменшення відносного об'єму кардіоміоцитів, спостерігається збільшення їх діаметра на 16,4 % ( $p < 0,001$ ) у щурів I групи, і на 4,8 % ( $p < 0,05$ ) у щурів II групи. Протягом 2-го місяця приріст цього показника у щурів II групи склав 7,3 % ( $p < 0,02$ ). У щурів I групи зниження цього показника було недостовірним, хоча в порівнянні з даними інтактних тварин цього ж віку ДКМ перевищував контрольні значення на 9,9 % ( $p < 0,002$ ). Зменшення діаметра кардіоміоцитів у термінальний період досліду в щурів обох вікових груп, в порівнянні із значеннями 2 місяця ЦД, можна розцінювати як прояв прогресування інсулінової недостатності, яка спричиняє зниження білкового синтезу і провокує деградацію порушеної мітохондріальної функції та ушкодження лізосомальної ензимної активності, що в сукупності може сприяти зменшенню кількості актину, а отже, й клітинному ремоделюванню [6].

Особлива увага при аналізі морфометричних показників нами була надана вивченню ядерно-цитоплазматичного індексу (ЯЦІ), суттєві зміни якого свідчать про істотні порушення морфофункціонального гомеостазу [7]. Також ЯЦІ є важливим критерієм оцінки стадій компенсації та декомпенсації за умов гіперфункції клітини [2, 3, 5].

Згідно з отриманими даними, ЯЦІ кардіоміоцитів лівого шлуночка інтактних тварин дорепродуктивного і репродуктивного віку, незважаючи на різні просторові характеристики ядер та цитоплазми, з віком практично не змінюється, що, за даними Д. С. Саркісова, свідчить про стабільність клітинного структурного гомеостазу [8]. Проте при стрептозотоциніндукованому ЦД виявлено суттєві зміни в структурному гомеостазі кардіоміоцитів лівого шлуночка щурів обох вікових груп, свідченням чого є динаміка змін ЯЦІ. Через місяць після моделювання ЦД даний морфометричний показник зріс на 9,1 % ( $p < 0,05$ ) у щурів I групи і на 8,2 % ( $p < 0,05$ ) у тварин II групи. На наступному етапі досліду відмінність від контролю в бік зростання склала 6,8 % ( $p < 0,02$ ) у щурів дорепродуктивного віку і 11,1 % ( $p < 0,05$ ) – репродуктивного віку. На 3 місяці експерименту в щурів I групи ЯЦІ знизився на 17,1 % ( $p < 0,001$ ) і був менше контрольних даних на 9,6 % ( $p < 0,02$ ), що може свідчити про зрив клітинного структурного гомеостазу кардіоміоцитів. У тварин II групи цей показник статистично достовірно не

відрізнявся від контрольних значень, що свідчить про переважання компенсаторних процесів у щурів цієї групи.

Динаміка змін площі, периметра і індексу функціональної активності ядер кардіоміоцитів в щурів обох вікових груп була аналогічною динаміці ЯЦІ відповідної групи тварин. Зазначена однонаправленість змін розмірів ядер і ЯЦІ ймовірно за все була обумовлена як розвитком адаптаційних змін в серці у вигляді гіпертрофії кардіоміоцитів (збільшення ЯЦІ, S та P), так деструктивних змін (відповідно, зниження ЯЦІ, S та P). Слід зазначити, що площа поперечного перерізу ядер кардіоміоцитів, їх периметр та індекс функціональної активності кардіоміоцитів в групі інтактних тварин з віком зростають.

За даними проведеного дослідження, площа поперечного перерізу ядер у щурів обох груп на першому етапі експерименту достовірно збільшується, що відображає процеси гіпертрофії ЛШ. У тварин I групи вона збільшується на 27,1 % ( $p < 0,002$ ), у щурів II групи – на 25,6 % ( $p < 0,01$ ), а достовірне збільшення периметра ядер, в порівнянні з контролем (на 19,1 % в щурів I групи і на 18 % у щурів II групи), може свідчити про підвищення синтетичної активності кардіоміоцитів.

У динаміці експерименту, протягом 3 місяців розмір ядер кардіоміоцитів тварин репродуктивного віку був більшим за контрольні значення, що свідчить про високий рівень функціонування адаптаційних механізмів. У тварин дорепродуктивного віку, навпаки, впродовж експерименту розмір ядер кардіоміоцитів зменшився (приблизно в 1,3 раза площа і в 1,2 раза периметр), що вказує на пригнічення процесів внутрішньоклітинного синтезу і є ознакою пластичної недостатності кардіоміоцитів.

Про морфофункціональну активність ядер кардіоміоцитів можна судити також за даними індексу функціональної активності кардіоміоцитів, який ми встановлювали шляхом визначення відношення площі ядра до його периметра [9]. У контрольних групах щурів цей показник з віком статистично достовірно не змінювався. У щурів репродуктивного віку протягом експерименту значення цього параметра, порівняно з контролем, було вищим, що свідчить про високу компенсаторну функціональну активність ядер. У щурів дорепродуктивного віку цей показник зростав протягом двох місяців експерименту, а на 3 місяці зареєстровано його статистично значиме зниження (на 10,8 % нижче норми), що вказує на зрив компенсаторно-адаптаційних процесів.

У сучасній науковій літературі стосовно виявлення морфофункціональних змін міокарда при дії патогенних факторів особлива увага на-

дається його стромально-паренхіматозним співвідношенням [10]. З'ясовано, що в інтактних тварин II групи СПІ зріс на 7,6 % ( $p < 0,05$ ), що свідчить про вікове збільшення сполучнотканинного компонента міокарда. У щурів молодшої вікової групи на фоні перебудови як стромального, так і м'язового компонентів, динаміка СПІ була відсутня. За умов експериментального відтворення ЦД, на 1 етапі в щурів I групи, в порівнянні з контролем, СПІ зріс на 27 % ( $p < 0,001$ ), у щурів II групи на 16 % ( $p < 0,001$ ). Зростання СПІ відбувалось за рахунок збільшення відносного вмісту судинного (I групи – на 22,3 % і II групи – на 18,7 %) і сполучнотканинного компонентів (на 23,5 % і 9,1 % відповідно) міокарда, а також зменшення ВОКМ на 5,7 % ( $p < 0,05$ ) у тварин дорепродуктивного віку. На наступному етапі експерименту в щурів обох вікових груп відбувалось збільшення СПІ, однак це зростання було статистично недостовірним. В кінцевому періоді відмічено зростання цього показника в обох вікових групах (відмінності від контролю склали в I групі – в 1,4 раза, в II групі – в 1,2 раза).

Важливою умовою забезпечення гематотканинного обміну в міокарді є співвідношення відносного об'єму судин до відносного об'єму кардіоміоцитів [9]. Динаміку ІТК (індексу трофіки кардіоміоцитів) при експериментальному ЦД подано в таблицях 2 і 4. У контрольній групі щурів

з віком відмічається статистично недостовірне зниження ІТК, що обумовлено зменшенням відносного об'єму судин у щурів дорепродуктивного віку на 5,3 % ( $p < 0,02$ ) і репродуктивного віку на 9,6 % ( $p < 0,001$ ), при одночасному збереженні відносного об'єму кардіоміоцитів (ВОКМ). Динаміка змін ІТК впродовж експерименту в щурів обох вікових груп була однонаправленою. Так, на 1 місяць експерименту ІТК зростав у щурів обох вікових груп (на 27,1 % у I групі і на 20,4 % – у II групі), за рахунок збільшення судинного компонента (I групи – на 22,3 % і II групи – на 18,7 %). Збільшення відносного об'єму функціонуючих судин, а відповідно і збільшення ІТК, може свідчити про розвиток компенсаторно-приспосувальних процесів [9]. На 2 етапі досліду ІТК, порівняно з першим місяцем експерименту, в щурів обох груп статистично недостовірно знижується. На 3 місяці експерименту ІТК був менше даних групи контролю, однак статистично достовірно від них не відрізнявся. У порівнянні з 1 місяцем досліду ІТК зменшився на 57,3 % у щурів I групи і на 53,1 % у статевозрілих тварин, що вказує на послаблення компенсаторно-приспосувальних механізмів.

Гіпертрофію, яку ми спостерігали протягом 1-2 місяців в експериментальних щурів обох вікових груп, можна розцінювати як захисний механізм негативного впливу гіперглікемії на міо-

Таблиця 1. Морфометрична оцінка розмірів кардіоміоцитів лівого шлуночка та їх ядер у щурів I групи при експериментальному цукровому діабеті ( $M \pm m$ )

ПОКАЗНИК	ТЕРМІН ДОСЛІДЖЕННЯ					
	1 місяць		2 місяць		3 місяць	
	ЦД (n=6)	контроль (n=6)	ЦД (n=6)	контроль (n=6)	ЦД (n=6)	контроль (n=6)
ДКМ, мкм $p_1$ $p_2$	12,12±0,20 <0,001	10,13±0,14	11,72±0,18 <0,002 >0,05	10,66±0,15	9,95±0,15 <0,002 <0,001	10,69±0,09
ЯЦІ $p_1$ $p_2$	0,165±0,005 <0,05	0,150±0,004	0,158±0,002 <0,02 >0,05	0,148±0,003	0,135±0,004 <0,02 <0,001	0,148±0,002
S, мкм <sup>2</sup> $p_1$ $p_2$	29,5±1,5 <0,002	21,5±1,1	27,8±1,4 <0,05 >0,05	22,6±1,3	18,2±1,0 <0,02 <0,001	23,4±1,4
P, мкм $p_1$ $p_2$	21,2±1,2 <0,05	17,8±0,8	20,6±1,2 >0,05 >0,05	18,7±0,9	16,4±0,8 <0,05 <0,02	19,1±1,0
S/P $p_1$ $p_2$	1,39±0,06 <0,05	1,21±0,04	1,35±0,06 >0,05 >0,05	1,21±0,04	1,11±0,02 <0,05 <0,01	1,23±0,04

Примітка: Тут і в наступних таблицях:  $p_1$  – достовірність різниці показників у щурів з ЦД порівняно з контролем відповідного терміну дослідження;  $p_2$  – порівняно з попереднім терміном дослідження групи щурів з ЦД.

Таблиця 2. Відносні об'єми структурних компонентів міокарда лівого шлуночка та їх співвідношення у щурів I групи в різні терміни експериментального цукрового діабету ( $M \pm m$ )

ПОКАЗНИК	ТЕРМІН ДОСЛІДЖЕННЯ					
	1 місяць		2 місяць		3 місяць	
	ЦД (n=6)	контроль (n=6)	ЦД (n=6)	контроль (n=6)	ЦД (n=6)	контроль (n=6)
ВОКМ, % p <sub>1</sub> p <sub>2</sub>	80,14±1,50 <0,05	84,69±1,30	79,83±1,40 >0,05 <0,05	84,62±1,60	79,31±1,30 <0,05 <0,05	84,57±1,60
ВОС, % p <sub>1</sub> p <sub>2</sub>	9,46±0,13 <0,001	7,35±0,10	8,55±0,12 <0,001 <0,001	7,22±0,11	5,94±0,08 <0,001 <0,001	6,96±0,09
ВОСТ, % p <sub>1</sub> p <sub>2</sub>	10,40±0,15 <0,001	7,96±0,09	11,62±0,18 <0,001 <0,001	8,14±0,09	14,75±0,16 <0,001 <0,001	8,46±0,07
СПП p <sub>1</sub> p <sub>2</sub>	0,248±0,007 <0,001	0,181±0,003	0,253±0,006 <0,001 >0,05	0,182±0,004	0,261±0,008 <0,001 >0,05	0,182±0,003
ІТК p <sub>1</sub> p <sub>2</sub>	0,118±0,008 <0,01	0,086±0,005	0,107±0,007 <0,05 >0,05	0,085±0,006	0,075±0,005 >0,05 <0,01	0,082±0,006

Таблиця 3. Морфометрична оцінка розмірів кардіоміоцитів лівого шлуночка та їх ядер у щурів II групи при експериментальному цукровому діабеті ( $M \pm m$ )

ПОКАЗНИК	ТЕРМІН ДОСЛІДЖЕННЯ					
	1 місяць		2 місяць		3 місяць	
	ЦД (n=6)	контроль (n=6)	ЦД (n=6)	контроль (n=6)	ЦД (n=6)	контроль (n=6)
ДКМ, мкм p <sub>1</sub> p <sub>2</sub>	11,41±0,15 <0,05	10,86±0,16	12,24±0,23 <0,01 <0,02	11,12±0,15	11,95±0,16 >0,05 >0,05	11,73±0,18
ЯЦІ p <sub>1</sub> p <sub>2</sub>	0,158±0,004 <0,05	0,146±0,003	0,160±0,006 <0,05 >0,05	0,144±0,002	0,150±0,004 >0,05 >0,05	0,143±0,003
S, мкм <sup>2</sup> p <sub>1</sub> p <sub>2</sub>	32,4±1,5 <0,01	24,1±1,4	32,5±1,4 <0,002 >0,05	24,5±1,3	25,4±1,4 >0,05 <0,01	24,6±1,3
P, мкм p <sub>1</sub> p <sub>2</sub>	22,8±1,1 <0,05	19,3±1,1	22,9±1,2 <0,05 >0,05	19,3±1,0	19,7±1,1 >0,05 >0,05	19,5±1,1
S/P p <sub>1</sub> p <sub>2</sub>	1,42±0,06 <0,05	1,25±0,04	1,42±0,05 <0,05 >0,05	1,27±0,04	1,29±0,04 >0,05 >0,05	1,26±0,03

кард. Однак у тварин дорепродуктивного віку на 3 місяці перебігу експериментального ЦД спостерігається перехід компенсації в декомпенсацію, що підтверджується морфометричними даними, а саме: зменшенням діаметра кардіоміоцитів, площі і периметра їх ядер. Це пояснюється тим, що у статевонезрілих тварин ще недостатньо сформовані в структурному і функціональному плані регуляторні системи, які не забезпечують всю

повноту і адекватність компенсаторно-приспосувальних реакцій.

У щурів репродуктивного віку, незважаючи на високі показники стромально-паренхіматозного індексу, морфометрична характеристика кардіоміоцитів та їх ядер статистично достовірно не відрізнялась від даних групи контролю, що свідчить про високий рівень функціонування компенсаторно-приспосувальних механізмів.

Таблиця 4. Відносні об'єми структурних компонентів міокарда лівого шлуночка та їх співвідношення у щурів II групи в різні терміни експериментального цукрового діабету ( $M \pm m$ )

ПОКАЗНИК	ТЕРМІН ДОСЛІДЖЕННЯ					
	1 місяць		2 місяць		3 місяць	
	ЦД (n=6)	контроль (n=6)	ЦД (n=6)	контроль (n=6)	ЦД (n=6)	контроль (n=6)
ВОКМ, % p <sub>1</sub> p <sub>2</sub>	81,97±1,50 >0,05	84,44±1,70	81,16±1,30 >0,05 >0,05	83,87±1,60	80,31±1,40 >0,05 >0,05	83,42±1,30
ВОС, % p <sub>1</sub> p <sub>2</sub>	8,08±0,11 <0,001	6,57±0,09	7,45±0,09 <0,001 <0,002	6,35±0,08	5,12±0,07 <0,001 <0,001	5,94±0,06
ВОСТ, % p <sub>1</sub> p <sub>2</sub>	9,85±0,16 <0,002	8,95±0,14	11,38±0,09 <0,001 <0,001	9,38±0,12	14,57±0,18 <0,001 <0,001	10,64±0,15
СПІ p <sub>1</sub> p <sub>2</sub>	0,219±0,005 <0,001	0,184±0,003	0,232±0,007 <0,001 >0,05	0,187±0,004	0,245±0,008 <0,001 >0,05	0,198±0,005
ІТК p <sub>1</sub> p <sub>2</sub>	0,098±0,007 <0,05	0,078±0,005	0,092±0,008 >0,05 >0,05	0,076±0,006	0,064±0,004 >0,05 <0,02	0,071±0,004

Останні недостатньо розвинуті у статевонезрілих щурів, оскільки високий СПІ у них поєднувався із значними змінами діаметра кардіоміоцитів та розміру їх ядер.

**Висновки.** 1. Морфометрична характеристика та вираженість компенсаторно-приспосувальних процесів у міокарді лівого шлуночка при експериментальному ЦД залежать від віку тварин та тривалості впливу гіперглікемії.

2. Морфометричні показники міокарда лівого шлуночка, отримані у віддалені терміни ек-

периментального ЦД (3 місяць) у тварин дорепродуктивного віку свідчать про перехід стадії компенсації в декомпенсацію. У щурів репродуктивного віку в динаміці ЦД відмічається стабільний рівень функціонування адаптаційно-приспосувальних механізмів.

**Перспективи подальших досліджень.** У перспективі передбачається зіставити гістостереометричні показники міокарда з даними масопланіметричного дослідження серця.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Моисеев В. С. Сердечная недостаточность и достижения генетики / В. С. Моисеев // Сердечная недостаточность. – 2000. – Т. I, № 4. – С. 5-12.
2. Морфометрична оцінка вікових та патологічних змін кардіоміоцитів частин серцевого м'яза / М. С. Гнатюк, В. В. Франчук, П. Р. Сельський, О. В. Андрійчук // Вісник наукових досліджень. – 2006. – № 3. – С. 33-35.
3. Вікові особливості змін ядерно-цитоплазматичних відношень в кардіоміоцитах частин серця дослідних тварин / М. С. Гнатюк, Л. В. Татарчук, А. М. Пришляк, В. Є. Лавренюк // Таврический медико-биологический вестник. – 2010. – Т. 13, № 4 (52). – С. 29-32.
4. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринологія. – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 142-145.
5. Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия / Г. Г. Автандилов. – М.: Медицина, 1990. – 384 с.

6. Left ventricular dysfunction and remodeling in streptozotocin-induced diabetic rats / O. Nemoto, M. Kawaguchi, H. Yaoita [et al.] // Circ J. – 2006. – № 70 (3). – С. 327-334.
7. Ташке К. Введение в количественную цитогистологическую морфологию / К. Ташке. – Бухарест: Акад. наук Рум., 1990. – 192 с.
8. Саркисов Д. С. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций / Д. С. Саркисов. – М.: Медицина, 1997. – 230 с.
9. Марковский В. Д. Патологическая анатомия сердца при задержке внутриутробного развития / В. Д. Марковский, В. В. Гаргин, М. С. Мирошниченко. – Днепропетровск: Финарт, 1996. – 158 с.
10. Шпонька И. С. Гистогенетические процессы в развивающемся миокарде млекопитающих / И. С. Шпонька. – Днепропетровск: Пороги, 1996. – 228 с.



## MORFOMETRIC INDICES OF LEFT VENTRICLE MYOCARDIUM IN RATS OF DIFFERENT AGE WITH EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS

ÓYa. Ya. Bodnar, S. V. Trach Rosolovska

*HSEI "Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky"*

SUMMARY. Left ventricle myocardium of rats with experimental diabetes mellitus was investigated by morphometry method. Animals were divided into two age-dependent groups (mature-5-6-month-old and non-mature-1,5-2 month old rats). It was established that morphometric characteristics of cardiomyocytes and expression of compensatory-adaptive processes in left ventricle myocardium depends on animal age and research period.

KEY WORDS: experimental diabetes mellitus, myocardium, morphometry, rats, age.

УДК 617.751.6+617.753:613.63/65

## ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ГОСТРОТИ ЗОРУ, КОНТРАСТНОЇ ЧУТЛИВОСТІ ТА КОЛЬОРОВІДЧУТТЯ У МОЛОДИХ ОСІБ З ЕМЕТРОПІЧНОЮ РЕФРАКЦІЄЮ В ПРОЦЕСІ РОБОТИ ЗА ПЕРСОНАЛЬНИМ КОМП'ЮТЕРОМ

ÓН. Б. Бегош

*ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського"*

РЕЗЮМЕ. Робота за персональним комп'ютером створює значне навантаження на зоровий аналізатор. Для вивчення особливостей змін гостроти зору, контрастної чутливості та кольоровідчуття під впливом 1-годинного безперервного зорового навантаження у студентів було обстежено 60 молодих осіб з еметропічною рефракцією віком 17-19 років. Встановлено тенденції до зміни показників. Отримано результати, які свідчать про ефективність використання профілактичних вправ під час роботи за персональним комп'ютером.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: еметропічна рефракція, гострота зору, контрастна чутливість, кольоровідчуття, робота за комп'ютером.

**Вступ.** Збільшення об'єму інформаційного навантаження в навчальних закладах та комп'ютеризація суспільства супроводжуються змінами у функціонуванні різних органів і систем. Але найбільше регулярна робота з відеодисплейними терміналами впливає перш за все на орган зору [1, 2]. Робота за комп'ютером обумовлює спрямування погляду на екран, тому основне навантаження потрапляє на центральну зону сітківки, сприяючи виникненню сенсорної втоми. На сьогодні найбільш інформативними методами дослідження змін у функціонуванні цієї зони є визначення гостроти зору, контрастної і кольорової чутливості [3,4]. Проте на даний час особливості цих показників залежно від умов праці за комп'ютером у осіб з еметропічною рефракцією не вивчені.

**Мета дослідження** – вивчити вплив безперервного 1-годинного зорового навантаження в процесі роботи за комп'ютером, відпочинку протягом 15 хвилин та комплексу профілактичних вправ на гостроту зору, контрастну чутливість та кольоровідчуття у молодих осіб з еметропією.

**Матеріал і методи дослідження.** Обстежено 60 здорових осіб молодого віку (120 очей)

з еметропічною рефракцією без офтальмологічних, соматичних і психічних відхилень. У дослідження включили студентів віком від 17 до 19 років з гостротою зору не нижче 1,0. Умови для проведення дослідження відповідали санітарно-гігієнічним вимогам [5]. Дослідження проводили у три етапи. На першому етапі вивчали вплив 1-годинної безперервної роботи за монітором комп'ютера; на другому етапі вивчали зміни зорових функцій після рекомендованої 15-хвилинної перерви [5], третій етап включав проведення комплексу профілактичних заходів з елементами дихальної гімнастики, які виконували, відвернувшись від монітора [6].

Обстеження проводили до і після роботи за монітором з використанням спеціальних методик дослідження зорових функцій: визначення гостроти зору [7], контрастної чутливості [8], кольоровідчуття [9].

Результати проведених досліджень подано у вигляді  $M \pm SD$  для 60 обстежених. Вірогідність відхилення значень двох рядів обчислювали за t-тестом Стьюдента. Для з'ясування впливу профілактичних вправ та 15-хвилинного відпочинку на показники гостроти зору, контрастної

чутливості та кольоровідчуття використовували однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA. Взаємозв'язок між окремими показниками обстежуваних оцінювали за допомогою кореляційного аналізу (коефіцієнт кореляції Пірсона r). Для проведення порівняльного аналізу викори-

стовували комп'ютерні програми Statistica v 7.0 та Exel для Windows-2000.

**Результати й обговорення.** Із отриманих даних, які наведені в таблиці 1, видно зміни гостроти зору до та після 1-годинної зорової роботи за монітором комп'ютера.

Таблиця 1. Гострота зору та контрастна чутливість до і після 1-годинного зорового навантаження за комп'ютером, через 15 хвилин відпочинку та комплексу профілактичних вправ.

Показники	Око	До зорового навантаження	Після зорового навантаження	Після 15 хвилин відпочинку	Після комплексу профілактичних вправ
Гострота зору	OD	1,35±0,05	1,25±0,07 <sup>a</sup>	1,27±0,08	1,34±0,09
	OS	1,33±0,06	1,25±0,07 <sup>a</sup>	1,27±0,06	1,33±0,08
Контрастна чутливість, %	OD	26,24±1,31	35,10±1,42 <sup>a</sup>	34,10±1,52 <sup>a</sup>	31,50±1,42 <sup>a,b</sup>
	OS	26,36±1,28	35,08±1,65 <sup>a</sup>	34,20±1,64 <sup>a</sup>	31,70±1,42 <sup>a,b</sup>

Примітка. <sup>a</sup> – відмінності порівняно з групою до зорового навантаження,

<sup>b</sup> – відмінності порівняно з групою після зорового навантаження вірогідні (P<0,05).

Можна відмітити, що гострота зору після зорового навантаження у студентів з еметропічною рефракцією знизилась на 7,4 %, порівняно з вихідними даними, і становила, відповідно, на правому та лівому оці (1,25±0,07). Виявлено, що рекомендований відпочинок протягом 15 хвилин [5] суттєво не впливав на даний показник. Проте варто зауважити, що проведення профілактичних вправ протягом 15 хвилин після 1-годинного зорового навантаження підвищило гостроту зору на 7,2 %, вона наблизилась до вихідного стану і відповідно склала: праве око – (1,34±0,09), ліве – (1,33±0,08). Результати наших досліджень збігаються з висновками деяких авторів, які відмічають позитивну кореляцію між тривалістю роботи за персональним комп'ютером і тимчасовим зниженням гостроти зору [10, 11].

Контрастна чутливість у вихідному стані (див. табл.1) склала на правому оці (26,24±1,31) % і на лівому – (26,36±1,28) %. Слід відмітити зростання показника контрастності до (35,10±1,42) % та (35,08±1,65) % відповідно на правому та лівому оці після зорового навантаження протягом

1 години, що свідчить про зниження контрастної чутливості ока і зменшення можливості успішного виконання зорової роботи в умовах зміни яскравості зображення. Це узгоджується з висновками науковців про те, що тривалий і частий контакт з дисплеями не може не відобразитися на здатності зорової системи до контрастного зору [3]. Залишалися недостовірними отримані результати після 15-хвилинного відпочинку. Так, контрастна чутливість на правому оці становила (34,1±1,52) %, на лівому – (34,2±1,62) %, що наблизалося до отриманих даних після 1-годинного зорового навантаження. Встановлені показники показують суттєве покращення контрастної чутливості на 10,2 % після проведеного комплексу профілактичних вправ тривалістю 15 хвилин. Це свідчить про їх ефективність і доцільність використання для зменшення сенсорної втоми, оскільки показник відчуття контрастності зменшився і склав (31,5±1,42) % на правому та (31,7±1,42) % на лівому оці.

З представлених у таблиці 2 даних видно, що показники кольоросприйняття суттєво зміню-

Таблиця 2. Середні показники помилкових визначень за основними кольорами до і після 1-годинного зорового навантаження за комп'ютером, через 15 хвилин відпочинку та комплексу профілактичних вправ

Середній показник помилкових визначень	Око	До зорового навантаження	Після зорового навантаження	Після 15 хвилин відпочинку	Після комплексу профілактичних вправ
за червоним	OD	0,23±0,01	3,01±0,13 <sup>a</sup>	2,82±0,12 <sup>a</sup>	2,81±0,12 <sup>a,b</sup>
за зеленим		3,72±0,22	3,23±0,15 <sup>a</sup>	3,33±0,17 <sup>a</sup>	3,46±0,11 <sup>a,b</sup>
за синім		3,26±0,12	3,16±0,14	3,16±0,13	3,20±0,11 <sup>a,b</sup>
за червоним	OS	0,23±0,01	3,01±0,13 <sup>a</sup>	2,82±0,12 <sup>a</sup>	2,81±0,12 <sup>a,b</sup>
за зеленим		3,66±0,23	3,26±0,18 <sup>a</sup>	3,36±0,19 <sup>a</sup>	3,46±0,13 <sup>a,b</sup>
за синім		3,30±0,17	3,11±0,26	3,16±0,17	3,20±0,13 <sup>a,b</sup>

Примітка. <sup>a</sup> – відмінності порівняно з групою до зорового навантаження,

<sup>b</sup> – відмінності порівняно з групою після зорового навантаження вірогідні (P<0,05).

ються після проведеної роботи за комп'ютером. Встановлено погіршення сприйняття довгохвильової частини спектра після 1-годинного зорового навантаження. Якщо кількість помилок по червоному кольору до читання складала відповідно ( $0,23 \pm 0,01$ ) на правому та лівому очах, то після 1-годинної роботи за дисплеєм у студентів з еметропією кількість помилок по цьому кольору зросла як на правому, так і на лівому очах до ( $3,01 \pm 0,13$ ). Можливо, це пов'язано з особливостями зображення на моніторі, адже характер спектрального розподілу випромінювання люмінофорів трубок моніторів відрізняється від спектра природних об'єктів і довгохвильовий зсув спектра випромінювання червоного люмінофора розширює діапазон хроматичної аберації [12]. Стабільно високими утримувалися показники кількості помилок на цей колір після 15-хвилинного відпочинку та комплексу профілактичних вправ. Як видно з наведених результатів (див. табл. 2), на 13,17 % від вихідних даних поменшало помилок на зелений колір після зорового навантаження. Так, на правому оці показник змінився до ( $3,23 \pm 0,15$ ), а на лівому склав ( $3,26 \pm 0,18$ ). Відпочинок з використанням профілактичних вправ сприяє наближенню показників кольоровідчуття по синьому та зеленому кольору до вихідних даних.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Влияние информационных технологий на состояние зрительной системы пользователей / М. Л. Кочина, А. В. Яворский, М. И. Ковтун [и др.] // Вестник БГТУ им. В. Г. Шухова. – 2004. – № 8, Ч. 2. – С. 80-83.
2. Казарян Э. Э. Влияние компьютеров на соматическое здоровье и орган зрения пользователей / Э. Э. Казарян, В. Р. Мамиконян // Рефракционная хирургия и офтальмология. – 2003. – Т. 3, № 1. – С. 77-81.
3. Изменения пространственно-контрастной чувствительности при работе с мониторами на жидких кристаллах в процессе работы с применением спектральной коррекции зрения / А. А. Фейгин, П. П. Зак, Т. Ю. Ларина, П. Е. Голиков // Физиология человека. – 2005. – Т. 31, № 6. – С. 123-125.
4. Частотно-контрастная визометрия у здоровых детей различного возраста / Е. Е. Сомов, М. В. Гацу, Т. Л. Платонова [и др.] // Офтальмол. журн. – 1992. – № 2. – С. 98-101.
5. Державні санітарні правила і норми роботи з візуальними дисплейними терміналами електронно-обчислювальних машин: ДСанПІН 3.3.2.007-1998. – К.: МОЗ України, 2003. – 26 с.
6. Остермайер-Ситковски У. Как улучшить зрение / Остермайер-Ситковски У. – Харьков-Белгород, 2008. – 176 с.
7. Патент 50511 А Україна, МПК А61 В3/028, А61 В3/036, G06K9/32. Спосіб визначення гостроти зору: Пат. 50511 А Україна, МПК А61 В3/028, А61 В3/036, G06K9/32 / Сенякін Д. О., Сенякіна А. С., Вадзюк С. Н.,

Проведені нами дослідження показали, що можна відмітити тенденції до зміни у функціонуванні органа зору під впливом 1-годинної безперервної роботи за монітором комп'ютера.

**Висновки.** 1. Відмічається зниження гостроти зору в межах нормальних величин та контрастної чутливості після 1 години роботи за комп'ютером у студентів з еметропічною рефракцією.

2. Комплексні профілактичні вправи після 1-годинного зорового навантаження є ефективнішими для відновлення гостроти зору та контрастної чутливості, ніж пасивний п'ятнадцятихвилинний відпочинок.

3. Виявлено особливе погіршення сприйняття червоного кольору після зорового навантаження протягом 1 години. Кількість помилок короткохвильової частини спектра значно меншає після зорового навантаження та достовірно наближається до вихідних даних після використання комплексу профілактичних вправ.

#### Перспективи подальших досліджень.

Враховуючи те, що молоді люди, працюючи за дисплеями, рідко дотримуються гігієнічних норм, буде доцільно вивчити функціональні зміни зорового аналізатора при збільшенні тривалості зорового навантаження та ефективність комплексу профілактичних вправ для запобігання виникненню зорової втоми.

Вавришук Т. А. (Україна); Тернопільська державна медична академія ім. І. Я. Горбачевського. – №2002020828; Заявл. 01.02.02; Опубл. 15.10.02. – Бюл. №10. – 4 с.

8. Патент 66125 А Україна, МПК А61В3/028, А61В3/036, G06K9/32. Спосіб визначення контрастної чутливості ока: Пат. 66125 А Україна, МПК А61 В3/028, А61 В3/036, G06K9/32 / Сенякін Д. О., Вадзюк С. Н., Вавришук Т. А. (Україна); Тернопільська державна медична академія ім. І. Я. Горбачевського. – № 2003087178; Заявл. 01.08.03; Опубл. 15.04.04. – Бюл. №4. – 3 с.

9. Патент 66126 А Україна, МПК А61 В3/028, А61 В3/036, G06K9/32. Спосіб дослідження кольоровідчуття: Пат. 66126 А Україна, МПК А61 В3/028, А61 В3/036, G06K9/32 / Сенякін Д. О., Вавришук Т. А. (Україна); Тернопільська державна медична академія ім. І. Я. Горбачевського. – № 2003087279; Заявл. 01.08.03; Опубл. 15.04.04. – Бюл. №4. – 3 с.

10. Haider M. et al. // Ergonomic Aspects of Visual Display Terminals. – London, 1984. – P. 53-64.

11. Кальныш В. В. Результаты исследования функционального состояния зрительной системы пользователей персональных компьютеров с использованием факторных моделей / В. В. Кальныш, А. В. Яворский, О. Н. Шелест // Вісник проблем біології і медицини. – 2009. – Вип. 2. – С. 79-82.

12. Фейгин А. А. Роль спектральных фильтров в динамике рефракции у пользователей компьютера / А. А. Фейгин // Вестн. офтальмологии. – 2003. – №2. – С. 39-40.

## PECULIARITIES OF CHANGES OF VISUAL ACUITY, CONTRAST SENSITIVITY AND COLOR PERCEPTION IN YOUNG PEOPLE WITH EMETROPY REFRACTION IN PROCESS OF WORK AT THE PERSONAL COMPUTER

Ó.N.B. Behosh

*SHEI "Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky"*

**SUMMARY.** Work at the personal computer makes a big load on the visual analyzer. To study the changes in visual acuity, contrast sensitivity and color perception under the influence of an hour continuously visual load of the students there were examined 60 young people from emetropy refraction aged 17-19 years. It was set the tendency to change indices. The results indicate the effectiveness of preventive exercises when working with a personal computer.

**KEY WORDS:** emetropy refraction, visual acuity, contrast sensitivity, color perception, work at the computer.

УДК 576.3/.7.086:616.71 – 001.6 – 003.9

## КЛІТИННІ МЕХАНІЗМИ ПОРУШЕННЯ ПРОЦЕСУ ОСТЕОРЕПАРАЦІЇ ПРИ МЕХАНІЧНІЙ ТРАВМІ ТРУБЧАСТИХ КІСТОК РІЗНОЇ ІНТЕНСИВНОСТІ

Ó.В. В. Буше

*ДУ "Інститут невідкладної та відновної хірургії імені В.К. Гусака НАМН України"*

**РЕЗЮМЕ.** Проведено експериментальне дослідження, метою якого було вивчення морфофункціонального стану основних остеокompatентних клітинних ліній при дії сили, яка травмує, різної інтенсивності. Дослідження виконано на клітинних лініях окістя, ендоста та мезенхімальних стовбурових клітинах кісткового мозку, що отримані із зони пошкодження кісткової тканини експериментальних тварин (щурів) з модельованою травмою низької та високої інтенсивності. Вивчено морфологічні зміни, проліферативну активність та здатність до диференціювання остеогенним шляхом. Встановлено залежність між станом зазначених джерел остеорепації та інтенсивністю агента, що травмує.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** травма високої інтенсивності, травма низької інтенсивності, окістя, ендост, мезенхімальні стовбурові клітини.

**Вступ.** У наш час відбувається різке збільшення частоти пошкоджень тканин та органів опорно-рухового апарату, зокрема переломів кісток. Природні та антропогенні катастрофи, бурхливий розвиток усіх видів транспорту та інше зумовлюють високий травматизм у мирний час.

У ряді робіт автори намагаються проаналізувати та оцінити значущість інтенсивності впливу, що травмує, й визначити взаємозв'язок між енергетикою травми та порушеннями ходу процесу консолідації перелому. Так, Г. В. Гайко з співавт. [1] зазначають, що інвалідність та тривала непрацездатність від травм нижніх кінцівок складає 36,1 %, серед них переважає високоенергетична травма – 63,5 %. Згідно із даними Н. А. Коржа з співавт. [2] серед хворих із незрощуваннями довгих кісток різних сегментів травма високої інтенсивності складає 49,9 %.

Загоєння кістки пов'язане, в першу чергу, з діяльністю малодиференційованих клітинних елементів (мезенхімальних стовбурових клітин,

що локалізовані в стромі кісткового мозку (МСК КМ) [3], остеогенних клітин внутрішнього шару окістя [4], клітинних елементів остеонів та ендоста [5] та ін.), які мігрують в зону пошкодження, проліферують, диференціюються та забезпечують формування тканинного регенерату [6]. Проте інформація щодо взаємозв'язку енергетики агента, що травмує, та стану клітинних джерел репарації кісткової тканини після травми – відсутня.

**Мета дослідження** – визначити функціональну активність основних джерел остеорепації (ОР) в зоні перелому з урахуванням енергетики агента, що травмує.

**Матеріал і методи дослідження.** Експериментальні дослідження проводили в умовах *in vitro* на клітинних лініях окістя, ендоста та МСК КМ, що отримані із зони перелому лабораторних тварин (щурів) з модельованою травмою низької (1 група, n = 25 для кожного джерела ОР) та високої інтенсивності (2 група, n = 25). Контролем були клітинні лінії, які отримані з

кісткової тканини інтактних тварин (по 25 для кожного джерела ОР).

Моделювання травми низької інтенсивності здійснювали пересіканнями гомілкової кістки кусачками. Для моделювання високоенергетичної травми наносили дозований удар за допомогою спеціально сконструйованого пристрою (сила удару  $(2,55 \pm 0,04)$  кг·м/с).

За допомогою фазово-контрастної мікроскопії оцінювали морфологічний стан клітин окістя, ендоста та МСК КМ, що проліферують. При появі проліферації клітин окістя, ендоста здійснювали їх підрахунок за допомогою інвертованого мікроскопа. Клітини підраховували в полі зору мікроскопа при 100-кратному збільшенні на 5 рівнях від лінії перелому. За критерій, що визначає рівень підрахунку, використовували поле зору мікроскопа. За допомогою реакції з BCIP/NBT Liquid Substrate System (Sigma, США) визначали наявність або відсутність продукції клітинами окістя та ендоста лужної фосфатази (ЛФ), що дозволяло судити про наявність або відсутність остеогенної детермінованості клітин. Оцінку проліферативної активності клітин окістя, ендоста та МСК здійснювали за допомогою МТТ-аналізу на 14 добу культивування. Отриманий цифровий матеріал піддавали статистичній обробці з використанням адекватних методів біостатистики.

**Результати й обговорення.** Отримані дані свідчать про те, що на хід репаративних процесів в кістковій рані значно впливають етіологічний фактор травми, зокрема інтенсивність, з якою агент, що травмує, впливає на кісткову тканину.

При травмах низької інтенсивності відбуваються незначні морфофункціональні зміни основних джерел ОР. Після екстремального впливу на кісткову тканину відзначається відмінне, але вірогідне збільшення проліферативної активності. Але клітини окістя, ендоста та МСК КМ зберігають властиву їм морфологію, здатність формувати моношар та остеогенну детермінованість.

При травмах високої інтенсивності основні остеокompatентні клітини зазнають певних морфофункціональних змін. По-перше, при травмах високої інтенсивності відбувається загибель значної кількості клітинних елементів окістя та ендоста на значній відстані від лінії перелому. Кількість здатних до проліферації клітин в цій ділянці скорочується більш ніж в 1,4 раза ( $p < 0,001$ ), а кількість клітин ендоста – більш ніж в 1,7 раза ( $p < 0,001$ ). Таким чином, кісткова тканина має обмежену можливість до регенерації через недостатню клітинність попередників та низьку клітинність навколишніх тканин. Більша частина МСК КМ також втрачає свою життєздатність. На користь цього свідчить скорочення

більш ніж в 10 разів ( $p < 0,001$ ) кількості МСК, що здатні до адгезії. По-друге, проліферативна активність клітин окістя та МСК КМ 2 групи у 1,2 ( $p < 0,001$ ) та 1,4 раза нижче ( $p < 0,001$ ), ніж в I групі, а проліферативна активність ендостальних клітин, навпаки, при травмах високої інтенсивності в 2 рази вище ( $p < 0,001$ ), ніж при травмах низької інтенсивності. Останнє може бути пояснено компенсаторним збільшенням проліферації збоку клітин ендоста поряд із дедиференціюванням ендостальних клітин, що відбувається в результаті впливу на кісткову тканину агента, який травмує, високої інтенсивності. На користь останнього свідчить зміна форми клітин – від округлої, що характерна для остеобластних клітин, до веретеноподібної, що характерна для фібробластоподібних клітин, які відзначаються більшою проліферативною активністю.

По-третє, при травмах високої інтенсивності клітини окістя, ендоста та МСК КМ втрачають здатність формувати моношар. Замість моношарів, що утворені впорядкованими, однакової форми клітинами, відбувається формування субконфлуентних структур, які утворені морфологічно гетерогенними клітинами з невластивою формою. До того ж, клітини окістя та ендоста припиняють продукувати ЛФ, що свідчить на користь дедиференціювання цих клітин та втрати ними остеогенної детермінованості.

Запуск процесу остеогенного диференціювання МСК, що мігрують в кісткову рану, можливий у результаті дії великої кількості факторів, і, понад усе, паракринних, які продукуються клітинами, що вже мають остеогенну спрямованість, а саме остеогенно-детермінованими клітинами окістя та ендоста.

Таким чином, процес загоєння перелому, отриманого внаслідок дії сили низької інтенсивності, яка травмує, відбувається наступним чином. В кістковій рані під впливом значної кількості біологічно активних речовин, що виділяються із зруйнованих клітин, а також молекул, що секретуються залученими імуніцитами, що є цитокінами та мітогенами, відбувається активація та міграція в місце пошкодження стромальних елементів кісткового мозку та остеогенно-детермінованих елементів ендоста та окістя. Клітини окістя та ендоста, поряд з формуванням кісткового регенерату, остеоіндукують МСК, які проникають в грануляційну тканину, створюючи умови для утворення специфічного кісткового регенерату по всій товщі кісткової рани. Пошкоджена ділянка кістки заповнюється тканиною, що ідентична втраченій, тобто спостерігається повна репарація або реституція тканини.

У тих випадках, коли клітини окістя та ендоста втрачають свою остеогенну детермінацію (у даному випадку у разі впливу травми високої інтенсивності), МСК, що проліферують в кісткову рану із кісткового мозку, не можуть сформувати специфічний кістковий регенерат. Індукування МСК відбувається зі сторони фібробластоподібних клітин, які проникають в кісткову рану з м'яких тканин, що оточують зону дефекту. Пошкоджена ділянка кістки заповнюється неспецифічною рубцевою тканиною замість специфічного кісткового регенерату, відбувається неповна репарація або субституція.

**Висновки.** Узагальнюючи все вищесказане, можна свідчити, що одна з основних причин порушення репаративного остеогенезу, є морфофункціональні зміни основних джерел остеорепації. Кісткова тканина при високоенергетичній травмі має обмежену здатність до регенерації

через недостатню клітинність попередників та низьку клітинність тканин, що оточують. Це призводить до остеогенної недостатності, що була описана В. К. Гололобовим із співавт. [7] на підставі емпіричних висновків та підтверджена даним дослідженням.

**Перспективи подальших досліджень.** Механізми, які призводять до морфофункціональних змін клітин окістя, ендоста та МСК КМ, на даний момент не відомі та потребують подальшого вивчення.

Більш досконале вивчення клітинних механізмів, що відбуваються при впливі агента різної інтенсивності, що травмує, дозволить більш адресно впливати на основні джерела ОР шляхом розробки патофізіологічно обґрунтованих методів спрямованого терапевтичного впливу на травматичну хворобу.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Аналіз первинної інвалідності при переломах кісток кінцівок та їх наслідків за матеріалами травматологічного МСЕК м. Києва / Г. В. Гайко, А. В. Калашніков, А. А. Курило [та ін.] // Матеріали пленуму асоціації ортопедів - травматологів України. – Київ-Вінниця, 2004. – С. 7.

2. Порушення процесів репаративного остеогенезу при діафізарних переломах довгих кісток (чинники ризику, діагностика, лікувальна тактика) / М. О. Корж, Л. Д. Горидова, К. К. Романенко [та ін.] // Травма. – 2005. – Т. 6, № 2. – С. 134 – 139.

3. Mesenchymal Stem Cells in Bone Regeneration and Application to Bone Healing / Michal Crha, Alos Necas, Robert Srnc [et al.] // ACTA. VET. BRNO. – 2009. – Vol. 78. – P. 635 – 642.

4. Влияние механизма травмы на состояние перистальных источников остеорепаляции / В. Г. Климо-

вицкий, В. М. Оксимец, В. Ю. Черныш [и др.] // Травма. – 2008. – Т.9, № 4. – С. 390 – 395.

5. Денисов-Никольский Ю. И. Морфофункциональная характеристика эндоста в связи с проблемой ремоделирования кости / Ю. И. Денисов-Никольский, А. А. Докторов, П. Г. Чор // Архив патологии. – 1998. – Т. 60, № 5. – С.19 – 23.

6. Корж Н. А. Имплантационные материалы и остеогенез. Роль оптимизации и стимуляции в реконструкции кости / Н. А. Корж, Л. А. Кладченко, С. В. Малышкина // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2008. – № 4. – С. 5 – 14.

7. Остеогенные клетки и их использование в травматологии / А. К. Дулаев, Р. В. Гололобов, Д. Е. Деев [и др.] // Мед. акад. журн. – 2003. – Т.3, № 3. – С. 59 – 66.

## CELL MECHANISMS OF OSTEOREPARATION PROCESS FAILURE BY VARIOUS INTENSITY OF TUBULAR BONE MECHANICAL INJURY

ÓV. V. Bushe

*Institute of Urgent and Recovery Surgery by V. K. Husak of NAMS of Ukraine*

**SUMMARY.** The experimental research was conducted. The aim of the investigation was to study the morphofunctional state of the main osteocompetent cell lines out of the bone tissue failure zone by various intensity of traumatic agent mechanical effect. The experiment was conducted on cell lines of periosteum, endosteum and bone marrow-derived multipotential mesenchymal stromal cells (MMSC) which were taken out of the test animal (rats) bone fracture with simulated trauma of low and high density. The morphological changes, proliferative activity and ability to differentiate with osteogenic lineage were studied. The dependence between mentioned sources of osteoreparation state and traumatic agent energy was established.

**KEY WORDS:** trauma of high intensity, trauma of low intensity, periosteum, endosteum, mesenchymal stem cells.

## ОСОБЛИВОСТІ АВТОНОМНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ДІЯЛЬНОСТІ СЕРЦЯ У МОЛОДИХ ОСІБ З РІЗНОЮ ВЕЛИЧИНОЮ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ПРИ I ТА III ТИПАХ ПОГОДИ

О. С. Н. Вадзюк, А. Л. Каграманян

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

**РЕЗЮМЕ.** Проведено математичний аналіз серцевого ритму у молодих осіб з нормальним (контрольна група) і підвищеним артеріальним тиском при I і III типах погоди. Встановлено, що у групі обстежених з підвищеним тиском при I типі погоди, порівняно з контрольною групою, знижена активність парасимпатичної нервової системи. При III типі погоди у цих осіб механізми регуляції серцевого ритму характеризувалися посиленням впливу симпатичної нервової системи та гуморальних чинників.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** автономна нервова система, артеріальна гіпертензія, серцевий ритм, типи погоди.

**Вступ.** Розповсюдження артеріальної гіпертензії (АГ) в молодому віці (за різними даними від 5 до 15 %) визначає важливість вивчення цієї патології, що буде сприяти виконанню національної Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії [10]. Обстеження пацієнтів різних вікових груп показує, що саме у молодих осіб (від 16 до 21 років) автономна нервова система відіграє основну роль у виникненні підвищення артеріального тиску (АТ). Встановлено, що групою ризику щодо розвитку АГ у даної вікової категорії є особи з порушенням автономної нервової регуляції [3, 4]. Крім того, формування АГ у молодих осіб тісно пов'язане з впливом багатьох факторів навколишнього середовища, у тому числі і геліо-гео-метеорологічних [8]. Оскільки автономна нервова система однією із перших реагує на дію зовнішніх чинників і бере активну участь у процесах адаптації і патогенезі багатьох соматичних захворювань, актуальним є питання оцінки автономного балансу у молодих людей з підвищеним АТ при різних типах погоди.

**Мета дослідження** – встановити особливості автономної регуляції діяльності серця у молодих осіб з різною величиною артеріального тиску при I і III типах погоди.

**Матеріал і методи дослідження.** Нами було відібрано дві групи (по 30 осіб в кожній) віком 18–22 р. До першої (контрольної) групи були віднесені особи, у яких величина АТ відповідала оптимальному і нормальному рівню за класифікацією ВООЗ 1999 р. Другу групу склали обстежувані, в яких на момент дослідження величина систолічного артеріального тиску перевищувала 139 мм рт. ст. і (або) діастолічного – вище 89 мм рт. ст. [9].

Для оцінки балансу автономної нервової системи застосовували такі методики математичного аналізу серцевого ритму: статистичний, спектральний і кардіоінтервалографію за методикою Р. М. Баєвського (1984) [2, 12].

Записували 5-хвилинні відрізки ритмограм, після 10-хвилинного перебування обстежуваного у лежачому положенні на кушетці. Використовували комп'ютерний програмний комплекс "Спектр+". Обстеження проводили при I і III типах погоди, у першій половині дня. Для встановлення типів погоди застосовувалася комплексна схема медичної оцінки погоди К. І. Григор'єва (1993) [7]. Артеріальний тиск вимірювали за методом Короткова. Реєстрували середній результат триразового вимірювання. Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою програми MS Excel. Достовірність результатів оцінювали за t-критерієм Стьюдента.

**Результати й обговорення.** В осіб контрольної групи при III типі погоди виявлено вірогідне зменшення величин R-Rmax та тенденцію до збільшення показника R-Rmin і зменшення середньоарифметичних значень RRNN і SDNN у порівнянні з I. Також при погоді III типу в обстежених цієї групи встановлено вірогідне зменшення HF і тенденцію до зменшення величини загальної потужності спектра та хвиль низької і дуже низької частот. Однак величина симпатико-парасимпатичного індексу при III типі погоди знаходилася у межах 1, що свідчить про певну збалансованість парасимпатичних і симпатичних впливів на регуляцію діяльності серця [12]. В умовах III типу погоди в обстежених цієї групи встановлено тенденцію до переважання гуморальних впливів над автономними, про що говорить зростання %VLF на фоні зниження %LF і %HF. При проведенні кардіоінтервалографії в осіб з нормальним АТ визначено вірогідне зростання величини IBP та зменшення СК і BP при III типі погоди, у порівнянні з I. Також у цій групі виявлена тенденція до зменшення величини моди та зростання показників АМО, ВР, ПАПР, ВПР, ІН в умовах погоди III типу.

Отже, регуляторні механізми в молодих осіб з нормальним АТ при III типі погоди характеризувалися зниженням активності парасимпатич-

ної нервової системи, що підтверджується вірогідно меншими значеннями R-Rmax, HF, CK, BP і зростанням IBP.

Обстеження осіб з підвищеним АТ при III типі погоди показало вірогідне зменшення величин SDNN, у порівнянні з I типом, що свідчить про зменшення парасимпатичних впливів на діяльність серця. Також в умовах III типу погоди у цій групі

спостерігалось достовірне зниження загальної потужності спектра і потужності усіх частот та вірогідне збільшення показників LF/HF, %LF з тенденцією до зменшенням %HF, при високому значенні %VLF порівняно з I типом, що вказує на посилення активності симпатичної нервової системи, при збереженні значного впливу гуморальних факторів на регуляцію серцевого ритму (табл. 1).

Таблиця 1. Показники математичного аналізу серцевого ритму у обстежених осіб з нормальним і підвищеним АТ при I та III типах погоди

Показники	Контрольна група, M±m		Група з підвищеним АТ, M±m	
	I тип погоди, n=30	III тип погоди, n=30	I тип погоди, n=30	III тип погоди, n=30
R-Rmin, мс	562,9±59,3	631,1 ±29,9	605,2±22,7	678,0±22,7
R-Rmax, мс	1280,6±43,0	1058,5±40,0*	906,8±45,0•	940,6±17,9
RRNN, мс	896,4±38,0	850,1±21,7	813,2±30,7	806,7±20,1
SDNN, мс	83,9±11,2	60,4±3,6	63,5±4,0	42,6±2,1**••
TP, мс <sup>2</sup>	7502,5±1798,9	4510,8±510,8	4230,4±619,7	2308,1±177,4**••
VLF, мс <sup>2</sup>	2736,5±717,0	1841,0±281,3	1730,7±347,2	902,4±78,7**••
LF, мс <sup>2</sup>	2324,5±701,7	1207,8±135,9	1262,7±170,1	855,8±80,6**••
HF, мс <sup>2</sup>	3005,9±530,2	1464,6±197,5*	1260,5±216,0•	549,3±67,9**••
LF/HF, ум. од.	0,8±0,1	1,0±0,1	1,2±0,2	2,2±0,2**••
% VLF	31,1±2,5	39,3±2,8	40,3±2,9	39,6±2,4
% LF	29,3±2,9	27,0±1,6	30,7±2,0	37,6±2,1••
% HF	39,7±3,9	33,7±2,8	28,9±2,8	22,9±2,1••
CK, с <sup>2</sup>	0,091±0,022	0,061±0,008*	0,093±0,001	0,042±0,001**••
МО, с	0,911±0,062	0,853±0,024	0,853±0,031	0,791±0,018**••
BP, с	0,731±0,074	0,441±0,052*	0,464±0,032•	0,272±0,014**••
АМО, %	28,7±3,2	33,6±1,5	35,4±1,9	46,1±2,3**••
IBP, ум.од.	53,5±10,9	101,7±11,2*	93,8± 15,1	164,7±12,1**••
ПАПР, ум.од.	33,1±5,6	40,3±2,6	42,8 ±3,5	58,01±2,4**••
ВПР, ум.од.	2,0±0,3	3,2±0,3	3,1±0,4	5,3±0,5**••
ІН, ум.од.	31,5±8,4	63,0±7,8	59,1± 10,7	134,7±25,1**••

Примітки:

- \* – вірогідність наведених даних для контрольної групи при III типі погоди у порівнянні з I ( $P \leq 0,05$ );
- \*\* – вірогідність наведених даних для осіб з підвищеним АТ при III типі погоди у порівнянні з I ( $P \leq 0,05$ );
- – вірогідність наведених даних для осіб з підвищеним АТ у порівнянні з контрольною групою при I типі погоди ( $P \leq 0,05$ );
- – вірогідність наведених даних для осіб з підвищеним АТ у порівнянні з контрольною групою при III типі погоди ( $P \leq 0,05$ ).

Встановлені нами результати спектрально-го аналізу серцевого ритму в молодих осіб з підвищеним АТ корелюють з даними, які отримані в людей середнього і похилого віку [1, 11].

При проведенні кардіоінтервалографії в осіб з підвищеним АТ при III типі погоди визначено вірогідне збільшення величин АМО, IBP, ПАПР, ВПР, ІН та зменшення показників СК, BP і Мо, у порівнянні з I типом, що вказує на посилення впливу симпатичної нервової системи і централізацію управління серцевим ритмом.

При порівнянні показників математичного аналізу серцевого ритму в осіб з підвищеним АТ з обстежуваними контрольної групи в умовах погоди I типу нами встановлено вірогідно менші значення R-Rmax, HF та BP. Це свідчить про менший вплив парасимпатичної нервової системи в осіб з підвищеним АТ при I типі погоди. За умов III типу погоди в групі з підвищеним АТ, у порівнянні з контрольною групою, встановлено вірогідно менші величини загальної потужності спектра і потужності усіх частот при суттєво вищому



співвідношенні LF/HF. Також для осіб з підвищеним АТ відносно контрольної групи при III типі погоди характерним є достовірно вищі значення АМО, ІВР, ПАПР, ВПР та ІН. Це свідчить про значне переважання активності симпатичної нервової системи та гуморальних впливів у регуляції серцевого ритму в осіб з підвищеним АТ, що, у свою чергу, обумовлює зниження здатності організму пристосовуватися до несприятливих чинників навколишнього середовища [5].

**Висновки.** 1. Встановлені вірогідно менші значення R-Rmax, HF та ВР у молодих осіб з підвищеним АТ при I типі погоди, вказують на зниження впливу парасимпатичної нервової системи у порівнянні з контрольною групою.

2. У молодих людей з підвищеним АТ при III типі погоди регуляторні механізми характеризу-

ються домінуванням симпатичної нервової системи на фоні високої активності гуморальних впливів, що підтверджується достовірним зниженням потужності повного спектра частот і зниженням коливальності спектра хвиль в діапазоні високих частот, при суттєво вищому співвідношенні LF/HF.

3. Зростання впливу симпатичної нервової системи при вираженій централізації управління серцевим ритмом при III типі погоди у осіб з підвищеним артеріальним тиском свідчить про зниження адаптаційних можливостей організму.

**Перспективи подальших досліджень.** З'ясування особливостей регуляції серцевого ритму при різних типах погоди у молодих осіб дозволить розробляти індивідуальні підходи до профілактики і ранньої діагностики артеріальної гіпертензії.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Анализ variability сердечного ритма в клинической практике. (Возраст. аспекты) / О. В. Коркушко [и др.]. – К. : Алкон, 2002. – 191 с.
2. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем : метод. рекомендации / Р. М. Баевский [и др.]. – М., 2002. – 53 с.
3. Бокарёв И. Н. Артериальная гипертония : болезнь или фактор риска / И. Н. Бокарёв // Клиническая медицина. – 2004. – № 9. – С. 69–71.
4. Вегетативные расстройства : клиника, диагностика, лечение / под. ред. А. М. Вейна. – М. : ООО "МИА", 2003. – 752 с.
5. Евстафьева Е. В. Физиологическое и биохимическое обоснование проблемы адаптации человека в различных условиях среды обитания : автореф. дис. на соискание уч. степени доктора мед. наук : спец. 14.00.17 "Нормальная физиология" / Е. В. Евстафьева. – М., 1996. – 32 с.
6. Иванов С. Н. Нарушение вегетативного гомеостаза и периферическое кровообращение у подростков с нейрциркуляторной дистонией гипертонического типа / С. Н. Иванов // Рос. кардиолог. журнал. – 2005. – № 2. – С. 47–50.
7. Медицинская кардиология / И. И. Григорьев, А. И. Григорьев, К. И. Григорьев. – [2. изд., испр.]. – М. : Акад. труда и социал. отношений; Воронеж : гос. пед. ун-т, 1998. – 75 с. : ил., табл.
8. Григорьев К. И. Метеопрофилактика в педиатрии / К. И. Григорьев. – М. : Русский врач, 2010. – 115 с. : ил., табл.
9. Наказ МОЗ України N 54 від 14.02.2002, Київ
10. Рекомендації Українського товариства кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. – Київ, 2004. – 54 с.
11. Рябыкина Г. В. Влияние различных факторов на variability ритма у больных артериальной гипертонией / Г. В. Рябыкина // Терапевтический архив. – 1997. – № 3. – С. 55–58.
12. Heart rate variability. Standart of measurement, physiological, and clinical use. Task Force of European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and electrophysiology // Eur. Heart J. – 1996. – Vol. 17. – P. 354–381.

## PESULIARITIES OF AUTONOMOUS REGULATION OF HEART IN YOUNG PERSONS WITH DIFFERENT BLOOD PRESSURE WHILE I AND III TYPES OF WEATHER

ÓS. N. Vadzyuk, A. L. Kahramanyan

*Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky*

**SUMMARY.** A mathematical analysis of heart rate in young persons with normal (control group) and high blood pressure when I and III types of weather was conducted. It was established that in the group with high blood pressure at III type of weather when compared with the control group there was reduced activity of the parasympathetic nervous system. At III type of weather mechanisms of regulation of cardiac rhythm were characterized with the increasing of influence of the sympathetic nervous system and humoral factors.

**KEY WORDS:** autonomic nervous system, hypertension, heart rate, types of weather.

## СТАН ЕНДОТОКСИН-ЗВ'ЯЗУВАЛЬНОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ІХС У РАНЬНОМУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ ПІСЛЯ ПРОВЕДЕННЯ СТЕНТУВАННЯ КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ (КА). НА ДООПЕРАЦІЙНОМУ ЕТАПІ ВІЯВЛЕНО РІЗЬКЕ ЗБІЛЬШЕННЯ КОНЦЕНТРАЦІЇ ЕНДОТОКСИНУ (КЕ) І ТИТРУ АНТИТІЛ (ІgG) ДО ЛІПОПОЛІСАХАРИДІВ (ЗОКРЕМА ДО КИШКОВОЇ ПАЛИЧКИ І БАКТЕРОЇДІВ). КОНЦЕНТРАЦІЯ АНТИТІЛ (ІgM) ДО УСІХ 5-ТИ ВИДІВ БАКТЕРІЙ БУЛА ЗНИЖЕНА. В РАНЬНОМУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ (1-Й, 3-Й І 5-Й ДНІ) ВІЯВЛЕНО ПРОЯВИ ХРОНІЧНОЇ ЕНДОТОКСИНОВОЇ АГРЕСІЇ.

О. Л. Воронцова, А. М. Смоліна<sup>1</sup>

Запорізька медична академія післядипломної освіти

<sup>1</sup>Республіканська лікарня ім. Семашко, АР Крим, м. Сімферополь

**РЕЗЮМЕ.** Проведено дослідження стану ендотоксин-зв'язувальної системи у хворих на ІХС у ранньому післяопераційному періоді після проведення стентування коронарних артерій (КА). На доопераційному етапі виявлено різке збільшення концентрації ендотоксину (КЕ) і титру антитіл (ІgG) до ліпополісахаридів (зокрема до кишкової палички і бактероїдів). Концентрація антитіл (ІgM) до усіх 5-ти видів бактерій була знижена. В ранньому післяопераційному періоді (1-й, 3-й і 5-й дні) виявлено прояви хронічної ендотоксिनкової агресії.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** стентування коронарних артерій, ендотоксिनкова агресія, ендотоксин-зв'язувальна система.

**Вступ.** Відомо, що одним із найважливіших екзогенних чинників, спроможних істотно впливати на стан гомеостазу організму, є ендотоксин (ЕТ). Він є біологічно активною сполукою (ліпополісахаридом – ЛПС), що входить до складу зовнішньої частини клітинної мембрани грамнегативних бактерій і має широкий спектр корисних і патогенних властивостей [1, 2].

Організм людини зазнає ендотоксिनкової агресії (ЕА) впродовж усього життя [1]. Її розвиток залежить не стільки від присутності в загальному кровотоці надлишку ЛПС, скільки від недостатності ендотоксин-зв'язувальної системи. Остання, у свою чергу, визначає рівень активності адаптивного імунітету, який “працює” як проти сторонніх, так і проти своїх антигенів, що підтверджує раніше висловлене припущення про участь ЕА кишкового походження в патогенезі різних алергічних, аутоімунних і запальних процесів, що отримало фактичне підтвердження в подальших дослідженнях вітчизняних учених [3, 4]. Саме ендотоксин-зв'язувальна система крові не дає можливості ЛПС проявити свої патогенні властивості, а тому її недостатність є ключовою в трансформації фізіологічного явища (системної ендотоксинемії – в патогенний процес ЕА) [5]. Внаслідок цього поява в загальному кровотоці надмірної кількості ЕТ призводить до надзвичайної за силою мобілізації резервних можливостей адаптаційних систем організму і періодичного виникнення транзиторної (малосимптомної) поліорганної недостатності [6].

**Мета дослідження** – дослідити стан ендотоксин-зв'язувальної системи у хворих на ІХС після хірургічного лікування (стентування) в ранній післяопераційний період.

**Матеріал і методи дослідження.** Нами була досліджена кров 20 донорів – умовно здорових чоловіків у віці 35-65 років, 25 хворих на ІХС, стенокардію напруги II – III ф. кл., СН I – II ст., яким було проведено діагностичну коронаро-

графію. За її результатами було проведено стентування коронарних артерій.

Дослідження концентрації ендотоксину і антитіл до ліпополісахаридів 5-ти грамнегативних бактерій, найбільш значимих в діагностичному плані (кишкова та синьогнійна палички, протей, бактероїди, клебсієла), проводили в динаміці: на 1-й, 3-й і 5-й дні після проведення операції.

Хворих поділили на 3 групи:

1 – донори (контрольна група);

2 – хворі перед операцією;

3 – хворі після проведення стентування.

Визначення КЕ проводили за допомогою Мікро-ЛАЛ-тесту (патент РФ № 20888936, Зінкевич О. Д., Аніховська І. А.). Визначення концентрації антитіл до ліпополісахаридів грамнегативних бактерій проводили за допомогою тест-системи ЕТІО-СКРІН (серологічний метод верифікації етіології ендотоксिनкової агресії).

**Результати й обговорення.** Результати проведених досліджень дозволили встановити, що загальна концентрація ендотоксину в крові хворих до початку лікування перевищувала значення донорів на 103 %, тоді як титр антитіл до гліколіпіду Re-хемотипу (ГЛП) був знижений на 48 %, а титр антитіл до загального антигену ентеробактерій (ЗАЕ) практично відповідав значенням донорів (збільшення склало 3 %).

Результати проведених досліджень дозволили встановити, що концентрація антитіл (ІgG) до всіх найбільш значимих для діагностики Fг-бактерій кишкової мікрофлори (кишкова та синьогнійна палички, протей, бактероїди, клебсієла) була збільшена (на 290 %, 192 %, 125 %, 967 % і 135 %), а концентрація антитіл (ІgM) була понижена (на 78 %, 64 %, 83 %, 55 % і 55 %) по відношенню до значень донорів.

У хворих 3-ї групи в 1-й, 3-й і 5-й дні після проведення лікувальних заходів КЕ перевищувала значення донорів на 43 %, 1184 % і 43 % відповідно (табл. 1).

Таблиця 1. Стан ендотоксин-зв'язувальної системи у хворих на ІХС 3-ї групи (M±m)

Показники	Донори (n=30)	До операції (n=75)	Після операції		
			1-й день (n=25)	3-й день (n=25)	5-й день (n=25)
КЕ, Еу/ml	0,19±0,03	1,97±0,2*	1,25±0,1***	2,25±0,4*	1,25±0,9***
Титр антитіл до ГЛП, у.е.о.п.	195,1±0,4	104,2±7,2*	95,0±9,9*	95,0±8,4*	123,0±12,0*
Титр антитіл до ЗАЕ, у.е.о.п.	389,5±0,8	402,0±11,3	317,5±13,2***	260,0±10,4***	338,0±11,4***

Примітка. \* p<0,05 по відношенню до донорів;

\*\* p<0,05 по відношенню до доопераційних значень.

По відношенню до значень хворих до операції було відмічено зниження КЕ в 1-й і 5-й дні (на 35 % і 35 % відповідно), але збільшення КЕ на 3-й день (на 14 %). Це поєднувалося зі зниженням титру антитіл до ГЛП в ті ж терміни, по відношенню до значень донорів, на 47 %, 47 % і 39 % відповідно. По відношенню до доопераційних значень спостерігалася інша динаміка: зниження в 1-й і 3-й дні (на 9 % і 9 % відповідно), але збільшення на 5-й день (на 18 %).

Титр антитіл до ЗАЕ упродовж усього періоду дослідження був нижчий як за значення донорів (на 21 %, 35 % і 16 % відповідно), так і доопераційних хворих (на 12 %, 36 % і 16 % відповідно).

У хворих 3-ї групи в 1-й день після стентування спостерігалось збільшення концентрації антитіл (IgG) до кишкової палички, бактероїдів і клебсієли на 218 %, 156 % і 176 % відповідно по відношенню до значень донорів, і зниження до протей та синьогнійної палички – на 20 % і 39 %;

по відношенню до доопераційних значень спостерігалось зниження до кишкової та синьогнійної паличок, протей, бактероїдів (на 25 %, 59 %, 51 % і 16 % відповідно) і збільшення до клебсієли – на 30 % (табл. 2).

Концентрація антитіл (IgM) була знижена до усіх найбільш значимих для діагностики видів Fr-бактерій: кишкова та синьогнійна палички, протей, бактероїди, клебсієла (на 66 %, 86 %, 81 %, 79 % і 72 % відносно значень донорів). Відносно доопераційних значень відмічено зниження концентрації антитіл до кишкової палички, протей, бактероїдів і клебсієли (на 35 %, 62 %, 52 % і 38 %) і тенденцію до збільшення до синьогнійної палички (на 8 %).

На 3-й день відмічено збільшення концентрації антитіл (IgG) до кишкової палички, протей, бактероїдів, клебсієли відносно значень донорів (на 275 %, 39 % 43 % і 70 %) і тенденцію до зниження до синьогнійної палички на 3 %.

Таблиця 2. Етіологічні чинники розвитку ендотоксिनної агресії у хворих на ІХС 3-ї групи (M±m)

	Кишкова паличка		Протей		Синьогнійна паличка		Бактероїди		Клебсієла		
	антитіла (IgG)	антитіла (IgM)	антитіла (IgG)	антитіла (IgM)	антитіла (IgG)	антитіла (IgM)	антитіла (IgG)	антитіла (IgM)	антитіла (IgG)	антитіла (IgM)	
Донори (n=30)	5,3±0,2	108,1±45,3	6,8±0,9	117,8±38,1	9,1±0,8	110,9±29,7	6,4±0,9	72,6±2,3	6,05±0,3	128,4±35,2	
До операції (n=75)	15,4±3,7*	56,7±5,8*	13,1±1,1*	42,9±5,9*	11,4±1,3	19,8±4,9*	61,9±15,3	32,9±5,9	8,2±0,9	58,5±9,4*	
Стентування	1-й день (n=25)	11,6±1,3*	37,2±4,2*	5,5±0,9**	16,6±1,8***	5,6±0,7***	21,4±1,5*	10,0±0,1**	15,8±0,7***	10,7±0,8	36,3±4,3*
	3-й день (n=25)	14,6±1,9*	46,4±5,2*	9,5±0,8	59,9±5,4*	8,9±0,9	22,1±3,1*	10,1±0,1**	38,0±4,7*	11,1±0,9*	87,2±9,3
	5-й день (n=25)	12,7±0,5*	32,1±3,1***	7,3±0,3**	34,2±5,3*	6,7±0,2**	20,3±2,5*	9,4±0,2**	30,2±3,8*	9,3±0,5	48,3±3,2

Примітка. \* p< 0,05 по відношенню до значень донорів;

\*\* p< 0,05 по відношенню до доопераційних значень.

По відношенню до доопераційних значень відмічено зниження концентрації антитіл (IgG) до кишкової палички, протей, синьогнійної палички і бактероїдів (на 6 %, 28 %, 22 % і 84 % відповідно), збільшення до клебсієли (на 35 %).

Концентрація антитіл (IgM) була знижена по відношенню до усіх найбільш значимих для діагностики видів Fr-бактерій (на 58 %, 50 %, 80 %, 48 % і 33 %) відносно значень донорів, а також доопераційних значень до кишкової палички (на

19 %). По відношенню до протeya, синьогнійної палички, бактероїдів, клебсієли спостерігалось перевищення доопераційних значень (на 39 %, 11 %, 15 % і 49 % відповідно). На 5-й день відмічено збільшення концентрації антитіл (IgG) до усіх найбільш значимих для діагностики Fr-бактерій по відношенню до значень донорів (на 139 %, 7 %, 27 %, 46 % і 53 % відповідно). По відношенню до доопераційних значень спостерігалися зниження концентрації антитіл (IgG) до кишкової і синьогнійної паличок, протeya, бактероїдів (на 16 %, 67 %, 45 % і 85 %) і тенденція до збільшення концентрації антитіл до клебсієли (на 13 %).

Відзначалося зниження концентрації антитіл до (IgM) до усіх найбільш значимих для діагностики Fr-бактерій (на 71 %, 71 %, 82 %, 59 % і 63 %) по відношенню до значень донорів, а також до кишкової палички, протeya і клебсієли відносно доопераційних значень (на 44 %, 21 % і 18 % відповідно). Тенденція до збільшення спостерігалася до бактероїдів і синьогнійної палички (на 9 % і 2 %).

**Висновки.** 1. На доопераційному етапі виявлено різке збільшення KE і концентрації ан-

титіл (IgG) до ліпополісахаридів (зокрема, до кишкової палички і бактероїдів), що, можливо, пояснюється різким збільшенням антигенної стимуляції в результаті хронічного надходження ендотоксину грамнегативних бактерій з кишечника в кровоносне русло. Концентрація антитіл (IgM) до усіх 5-ти видів бактерій була знижена, що, напевно, свідчить про досить велику кількість ендотоксину, що надходить в кров. Це призводить до швидкого споживання антитіл (IgM), на що вказує різке зниження їх концентрації.

2. У хворих 3-ї групи в ранньому післяопераційному періоді (1-й, 3-й і 5-й дні) виявлено явища хронічної ендотоксिनної агресії: значне збільшення концентрації ендотоксину в крові (особливо на 3-й день), можливо, за рахунок постійної антигенної стимуляції кишковою паличкою на тлі пригнічення ендотоксин-зв'язувальної системи (про що свідчить збільшення антитіл (IgG) на тлі зниження титрів антитіл до ГЛП і ЗАЕ).

**Перспективи подальших досліджень.** Планується провести аналіз стану ендотоксин-зв'язувальної системи у хворих на ІХС після проведеного стентування протягом 1-го року.

#### ЛІТЕРАТУРА.

1. Яковлев М. Ю. Кишечный эндотоксин – SSRS – полиорганная недостаточность / М. Ю. Яковлев // Труды РОП. – 2006. – Том 1. – С. 437 – 440.

2. Пермяков Н. К. Эндотоксин и система полиморфноядерного лейкоцита / Н. К. Пермяков, М. Ю. Яковлев, В. Н. Галанкин // Архив патологии. – 1989. – № 5. – С. 3 – 11.

3. Эндотоксिनная агрессия как причина послеоперационных осложнений в детской хирургии (новые перспективы профилактики) / Мешков М. В., Гатауллин Ю. К., Иванов В. Б., Яковлев М. Ю. // Новые лечебно-диагностические технологии. – Москва, 2007. – 159 с.

4. Яковлев М. Ю. Кишечный липополисахарид : системная эндотоксинемия – эндотоксिनная агрессия – SIR-синдром и полиорганная недостаточность как звенья одной цепи / М. Ю. Яковлев // Бюлл. ВНЦ РАМН. – 2005. – № 1. – С. 15 – 18.

5. Яковлев М. Ю. “Эндотоксिनная агрессия” как предболезнь или универсальный фактор патогенеза заболеваний человека и животных / М. Ю. Яковлев // Успехи современной биологии. – 2003. – Т. 123, № 1. – С. 31 – 40.

## STATE OF ENDOTOXIN-BINDING SYSTEM IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AFTER STENDING OF CORONARY ARTERIES

ÓL. L. Vorontsova, A. M. Smolina<sup>1</sup>

Zaporizhian Medical Academy of Post-Graduate Education

<sup>1</sup>Republican Hospital by Semashko, AR Crimea, Simferopol

**SUMMARY.** Research of the state of the endotoxin-binding system was conducted in patients with ischemic heart disease on the early postoperative period after realization of stenting of coronal arteries. On the pre-operated stage there was found out the sharp increase of concentration of endotoxin and title of antibodies (IgG) to the lipopolysaccharides (in particular to the collibacillus and bacteroids). Concentration of antibodies (IgM) to all 5 types of bacteria was mionectic. In an early postoperative period (1th, 3th and 5th days) there was found out the displays of chronic endotoxic aggression. **KEY WORDS:** stenting of coronal arteries, endotoxic aggression, endotoxin-binding system.

## ВИВЧЕННЯ ПАТОГЕННИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЛАБОРАТОРНИХ ШТАМІВ ХЛАМІДІЙ У ЕКСПЕРИМЕНТІ IN VIVO

Об. В. Гончаренко<sup>1</sup>, Т. О. Волков<sup>2</sup>, Н. Л. Солонина<sup>2</sup>, С. В. Пилюгін<sup>2</sup>,  
І. Г. Гайдучок<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ДУ "Інститут дерматології та венерології АМН України", м. Харків

<sup>2</sup>ДУ "Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова АМН України", м. Харків

**РЕЗЮМЕ.** Наведено результати вивчення патогенності штамів *Chlamydia trachomatis* на дрібних лабораторних тваринах. У результаті експерименту in vivo встановлено патогенні властивості кожного ізоляту. У процесі дослідження виявлено, що дані штами *C. trachomatis* мають здатність до ініціації запальних процесів та викликають певні патоморфологічні, патофізіологічні та клінічні зміни у тварин. При гістологічних дослідженнях органів загиблих мишей були виявлені патологічні зміни уражених тканин. У результаті проведення лабораторних тестів (ПЛР, ІФА, світлова мікроскопія) переконливо підтверджена етіологічна роль даних лабораторних штамів *C. trachomatis* у спричиненні захворювань та наступній загибелі тварин. Патогенні властивості штаму Ar1-Z визнано слабовірулентними, а штаму Ar2-K – високовірулентними.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** штами *Chlamydia trachomatis*, патогенність, дрібні лабораторні тварини, інфекційний процес.

**Вступ.** Проблема хламідіозів людини значною мірою обумовлена довготривалим латентним перебігом захворювань хламідійної етіології, поліорганным ураженням та суттєвими негативними медико-соціальними наслідками. Неспецифічність симптомів, поліморфізм клінічних проявів та частий безсимптомний перебіг хвороби сприяють достатньо швидкому поширенню захворювань у популяції, внаслідок чого мікроорганізми виду *C. trachomatis* відносяться до числа найбільш розповсюджених інфекційних агентів, які передаються статевим шляхом [1]. З широким розповсюдженням урогенітальних хламідіозів пов'язаний закономірний ріст екстрагенітальних форм хламідійної інфекції, зокрема, патології суглобів [2]. Різна інтенсивність патологічного процесу при первинному інфікуванні залежить від ступеня вірулентності штаму та реактивності імунної системи організму. Так, за біологічними властивостями штами хламідій, які виступають у якості індукторів хвороби Рейтера, часто відрізняються від більшості урогенітальних штамів, ізольованих з сечостатевої системи [3]. Вивчення патогенних властивостей лабораторних ізолятів збудника є невід'ємною частиною при визначенні біологічних характеристик штамів. Експериментальне моделювання інфекції у різних тварин, з метою вивчення патогенезу та інших аспектів хламідіозу, проводилось науковцями багатьох країн світу [4, 5]. Для досліджень найчастіше використовувались лабораторні миші різних ліній. При інтраназальному інфікуванні мишей різними сероварами *C. trachomatis* відбувається виникнення запальних захворювань респіраторного тракту, які перебігають з різни-

ми ступенями проявів патології [6]. Одні штами викликають обмежений патологічний процес у легенях та бронхах, без вираженої летальності або з пізньою загибеллю, інші – найбільш патогенні, спричиняють швидку загибель тварин. За цими ознаками досліджувані штами поділяються на слабо-, середньо- та високовірулентні. Вважається, що збудники з високопатогенним потенціалом призводять тварин до летальності, унаслідок експериментально спровокованої патології, на 3-8 добу [1].

У зв'язку з цим, у даній роботі з метою визначення патогенних властивостей штамів виду *C. trachomatis* було проведено зараження дрібних лабораторних тварин.

**Матеріал і методи дослідження.** Для порівняльного дослідження використовувались наступні лабораторні штами виду *C. trachomatis*:

1. Ar1-Z, суглобовий ізолят, виділений з суглобової рідини хворого З. з встановленим діагнозом хронічного синовііту.

2. Ar2-K, суглобовий ізолят, вилучений з суглобової рідини хворого К., у якого за результатами обстеження була діагностована хвороба Рейтера.

Дослідження проведено на 72 безпородних білих мишах-сосунках, однакової статі та угодваності, вагою 6-8 грамів. Експериментальні тварини були розподілені на окремі підгрупи залежно від способу зараження (інтраназальна або внутрішньоочеревинна інокуляція) для кожного штаму. У кожній групі експериментальних та інтактних тварин було 12 мишей. Усі маніпуляції на тваринах здійснювали у віварії ДУ "Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова АМН України".

Миші знаходилися на стандартному раціоні, одержували харчування, рівнозначне за якісним та кількісним складом. Мишей утримували у пристосованому для тварин, вільному від патогенів, окремому приміщенні. Умови знаходження тварин відповідали правилам Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних та інших наукових цілях.

З метою накопичення біомаси збудника, штами *S. trachomatis* культивувались у системі культури клітин лінії L-929 за стандартною методикою [1]. Культуральні препарати були забарвлені за методом Мая-Грюнвальда-Гімзи та перевірені методом прямої імунофлюоресценції. Після підрахунку включень у клітинах при світловій та люмінесцентній мікроскопії та корекції на фактор розведення, бактеріальні титри були виражені у якості одиниць, формуючих включення, (IFU/мл) і склали  $2 \times 10^2$  IFU/мл. Для інокуляції тваринам застосовували ресуспендовані в 0,9 % фізіологічному розчині осади заражених клітин. Для проведення контрольного зараження на інтактних тваринах аналогічні бактеріальні суспензії були інактивовані упродовж 45 хвилин при 75 °C для пригнічення інфективності. Тварини були інокульовані 20 мкл культуральної суспензії інтраназально та 0,5 мл – внутрішньоочеревинно. Загибель мишей упродовж 3 днів визнавалась неспецифічною. Усі загиблі миші розтинались, уражені органи (легені, серце, печінка, селезінка) відбирались для досліджень.

Для проведення гістологічних досліджень фіксовані в 10 % нейтральному формаліні частини різних органів оброблялись за загальноприйнятими гістологічними методиками: зневоднення в спиртах висхідної концентрації, заливання в парафін-целлоїдин, забарвлення гістологічних зрізів гематоксилином і еозином [7].

Матеріал, одержаний при розтині загиблих заражених та декапітованих інтактних тварин, досліджувався методом полімеразної ланцюгової реакції для визначення ДНК *S. trachomatis*. Виділення та ампліфікація ДНК зі зразків здійснювались з використанням тест-систем фірми Изоген GenPak DNA PCR test (Isogen Lab. Ltd. Москва) згідно з інструкцією виробника. Ампліфікацію проводили у термостаті, що програмується, “Терцик” (Москва, ДНК-технологія).

Імуноферментний аналіз для визначення наявності антигену *S. trachomatis* проводився за допомогою набору “Векто Хлами антиген стрип” виробництва Росії згідно з інструкцією виробника. Облік результатів проводили на ІФА-аналізаторі “Мультискан ЕХ” (Фінляндія).

Мазки-відбитки органів загиблих мишей були забарвлені за Маккіавелло для світлової

мікроскопії і за допомогою тест-систем “Реком-би Слайд Хламидія” (Лабдіагностика, Москва) для люмінесцентної мікроскопії.

**Результати й обговорення.** Для вивчення патогенності штамів *S. trachomatis*, виділених від хворих з артрологічною патологією, було проведено інтраназальне зараження тварин. Кількість мишей у кожній експериментальній групі була однаковою (n=12). Спостереження за станом здоров'я та самопочуттям здійснювалось упродовж 5 тижнів. Найбільш інтенсивно клінічні ознаки розвитку хвороби, строки загибелі були виражені у експериментальній групі, інокульованій суглобовим ізолятом Ag2-K. Починаючи з 4 дня після зараження спостерігалось погіршення стану тварин: миші були мляві, малорухомі, відособлені, шерсть виглядала скуйовдженою, тьмяною. У наступні 5 днів загинуло 9 мишей, що склало 75 % від загального числа заражених. У порівнянні з вищеописаною групою, стан здоров'я тварин, яким була інокульована культуральна суспензія суглобового штаму Ag1-Z, був достатньо задовільним. Миші мали вигляд, аналогічний інтактним, відрізнялись нормальним апетитом, активністю та рухомістю, шерсть була гладкою і не скуйовдженою. Незначні ознаки захворювання – в'ялість та відокремленість, відзначені тільки у 2 тварин на 8 день після проведення зараження; з розвитком хвороби симптоми погіршення стану посилювались і на 12 день відбулася їхня загибель. Інші тварини цієї експериментальної групи залишилися живими. При проведенні гістологічних досліджень для оцінки патологічних ознак ураження органів загиблих мишей виявлено, що морфологічні зміни у легенях найбільш інтенсивно виражені у групі тварин, інфікованих штамом Ag2-K. Морфологічна картина відрізнялася певною варіабельністю. У легенях першої загиблої миші відзначено заповнення просвіту фібрином, слизом, кров'ю та цілими пластами злуценого епітелію. Перибронхіально визначено щільні клітинні інфільтрати (рис. 1). У більшості тварин у легеневиx тканинах спостерігалася інтерстиціальна пневмонія та червоне опеченіння: у розширених септах – велика кількість клітин запального інфільтрату, заповнення просвіту багатьох альвеол еритроцитами, перибронхіальне розташування клітинного інфільтрату, представленого переважно лімфоцитами та нейтрофілами (рис. 2).

У легеневиx тканинах тварин, які загинули останніми, тяжкості десквамаційних процесів відповідала тяжкість мікроциркуляторних та запальних порушень. Стінки бронхів були практично розплавлені, спостерігались вогнища, у яких не визначалися ні просвіти альвеол, ні міжальвеолярні перегородки. У деяких полях зору виявля-

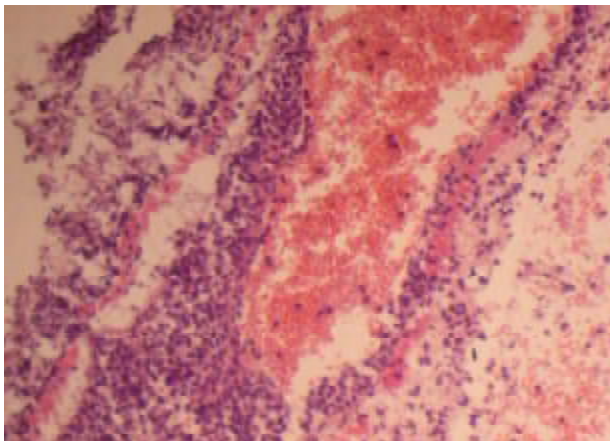


Рис. 1. Злущення епітелію, перибронхіальний інфільтрат. Гематоксилін та еозин x 200.

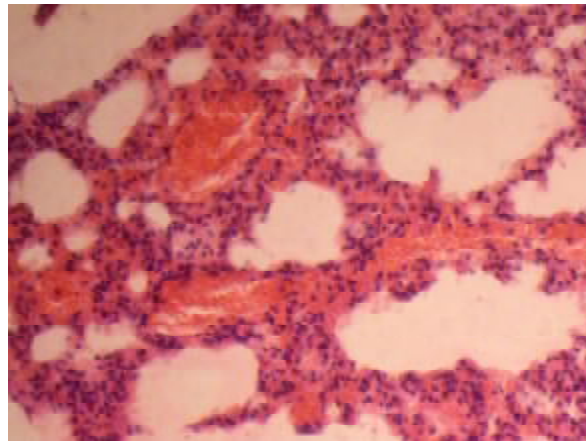


Рис. 2. Інтерстиціальна пневмонія, червоне опеченіння легень. Гематоксилін та еозин x 250.

на картина, характерна для інфарктних легень: тканина розплавлена, структура не визначається, по периферії осередку – компактний вал з лейкоцитів (рис. 3). При дослідженні гістологічних зрізів серця було встановлено, що гістоструктура тканин

у більшості зразків в цілому збережена, структура волокон не порушена, іноді міжволоконні простори інфільтровані лімфоцитами більше норми, у кардіоміоцитах варіюють розміри ядер, зустрічаються дуже близько розташовані ядра (рис. 4).

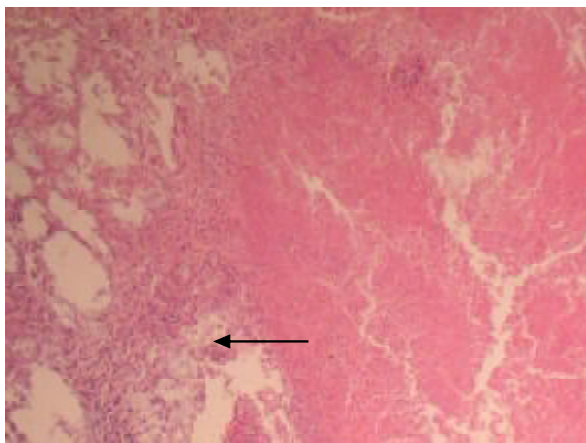


Рис. 3. Ділянка інфарктної легені, по периферії – лейкоцитарний вал (стрілка). Гематоксилін та еозин x 200.

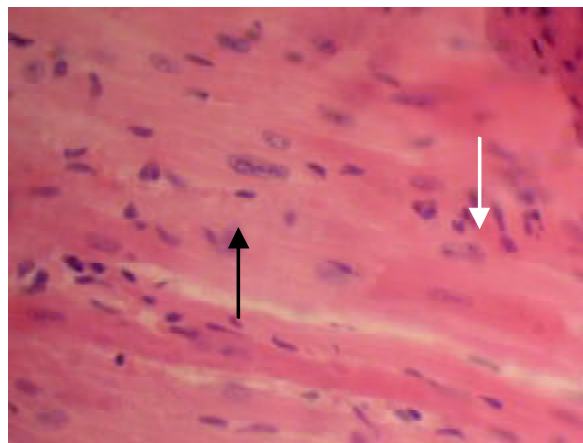


Рис. 4. Анізонуклеоз у кардіоміоцитах: крупні ядра (темна стрілка), парні ядра (світла стрілка). Гематоксилін та еозин x 400.

Десквамаційні процеси у легеневиx тканинах мишей, заражених штамом Ar1-Z, виражені набагато слабше, ніж у попередній групі. Злущеними виявилися тільки апікальні частини епітеліоцитів, спостерігалася гіперплазія слизових клітин, серед слизу визначався злущений епітелій, фібрин, клітинний інфільтрат (рис. 5). У деяких дрібних бронхах визначена десквамація епітелію цілим пластом. Альвеоли, віддалені від бронхів, містили тонкі нитки фібрину, міжальвеолярні септи тонкі та малоклітинні (рис. 6).

У серцевих тканинах мишей цієї групи відхилень від норми не спостерігалася, гістоструктура серцевих волокон та строми не порушена.

При внутрішньоочеревинному інфікуванні тварин аналогічними суспензіями інюкуляту клінічні ознаки розвитку захворювань були ви-

ражені не так помітно, але також відрізнялися у мишей різних експериментальних груп. Після інюкуляції суспензії штаму Ar2-K спостерігалася картина поступового повільного розвитку захворювання без явних свідчень наявності патології на початку експерименту, але на 10 добу клінічні ознаки погіршення стану настали зразу у 4 тварин, які проявили в'ялість, малорухомість, прогресуючу адинамію, відсутність апетиту, унаслідок чого настала їх загибель. Як і при інтраназальному інфікуванні, менш патогенним виявився штам Ar1-Z. Заражені тварини довго не проявляли ніяких ознак захворювання, лише через 2 тижні одна миша стала малорухомою та відокремленою, а через 2 дні ще у трьох з'явилися аналогічні симптоми. Але з цих 4 захворюлих, летальний наслідок настав лише у 2, а інші

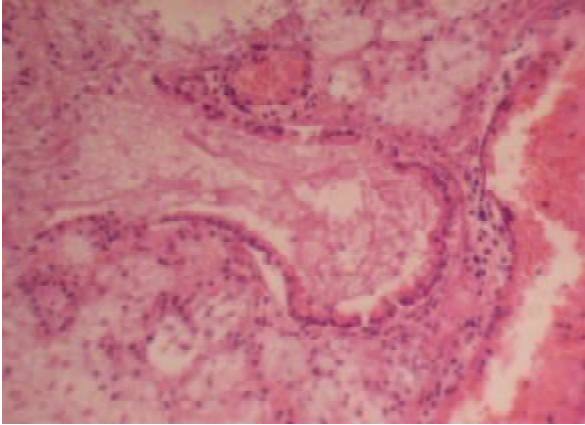


Рис. 5. Ослизнення бронхіального епітелію, у просвіті – слиз, фібрин. Гематоксилін та еозин x 200.

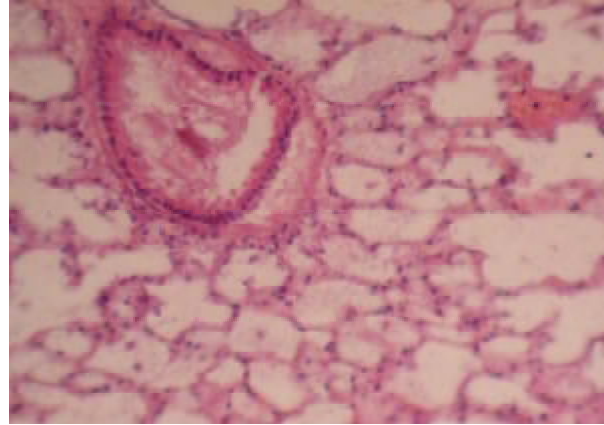


Рис. 6. Злуцнення епітеліального пласта у просвіті дрібного бронха. Міжальвеолярні септи тонкі, малоклітинні. Гематоксилін та еозин x 200.

миші залишилися живими. При гістологічному дослідженні печінки мишей, заражених штамом Ar2-K, відзначена дрібнокрапельна дифузна жирова дистрофія гепатоцитів, посилення лімфоїдної насиченості синусоїдальних просторів в усіх препаратах, виявлені морфологічні ознаки напруги адаптаційних механізмів органа: збільшення кількості двоядерних клітин, виражений анізонуклеоз (рис. 7). Печінка піддослідних мишей, інфікованих штамом Ar1-Z, у цілому зберігала нормальну гістоструктуру, лише у одному препараті відзначене скупчення великих клітин у паренхімі, що розцінено як осередок мієлоїдного кро-

вотворення, та наявність повнокровних судин з відміщенням плазми від еритроїдної маси (рис. 8). При дослідженні препаратів селезінки мишей, інфікованих штамом Ar1-Z, встановлено, що гісто-структура органа у межах норми, гістологічно у селезінці не знайдено патологічних відхилень. У гістопрепаратах селезінки тварин, заражених штамом Ar2-K, представлено єдине кровотворне поле, заповнене переважно лімфоцитами, визначена відсутність періартеріальних фолікулів та наявність гігантських клітин з сегментованим грубим ядром, морфологічно загальним була повна відсутність поділу на білу та червону пульпу (рис. 9).

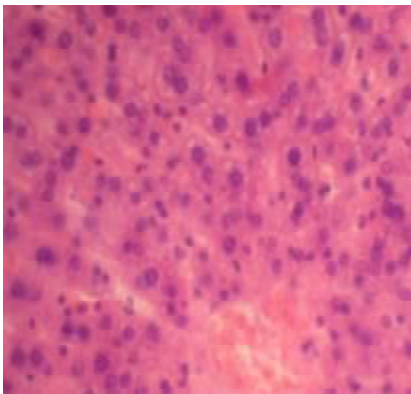


Рис. 7. Збільшення кількості двоядерних клітин, жирова дистрофія гепатоцитів. Гематоксилін та еозин x 400.

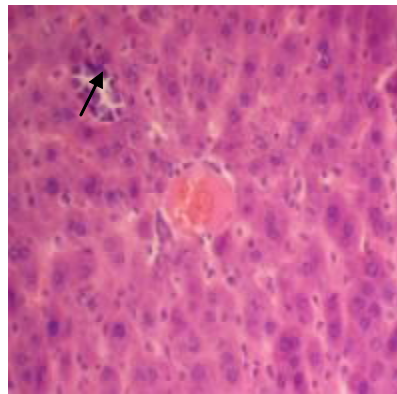


Рис. 8. Анізонуклеоз, осередок мієлоїдного кровотворення (стрілка), у судині – відмішування плазми. Гематоксилін та еозин x 200.

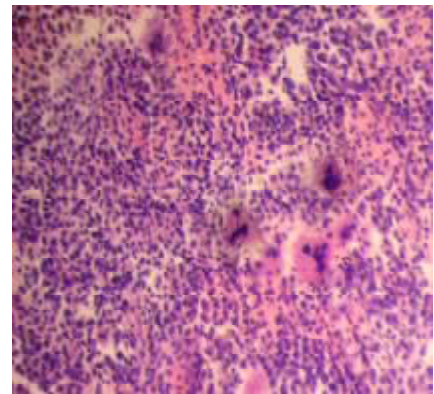


Рис. 9. Гігантські клітини з грубим сегментованим ядром. Гематоксилін та еозин x 250.

У гістологічних препаратах усіх груп інтактних тварин досліджені органи мають звичайний рисунок тканин з типовою будовою, спостерігалася однотипна морфологічна картина без помітних патологічних змін.

З метою верифікації етіологічної ролі даних штамів *S. trachomatis* у виникненні патології за-

гиблих мишей була проведена полімеразна ланцюгова реакція для детекції ДНК збудника. Для дослідження були вибірково відібрані зразки органів загиблих заражених та декапітованих інтактних тварин. Отримані результати ПЛР зразків заражених мишей представлені на рис. 10.



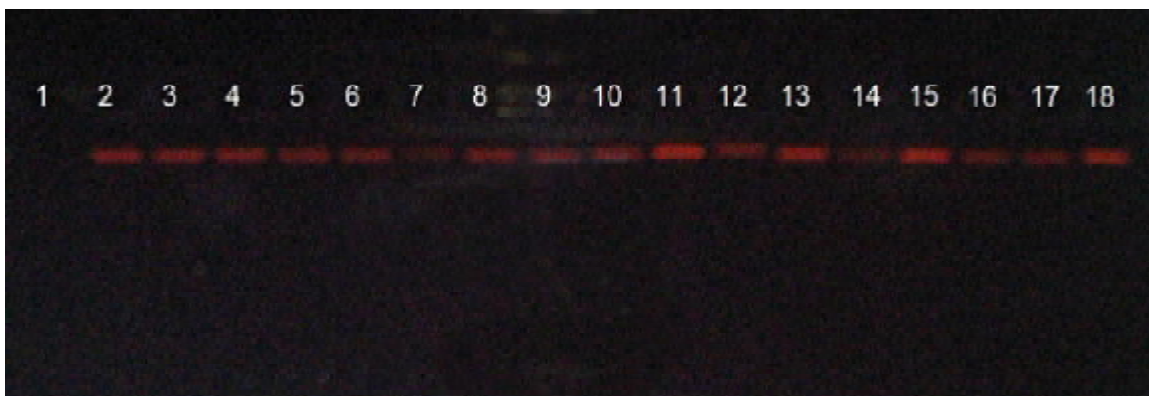


Рис. 10. Електрофореграма результатів полімеразної ланцюгової реакції:  
Примітка. позиція 1 – негативний контроль; позиція 18 – позитивний контроль;  
позиції 2-12 – частини органів мишей, заражених штамом Ag2-K;  
позиції 13-17 – частини органів мишей, заражених штамом Ag1-Z.

У результаті проведеного дослідження переконливо підтверджена етіологічна роль даних лабораторних штамів *S. trachomatis* у виникненні патології загиблих тварин. Детекція ДНК збудника мала місце у 5 зразках легень (2-6), одному з двох препаратів серця (7-8), трьох зразках печінки (9-11) та одному – селезінки (12) при аналізі органів, уражених у результаті патогенної дії штаму Ag2-K. З досліджених препаратів

мишей, інфікованих штамом Ag1-Z, позитивними виявилися 2 зразки легень (13,15), 1 зразок печінки (16), 1 зразок селезінки (17), негативним був зразок серцевих тканин (14). Усі зразки інтактних тварин були негативними.

Також був проведений вибіркового імуноферментний аналіз для визначення антигену *S. trachomatis* у частинах органів загиблих та інтактних тварин. Результати ІФА представлені у таблиці 1.

Таблиця 1. Визначення антигену *S. trachomatis* у частинах органів тварин

Назва дослідної групи	Вид зразка	Оптична щільність критична	Оптична щільність зразка	Результат
<b>Тварини, інфіковані штамом Ag1-Z</b>	10 % завись легені	0,35 о.о.*	1,030	Позитивний
	1 % завись легені		0,168	Негативний
	10 % завись серця		0,105	Негативний
	10 % завись печінки		0,400	Позитивний
	10 % завись селезінки		0,237	Негативний
<b>Тварини, інфіковані штамом Ag2-K</b>	10 % завись легені		1,949	Позитивний
	1 % завись легені		1,266	Позитивний
	10 % завись селезінки		0,639	Позитивний
	10 % завись серця		0,186	Негативний
	1 % завись печінки		0,494	Позитивний
<b>Інтактні тварини</b>	10 % завись легені №1	0,181	Негативний	
	10 % завись легені №2	0,100	Негативний	
	10 % завись легені №3	0,067	Негативний	
	10 % завись печінки №1	0,073	Негативний	
	10 % завись печінки №2	0,072	Негативний	
	10 % завись печінки №3	0,049	Негативний	

Примітка. \* о.о. – оптична одиниця.

За результатами, представленими у таблиці 1, видно, що зразки органів тварин, інфікованих штамом Ag2-K, виявилися позитивними, за винятком препарату селезінки. Показники оптичної щільності зразків були значно вищі, ніж значення критичної оптичної щільності. Антиген *S. trachomatis* був визначений у зразках легеневи-

тканин, як при використанні для аналізу 10 % гомогенату, так і 1 %. У органах тварин, які інфіковані штамом Ag1-Z, також був знайдений антиген хламідій, але, на відміну від попереднього штаму, виявлено, що у тканинах легень та печінки антиген знайдено тільки при використанні 10 % зависі. У результаті аналізу зразків

тканин селезінки та серця одержано негативний результат. Слід зауважити, що при відбиранні органів основна їх частина була призначена для гістологічних досліджень і не завжди було можливо без пошкодження структури вибрати ділянки, які виглядали макроскопічно ураженими (геморагії, ділянки некрозу тощо). Особливо це стосувалось тих органів, які є невеликими за своїми розмірами (селезінка, серце). Ні в одному зразку інтактних тварин антиген *S. trachomatis* не визначено, показники оптичної щільності були набагато нижчими, ніж у експериментальних тварин. При світловій та люмінесцентній мікроскопії у мазках-відбитках уражених органів виявлялись морфологічні структури хламідій. Накопичення біомаси збудника різнилося за кількістю, від одиничних ретикулярних тіл до елементарних тілець не в усіх препаратах до наявності хламідійних структур на усе поле зору. Більша кількість морфологічних форм збудника була притаманна препаратам уражених органів тварин, інфікованим штамом Ar2-K.

**Висновки.** У процесі дослідження виявлено, що дані штами *S. trachomatis* викликають певні патоморфологічні, патофізіологічні та клінічні зміни у тварин.

При інтраназальному і внутрішньоочеревинному способі інокуляції штаму Ar1-Z спостерігалося поступове наростання симптомів та повільний перебіг захворювання. Кількість загиблих тварин склала 16,6 %, строки загибелі були запізними, інвазійні властивості у тканинах легень та печінки мали слабовиражений характер, не відзна-

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Шаткин А. А. Урогенитальные хламидиозы / А. А. Шаткин, И. И. Мавров. – Киев : Здоров'я, 1983. – 200 с.
2. Бондаренко Г. М. Современные данные о распространённости болезни Рейтера / Г. М. Бондаренко // Дерматология та венерология. – 2002. – № 3 (17). – С. 42-45.
3. Мавров И. И. Основы диагностики и лечения в дерматологии и венерологии : руководство для врачей, интернов и студентов / Мавров И. И., Болотная Л. А., Сербина И. М. – Х. : Факт, 2007. – 792 с.
4. Мавров Г. И. Хламидийні інфекції: біологія збудників, патогенез, клініка, діагностика, лікування та

профілактика / Г. И. Мавров. – К., 2005. – 524 с. – Рос. мовою.- 5. Yijun F. Chlamydia trachomatis (Mouse Pneumoniae strain) induces cardiovascular pathology following respiratory tract infection / F. Yijun, W. Shune, Y. Xi // Infection & Immunity. – 1999. – № 11. – P. 6145-6151.
- 6. Barron A. L. Contributions of animal models to the study of human chlamydial infections. In: Chlamydial infections / A. L. Barron. – Amsterdam: Elsevier Biomedical Press, 1982. – P. 357 – 366.
- 7. Меркулов Г. А. Курс патогистологической техники / Г. А. Меркулов. – Л. : Медгиз, 1961. – 340 с.

чено дисемінації збудника у інші органи тварин за результатами гістологічних, імунологічних та мікроскопічних досліджень. За вищевикладеними ознаками штаму Ar1-Z визнано слабовірулентним. Штам Ar2-K за патогенними властивостями відрізнявся від попереднього. Інтраназальне зараження мишей спричиняло тяжкий патологічний процес у легенях з розвитком інтерстиціальних пневмоній та бронхітів, які приводили у результаті до швидкої загибелі тварин. Гістопатологічні зміни торкалися як провідного, так і респіраторного відділів легень з численними перибронхіальними інфільтратами, розплавленням міжальвеолярних перегородок та змінами легеневої тканини за типом червоного опеченіння. За допомогою гістологічних та молекулярно-біологічних досліджень було визначено ураження тканин серця у окремих тварин. При внутрішньоочеревинному зараженні дисемінація збудника приводила до патологічних уражень тканин печінки та селезінки з наступною загибеллю мишей. Летальність тварин досягла 75,0 %. Підсумовуючи вищесказане, можна зробити висновок, що штам Ar2-K володіє патогенними властивостями з високим ступенем вірулентності.

Результати, отримані у ході експериментального дослідження, свідчать, що дані лабораторні штами *S. trachomatis* проявили потенційну здатність до ініціювання інфекційного процесу у білих безпородних мишей, які виявилися прийнятливою моделлю для вивчення патогенності при різних способах зараження.

## STUDY OF PATHOGENIC PROPERTIES OF LABORATORY CHLAMYDIA STRAINS IN THE EXPERIMENT IN VIVO

ÓV. V. Honcharenko<sup>1</sup>, T. O. Volkov<sup>2</sup>, N. L. Solonyna<sup>2</sup>, S. V. Pylyuhin<sup>2</sup>,  
I. H. Hayduchok<sup>2</sup>

<sup>1</sup>SE "Institute of Dermatology and Venereology of AMS of Ukraine", Kharkiv

<sup>2</sup>SE "Institute of Microbiology and Immunology by I. I. Mechnykov of AMS of Ukraine", Kharkiv

SUMMARY. The pathogenicity study results of *Chlamydia trachomatis* strains on the small laboratory animals are shown. The pathogenical features of each strain are determined by the experiment in vivo. These strains *C. trachomatis* have the

capability for the initiation of inflammation processes and cause the definite pathomorphological, pathophysiological and clinical changes in the animals. The pathologic changes of the tissues were revealed by the histological examinations in the organs of dead mice. Etiological role of these strains for the diseases and following death of the animals confirms by the laboratory testing (PCR, EIA, light microscopy). The pathogenical features of the strains Ar1-Z are weak-virulent and of the strains Ar2-K – high-virulent.

KEY WORDS: Chlamydia trachomatis strains, pathogenicity, small laboratory animals, infectious process.

УДК 616-092.4:616.72-002:547.814.5

## ДОСЛІДЖЕННЯ ХОНДРОПРОТЕКТОРНОЇ АКТИВНОСТІ ПРЕПАРАТУ “КВЕРТИН” НА ТЛІ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АРТРОЗУ

О. А. Зупанець<sup>1</sup>, В. Ф. Усенко, А. С. Шаламай

<sup>1</sup>Національний фармацевтичний університет, м. Харків

ЗАТ НВЦ “Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод”, м. Київ

**РЕЗЮМЕ.** Наведено результати дослідження хондропротекторного впливу препарату “Квертин” на перебіг системного стероїдного артрозу у щурів. Аналізуючи дані досліджень клініко-біохімічних показників, можна зробити висновок про сприятливий вплив досліджуваного об’єкта на біохімічні процеси обміну хрящової і кісткової тканини, що проявлялося в нормалізації біохімічних значень показників запального і дистрофічного процесів, а також позитивним впливом на клінічний перебіг захворювання. За результатами дослідження препарат “Квертин” може бути рекомендований для подальшого доклінічного і клінічного вивчення у якості протизапального і хондропротекторного засобу.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** Квертин, Кверцетин, Диклофенак, Терафлекс, системний стероїдний артроз, клініко-біохімічні дослідження.

**Вступ.** Остеоартроз (ОА), що складає 12 % в структурі загальної захворюваності населення, на сьогодні є генетичним чи мультифакторним захворюванням з полігенною моделлю наслідування, факторами ризику якого можуть бути метаболічні, ендокринні, механічні ушкодження, порушення функціонування хондроцитів тощо. Оптимізація лікування деструктивно-запальних захворювань суглобів, зокрема ОА, є актуальною проблемою сучасної експериментальної та клінічної фармакології [4, 5, 6].

Відповідно до рекомендацій Європейської антиревматичної ліги, патогенетично обґрунтованим є застосування в терапії ОА повільнодіючих симптом-модифікуючих засобів [14]. Загальновідомими представниками даної групи препаратів є засоби на основі гіалуронової кислоти, хондроїтинсульфату, глюкозаміну та ін. Володіючи безсумнівною хондропротекторною активністю, дані препарати потребують підсилення їх протизапального потенціалу, оскільки запалення є вагомим фактором розвитку та прогресування захворювань суглобів дегенеративно-дистрофічного характеру.

Пошук альтернативних засобів хондромодулювальної дії, що можуть опосередковано реалізувати їх фармакологічну активність шляхом переважного впливу на протизапальний компонент та хондропротекторну складову, складають значний інтерес для сучасних фармакологів. Так, перспективним об’єктом у даному напрямку можна вважати природний біофлавоноїд кверцетин.

Його вагомий фармакодинамічний потенціал, а саме, антиоксидантна, антиішемічна, антиагрегаційна, гастропротекторна, імуномодулююча та ін. види дії, обумовлюють можливість його альтернативного застосування і в інших сферах медичної практики, зокрема в ревматології [9, 11, 12, 13].

**Мета дослідження** – вивчення впливу препарату “Квертин” на перебіг системного стероїдного артрозу у щурів.

**Матеріал і методи дослідження.** Дослідження хондропротекторних властивостей препарату “Квертин” проводили на моделі системного стероїдного артрозу. Дану модельну патологію відтворювали шляхом внутрішньом’язового трикратного введення дексаметазону у дозі 7 мг/кг з інтервалом в один тиждень [2] з модифікацією, що полягала у підвищенні дози глюкокортикостероїду. Дослідження проводили на 70 білих безпородних щурах обох статей віком 3-4 місяці та вагою 180-200 г. Починаючи з 4 тижня дослідження і протягом подальших 4 тижнів проводили внутрішньошлункове введення досліджуваних об’єктів 1 раз на добу. Тварини були поділені на 6 експериментальних груп: 1 група – інтактний контроль (n=10); 2 група – контрольна патологія (n=20); 3 група – тварини, що отримували квертин в дозі 10 мг/кг (n=10); 4 група – тварини, що отримували кверцетин в дозі 12,8 мг/кг (n=10); 5 група – тварини, яким вводили диклофенак в дозі 8 мг/кг (n=10); 6 група – тварини, яким вводили терафлекс в дозі 50 мг/кг (n=10).

Через 8 тижнів тварин виводили з експерименту та проводили забір біоматеріалу для біохімічних досліджень.

Експерименти були виконані відповідно до правил Європейської конвенції захисту хребетних тварин, що використовуються у експериментальних і інших наукових цілях [10].

Евтаназію щурів здійснювали шляхом передозування ефіру.

Матеріалом для біохімічних досліджень слугувала кров. У сироватці крові за Л. І. Слуцьким [8] визначали хондроїтинсульфати, а також досліджували глікопротеїни за реакцією з орциновим реактивом [3], сіалові кислоти – за методом Гесса [3]; також визначали суму глікозаміногліканів (ГАГ) [1].

Одержані результати оброблялись методами варіаційної статистики з використанням критеріїв Фішера-Стьюдента за допомогою комп'ютерних програм [7].

**Результати й обговорення.** Результати проведених досліджень свідчать про те, що у всіх тварин після триразового введення дексаметазону виникали клінічні ознаки ураження опорно-рухової системи. Перш за все, це виражалося в тому, що тварини були млявими і малорухливими. Спостерігалась набряклість колінних суглобів, зниження в них амплітуди руху, важкорухомість, зменшення толерантності до фізичного навантаження. Крім цього, визначалось зниження апетиту і порушення стану шерстяних покривів. Надалі спостережувана клінічна картина розвитку артрозу була підтверджена результатами біохімічних досліджень станом на 28 та 56 доби експерименту.

Клінічні спостереження за щурами, які одержували квертин та терафлекс, показали, що, починаючи з другого тижня введення, виникли значущі зміни у функціональному стані тварин. При цьому у щурів посилювалася рухова активність, підвищувалася толерантність до фізичних навантажень, візуально нормалізувався стан суглобів, підвищувався апетит. При введенні референс-об'єктів кверцетину та диклофенаку натрію функціональний стан тварин відрізнявся від групи контрольної патології у дещо меншій мірі.

Під впливом застосування досліджуваних об'єктів спостерігалася різного ступеня виразності позитивна тенденція зниження вмісту маркерних показників запалення та деструкції у суглобах згідно з результатами біохімічного дослідження показників сироватки крові щурів (табл. 1).

Привертає увагу те, що після введення дексаметазону у щурів контрольної групи відбувалося достовірне підвищення вмісту всіх досліджуваних біохімічних показників, порівняно з групою інтактного контролю станом на 28 день експерименту,

що підтверджує розвиток патологічного процесу сполучної тканини у всіх досліджуваних тварин. Надалі ця тенденція зберігалася, і через 56 днів після початку дослідження рівень сіалових кислот дещо знизився, проте залишався вірогідно високим стосовно інтактних тварин. Рівень глікопротеїнів, хондроїтинсульфатів та сумарний вміст ГАГ підвищився відносно попереднього терміну у групі контрольної патології і залишався достовірно високим відносно інтактних щурів.

Під впливом квертину спостерігалось зниження вмісту всіх маркерів обміну сполучної тканини в сироватці крові тварин, що підтверджено наявністю достовірних відмінностей стосовно тварин з контрольною патологією та відсутністю відмінностей стосовно інтактних тварин. Так, рівень сіалових кислот знижувався на 19,63 %; глікопротеїнів – на 24,40 %; хондроїтинсульфатів – на 21,75 % та сумарний вміст ГАГ – на 24,17 % відносно нелікованих тварин з контрольною патологією. Дана картина пояснюється тим, що досліджуваний об'єкт має лікарську форму для перорального застосування і, як наслідок, системний характер впливу, при якому він може активно впливати на процеси обміну сполучної тканини у всьому організмі тварин.

У разі застосування для лікування тварин з системним стероїдним артрозом референтного об'єкту кверцетину динаміка показників обміну сполучної тканини в сироватці крові тварин за більшістю показників, окрім вмісту глікопротеїнів, була на рівні інтактних щурів. Відносно тварин з контрольною патологією зафіксовано вірогідні відмінності лише за сумарним вмістом ГАГ. Порівнюючи з показниками тварин, лікованих квертином, слід зазначити, що показники біохімічних маркерів у тварин даної групи були дещо вищими, проте дані відмінності не є статистично вірогідними.

Найбільш суттєвий вплив диклофенак чинив на показник, що відображає інтенсивність запального процесу, зокрема, на вміст сіалових кислот. Так, за даним показником тварини, ліковані диклофенаком, знаходилися на рівні інтактного контролю та достовірно відрізнялися від нелікованих контрольних тварин. Не зафіксовано вірогідного впливу даного досліджуваного об'єкта на рівень біохімічних показників, що віддзеркалюють деструктивний компонент у розвитку артрозу.

Аналіз біохімічних показників щурів на фоні лікування референс-препаратом за дією – “Терафлексом”, дозволяє констатувати наступне: більш позитивний вплив даний засіб має на показники, що відображають деструктивний компонент розвитку патології, зокрема, на рівень хондроїтинсульфатів та сумарний вміст ГАГ, які знижувалися на 22,2 та 22,8 % відповідно відносно контрольної патології.

Таблиця 1. Динаміка біохімічних показників в сироватці крові тварин з системним стероїдним артрозом на фоні застосування препарату “Квертин” та референс - об’єктів (n=70)

Термін експерименту, доба	Група тварин	Сіалові кислоти, ммоль/л	Глікопротеїни, г/л	Хондроїтин-сульфати, г/л	Сумарний вміст ГАГ, г/л
Вихідні дані	Інтактний контроль	3,47±0,16	2,69±0,14	0,321±0,017	0,331±0,017
28	Контрольна патологія	5,15±0,31 p<0,001	3,84±0,24 p<0,001	0,405±0,019 p<0,01	0,431±0,037 p<0,05
56	Контрольна патологія	4,84±0,18 p<0,001	4,14±0,32 p<0,001	0,423±0,024 p<0,01	0,451±0,019 p<0,001
	Квертин	3,89±0,12 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05 p <sub>3</sub> >0,05 p <sub>4</sub> >0,05	3,13±0,18 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05 p <sub>3</sub> >0,05 p <sub>4</sub> >0,05	0,331±0,033 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05 p <sub>3</sub> >0,05 p <sub>4</sub> >0,05	0,342±0,030 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> >0,05 p <sub>3</sub> <0,05 p <sub>4</sub> >0,05
	Кверцетин	4,26±0,35 p>0,05 p <sub>1</sub> >0,05	3,57±0,34 p<0,05 p <sub>1</sub> >0,05	0,349±0,028 p>0,05 p <sub>1</sub> >0,05	0,354±0,023 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,01
	Диклофенак	3,77±0,34 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,05	3,83±0,36 p<0,01 p <sub>1</sub> >0,05	0,409±0,032 p<0,05 p <sub>1</sub> >0,05	0,443±0,022 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,05
	Терафлекс	4,14±0,17 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05	3,18±0,15 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05	0,329±0,018 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,01	0,348±0,015 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,001

Примітки:

p – достовірність відмінностей по відношенню до показників тварин групи інтактного контролю;  
p<sub>1</sub> – достовірність відмінностей по відношенню до показників тварин групи контрольної патології;  
p<sub>2</sub> – достовірність відмінностей по відношенню до показників тварин, що одержували кверцетин;  
p<sub>3</sub> – достовірність відмінностей по відношенню до показників тварин, що одержували диклофенак;  
p<sub>4</sub> – достовірність відмінностей по відношенню до показників тварин, що одержували терафлекс.

Аналіз отриманих даних дозволяє зробити висновок про те, що за результатами клінічних спостережень і біохімічних досліджень квертин проявляє позитивну дію на перебіг експериментального артрозу у щурів, і, таким чином, володіє хондропротекторними властивостями, при цьому не поступаючись за рівнем активності терафлексу і перевершуючи референс-об’єкти – диклофенак та кверцетин.

**Висновки.** 1. В умовах експериментальної терапії системного стероїдного артрозу вста-

новлена виражена протизапальна і хондропротекторна активність препарату “Квертин”.

2. Досліджуваний препарат може бути рекомендований для подальших доклінічних та клінічних досліджень у якості протизапального і хондропротекторного засобу.

**Перспективи подальших досліджень.**

Отримані дані є перспективою для планування подальшого клінічного вивчення таблеток для розжовування “Квертин” у якості протизапального та хондропротекторного засобу.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. А.с. 960626 СССР, МКИ<sup>3</sup> G 09 № 23/28. Способ определения гликозаминогликансульфатов в сыворотке крови / М. Р. Штерн, О. П. Тимошенко, Ф. С. Леонтьева, Г. Ф. Ключева. – Опубл. 23.09.82. – Бюл. № 35. – 6 с.

2. Методические рекомендации по экспериментальному исследованию и клиническому изучению противартрозных (хондромодулирующих) лекар-

ственных средств / [И. А. Зупанец, Н. А. Корж, Н. В. Дедух и др.]. – К., 1999. – 56 с.

3. Камышников В. С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика : справочник : в 2 т. Т. 1. – [2-е изд.]. – Мн. : Интерпрессервис, 2003. – 495 с.; Т. 2. – [2-е изд.]. – Мн. : Интерпрессервис, 2003. – 463 с.

4. Лікування остеоартрозу: пірамідний підхід / М. І. Корпан, І. С. Чекман, О. А. Бур'янов [та ін.] // Літопис травматології та ортопедії. – 2008. – № 1–2. – С. 47–52.
5. Коваленко В. Н. Остеоартроз. Практична настанова / В. Н. Коваленко, О. П. Борткевич. – [3-тє вид., допов., зі змінами]. – К. : МОРІОН, 2010. – 608 с.
6. Остеоартроз: консервативная терапия : монография / под ред. Н. А. Коржа, Н. В. Дедух, И. А. Зупанца. – Х. : Золотые страницы, 2007. – 424 с.
7. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica / О. Ю. Реброва. – [3-е изд.]. – М. : Медиа Сфера, 2006. – 312 с.
8. Слуцкий Л. И. Биохимия нормальной и патологически измененной соединительной ткани / Л. И. Слуцкий – Л. : Медицина, 1969. – 427 с.
9. Effects of Naturally Occurring Prenylated Flavonoids on Enzymes Metabolizing Arachidonic Acid: Cyclooxygenases and Lipoxygenases / Y. S. Chi, H. G. Jong, K. H. Son [et al.] // Biochemistry and Pharmacology. – 2001. – № 62. – P. 1185–1191.
10. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986. – Strasbourg, 1986. – 52 p.
11. Effects of chronic quercetin treatment on antioxidant defence system and oxidative status of deoxycorticosterone acetate-salt-hypertensive rats / M. Galisteo, M. F. Garcia-Saura, R. Jimenez [et al.] // Molecular And Cellular Biochemistry. – 2004. – Vol. 259 (1-2). – P. 91–99.
12. Martin J. A. The role of chondrocyte senescence in the pathogenesis of osteoarthritis and in limiting cartilage repair / J. A. Martin, J. A. Buckwalter // J. Bone Joint Surg. Am. – 2003. – № 85-A, Suppl 2. – P. 106–110.
13. Chow Pharmacokinetics and Modeling of Quercetin and Metabolites / Xiao Chen, Ophelia Q. P. Yin, Zhong Zuo, S. S. Moses // Pharmaceutical Research. – 2005. – 22 (6). – P. 892–901.
14. EULAR evidence based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis / W. Zhang, M. Doherty, G. Peat [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2009. – Vol. 68, № 13. – P. 141.

## RESEARCH OF CHONDROPROTECTIVE ACTIVITY OF MEDICINE “QUERTINE” ON THE BACKGROUND OF EXPERIMENTAL ARTHROSIS DEVELOPMENT

Ó. I. A. Zupanets<sup>1</sup>, V. F. Usenko, A. S. Shalamay

<sup>1</sup>National University of Pharmacy, Kharkiv

Joint Stock Research and Production Center “Borshchahovskiy Chemical-Pharmaceutical Factory”, Kyiv

**SUMMARY.** There are presented the results of chondroprotective activity study of the medicine “Quertine” on the flow of systemic steroidal arthrosis. Summarizing the information about the clinical-biochemical indices researches, it is possible to make a conclusion that the investigated object favourably affects the biochemical processes of cartilage and bone tissue exchange, that manifested in normalization of biochemical indices of inflammatory and dystrophic processes and also positive on the clinical flow of disease. According to the results of research the medicine “Quertine” can be recommended for the subsequent preclinical and clinical study as anti-inflammatory and chondroprotective object.  
**KEY WORDS:** Quertine, quercetine, diclofenac, Teraflex, systemic steroidal arthrosis, clinical-biochemical research.

УДК 616.22-002.72

## НЕСПЕЦИФІЧНІ КОНТАКТНІ ГРАНУЛЬОМИ ГОРТАНІ

Ó. А. П. Ковалик, П. В. Ковалик, В. Ф. Антонів

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Російський університет дружби народів

**РЕЗЮМЕ.** Обстежено 33 хворих на неспецифічну контактну гранульому гортані. Залежно від ступеня зрілості гранульоми запропоновані і впроваджені в практику принципово нові способи лікування хворих з цією патологією, принцип яких зводиться до хірургічного видалення утворення з наступною пластикою післяопераційної ранової поверхні епітеліальним клаптом на ніжці, сформованим із епітеліальної оболонки гранульоми. У віддаленому періоді обстежено 28 із 33 досліджуваних пацієнтів (із 5 контакт втрачено). Одужання відмічено у 25 (89,3 %), у 3 (10,7 %) – розвинувся рецидив захворювання.  
**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** неспецифічна контактна гранульома гортані, радіохірургічний ніж.

**Вступ.** Вперше термін “контактна виразка гортані” запропонував С. Jackson [6], він описав симптоми контактної гранульоми, спостерігаючи за 127 хворими з даною патологією. Кон-

тактною гранульомою її називають тому, що при напруженості голосових складок при голосовому перевантаженні, кашлі, чханні доторкувані верхні черпакуватих хрящів травмуються і виразку-

ються. При цьому на одному з них відбувається потовщення слизової оболонки, явища запалення, що супроводжуються підвищеною васкуляризацією, утворенням грануляційної тканини (гранульоми) у вигляді округлого валика (молоток). На протилежному боці виникає виразкування слизової оболонки (ковадло). Це пояснює факт виникнення неспецифічної контактної гранульоми гортані виключно на задній третині голосових складок (голосові відростки черпакуватих хрящів).

Ще й дотепер ведуться пошуки нових способів лікування неспецифічних контактних гранульом гортані, модифікуються уже існуючі. Сьогодні більшість авторів схиляються до думки, що при невеликих контактних гранульомах показане консервативне лікування, в при великих – хірургічне. Проте ефективність існуючих методів лікування і дотепер залишається досить низькою, рецидиви захворювання спостерігаються, за даними різних авторів, у 37 – 50 % випадків [2, 4]. Особливо, на думку багатьох авторів [3, 4], неефективним в лікуванні контактних гранульом є хірургічне втручання при великих гранульомах (на широкій основі), оскільки в післяопераційному періоді залишається велика рана поверхня.

**Мета дослідження** – розробити більш ефективну методику лікування хворих на неспецифічну контактну гранульому залежно від ступеня її зрілості, використовуючи для хірургічного втручання радіохвильовий ніж “Elman Surgitron”.

**Матеріал і методи дослідження.** Під нашим спостереженням перебували 33 хворих віком від 35 до 64 років з неспецифічними контактними гранульомами гортані. Серед них осіб чоловічої статі було 29, жіночої – 4. Із загальної кількості хворих у 15 діагностована незріла контактна неспецифічна гранульома, а у 18 – зріла. Основною скаргою хворих була дисфагія (більш при ковтанні, відчуття стороннього тіла в горлі), бажання відкашлятися, дертя в горлі, хриплість і втома голосу. Проте хриплість не була патогномонічним симптомом, оскільки гранульоми локалізувались в задній третині голосових складок, що відносно мало впливало на повне їх змикання.

Для якомога меншої травматизації тканин гортані при видаленні незрілої неспецифічної гранульоми ми застосували радіохвильовий ніж “Elman Surgitron”. Згідно з даними літератури, радіоніж розрізає тканину без тиску на неї і забезпечує гемостаз [8], видаляє тканину пошарово з можливістю формування поверхні рани необхідної конфігурації [9]. Розріз електрорадіоножем забезпечує мінімальне пошкодження тканин поза межами ранової поверхні [7]. Це сприяє зменшенню терміну загоєння післяопераційної рани, мінімальному утворенню рубцевої тканини [5]. Робіт, присвячених видаленню неспеци-

фічних гранульом гортані з використанням радіоножа, в доступній літературі ми не знайшли. Видаляючи незрілу неспецифічну контактну гранульому гортані радіоножем, ми відмовились від використання щипців, ножиць, затискачів. Хірургічне втручання виконували під мікроскопом під невеликим (x5) збільшенням при прямій ларингоскопії. Ми не старались видалити гранульому повністю, цим самим хотіли звести до мінімуму механічне травмування здорових тканин.

При видаленні зрілих великих неспецифічних гранульом гортані ми розробили методику, яка передбачала пластику утвореної післяопераційної ранової поверхні епітеліальним клаптом на ніжці, сформованим із епітеліальної оболонки гранульоми [1]. Для цього щипцями припіднімали гранульому вгору (до верхівки черпакуватого хряща) і зміщували латерально, звільняючи межу її прикріплення до краю голосової складки і голосового відростка черпакуватого хряща. Визначивши цю межу, по ній проводили розріз слизової оболонки. Обережно відшаровували основу гранульоми від підлеглих тканин і починали формувати епітеліальний клапоть на ніжці. Останній викроювали із епітеліальної оболонки гранульоми. Ніжною або основою клаптя є латеральна межа основи гранульоми. Формування епітеліального клаптя вважаємо найтяжчим і найскладнішим етапом операції. Тяжкість зумовлена складністю відокремлення гранульоми від її епітеліальної оболонки. Між оболонкою і тканиною гранульоми немає ніякої межі, вони щільно з'єднані між собою. Щоб не пошкодити епітеліальну оболонку, залишали на ній тонкий шар грануляційної тканини. Сформувавши епітеліальний клапоть, вкладали його на ранову поверхню. Після проведеного хірургічного втручання хворий повинен дотримуватись строгого голосового режиму (мовчання) мінімум 5 днів. Крім того, хворому призначали протизапальну і дегідратаційну терапію. Від ведення післяопераційного періоду багато в чому залежить успіх лікування таких хворих. Зокрема, окрім дотримання голосового режиму, пацієнту категорично протипоказане куріння.

Хірургічне видалення як незрілої, так і зрілої контактної гранульоми проводили лише з одного боку – де вона була більше виражена (молоток).

Після хірургічного втручання всім пацієнтам проводили консервативне лікування: курс інгаляцій (лужні і масляні), фонофорез кортикостероїдів на бокові поверхні щитоподібного хряща (ближче до його заднього краю), десенсибілізуючу терапію. Обов'язково при лікуванні хворих на контактну гранульому слід виключити подразнюючі фактори (промислові гази, дим, пил). Пацієнту необхідно повністю відмовитись

від куріння, вживання спиртних напоїв, суворо дотримуватись голосового режиму.

**Результати й обговорення.** При видаленні незрілої гранульоми ми висікали (клиноподібно або човникподібно) лише її внутрішню частину, яка виступала над голосовою складкою. Операція досить рідко супроводжувалась кровотечею, а при невеликій її появі легко зупинялась ватним тампоном, просоченим 0,1 % розчином адреналіну гідрохлориду. Ми помітили, що після видалення гранульоми епітелізація післяопераційної рани відбувалась з периферії (від краю голосової складки) до середини. Через 2 – 3 тижні гранульома мала сідлоподібну форму, зовнішній припіднятий її край зменшувався. За рахунок епітелізації поверхні рани з периферії до центру вона зменшувалась, поки не вкривалась епітелієм повністю і наступало одужання.

Безпосередньо після проведеного хірургічного лікування 15 пацієнтів з незрілою контактною гранульомою одужання наступило у 14 (93,3 %), рецидив захворювання – у 1 (6,7 %).

Після видалення зрілої контактної гранульоми на 3 – 4 добу під час ларингоскопії виявляли виражений набряк епітеліального клаптя на ніжці, який нагадував видалену гранульому. Набряк клаптя може тривати досить довго – 10-15 і більше днів. В хірурга може виникнути бажання повторити хірургічне втручання, щоб довидалити “залишену частину гранульоми”. Але з цим не варто поспішати. Після зменшення набряку клаптя він зберігає життєздатність (рожевий, поверхня його гладенька, краї без некротичного обідка), хворого можна виписувати із стаціонару з рекомендацією раз на тиждень з'являтися до отоларинголога на огляд і корекцію медикаментозного лікування. Регрес залишків гранульоми під клаптем, дегідратація самого епітеліального клаптя може тривати від 1 до 3 міс. Одночасно із загоюванням ранової поверхні після хірургічного видалення гранульоми (молотка) відбувалась епітелізація і на протилежному (ковадло) боці, оскільки виключалась механічна травматизація даної поверхні. У разі, коли хворий в післяопераційний період не дотримується голосового режиму, курить, набряк клаптя тримається значно довше або ж і зовсім не проходить.

Оперативне втручання, яке включало видалення гранульоми радіохвильовим дезінтегра-

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Ковалик А. П., Антонів В. Ф., Ковалик Н. П. Спосіб хірургічного видалення гранульоми гортані. Патент на корисну модель. Україна. №33993 МПК(2006) А61В17/00. Виданий 25.07.2008. Бюл. №14.

2. Погосов В. С. Микроскопия и микрохирургия гортани и глотки / В. С. Погосов, В. Ф. Антонив, И. М. Банарь. – Кишинев : Штиинца, 1989. – 227 с.

тором з наступною пластикою післяопераційної ранової поверхні епітеліальним клаптем на ніжці виявилось більш ефективним. У всіх 18 пацієнтів, яким застосоване дане хірургічне втручання, наступило одужання. Слід також зазначити, що у цих пацієнтів післяопераційний період і реабілітація основних функцій гортані перебігали набагато швидше, ніж у тих пацієнтів, яким пластика ранової поверхні не проводилась.

Оперовані хворі були оглянуті у віддалений період – через 6 місяців, 2 і 3 роки. Із 33 оперованих пацієнтів обстежено 28 (із 5 контакт втрачено). Одужання відмічено у 25 (89,3 %), а у 3 (10,7 %) (пацієнти із незрілою контактною гранульомою) – наступив рецидив захворювання.

Для оцінки ефективності лікування запропонованих нами методик хірургічного втручання в якості контролю були проаналізовані результати лікування 17 пацієнтів з контактними неспецифічними гранульомами взятих історій захворювання із архіву, яким проведено традиційне хірургічне видалення гранульоми. Хворих, історії захворювання яких взяті із архіву, нам вдалося викликати і додатково обстежити в клініці. Із 17 обстежених пацієнтів рецидив захворювання наступив через 6 – 10 міс. у 10.

**Висновки.** Запропонована нами методика хірургічного видалення неспецифічних незрілих контактних гранульом радіохвильовим ножом “Elman Surgitron”, а також зрілих неспецифічних контактних гранульом з використанням пластики післяопераційної рани епітеліальним клаптем на ніжці виявилась досить ефективною (у віддаленому періоді одужання настало у 25 (89,3 % пацієнтів) і може бути рекомендована для застосування в клінічній практиці.

**Перспективи подальших досліджень.** Отримані результати лікування хворих на неспецифічну контактну незрілу гранульому із використанням радіохірургічного ножа “Elman Surgitron”, а також застосування розробленої нами методики пластики післяопераційної ранової поверхні після видалення зрілої контактної гранульоми повинні бути покладені в основу подальшої розробки ефективних методів лікування хворих з цією патологією.

3. Клиника, диагностика и лечение контактных гранулем гортани : лекция / И. Г. Триантафилиди, Г. П. Наумов. – М. : ЦОЛИУВ, 1987. – 12 с.

4. Abitbol J. Atlas of Laser Voice Surgery / J. Abitbol. – San Diego : Singular Publishing Group, 1995.

5. Kalkwarf K. L. Lateral haet productionsecondary to electrosurgical incisions / K. L. Kalkwarf, R. F. Krejci // Lincoln Neb. Oral Surg. – 1983. – Vol. 41. – P. 653.



6. Jachson C. Contact ulcer of the larynx / C. Jachson // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. – 1928. – № 37. – P. 227 – 230.

7. Histological evaluation of electrosurgery with varying frequency and wave form / W. L. Maness, F. W. Roeber, R. F. Clark [et al.] // Journal of Prosthetic dentistry. – 1978. – Vol. 40. – P. 304.

8. Sherman J. A. Oral Radiosurgery (An illustrated clinical guide). – 2 edition / J. A. Sherman. – London : Martin Dunitz, 1997.

9. Waldman S. R. Management of superficial skin lesions in a cosmetic surgery practice / S. R. Waldman // Plastic and Reconstructive Surgery of the Head and Neck. Proceedings of the 5 international Symposium. – Chapter 120. – 1997. – P. 595 – 598.

## **NONSPECIFIC CONTACT GRANULOMAS OF THE LARYNX**

**Ó. A. P. Kovalyk, P. V. Kovalyk, V. F. Antoniv**

*Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky*

*Russian University of Nations' Friendship*

**SUMMARY.** There were examined 33 patients with the nonspecific contact granulomas of the larynx. Depending on the degree of maturity of the granuloma, there were offered and introduced into the practice principle new methods of the surgical removing of the tumour with the next plastic of postoperative wound surface by epithelial part on a leg, which was formed from epithelial cover of the granuloma. In a remoted period there were inspected 28 from 33 examined patients (among 5 - a contact was lost). Convalescence was marked in 25 (89,3 %), and in 3 (10,7 %) – relapse of the disease appeared.

**KEY WORDS:** nonspecific contact granulomas of the larynx, radiosurgical.

УДК 577.12,15:796.422

## **МЕТАБОЛІЧНИЙ АСПЕКТ ОСОБЛИВОСТЕЙ КОМПЕНСАТОРНО-ПРИСТОСУВАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ У ЛЕГКОАТЛЕТІВ-БІГУНІВ РІЗНОЇ КВАЛІФІКАЦІЇ ЗА УМОВ ГРАНИЧНИХ ФІЗИЧНИХ НАВАНТАЖЕНЬ**

**Ó. З. І. Коритко**

*Львівський державний університет фізичної культури*

**РЕЗЮМЕ.** У атлетів-бігунів різної кваліфікації вивчено зміни окремих біохімічних регуляторних параметрів метаболізму, які характеризують пігментний, вуглеводневий, ліпідний і білковий обмін. Показники досліджені в стані спокою, після велоергометричного навантаження “до відмови” і при відновленні. Встановлено, що у спортсменів вищої кваліфікації зміни біохімічних параметрів були менш виражені і більш оптимальні, особливо це стосувалось перебудови шляхів енергетичного обміну, де у спортсменів високої кваліфікації спостерігалась вища спряженість між анаеробними і аеробними процесами, що, очевидно, пов'язано з більш досконалими механізмами адаптації до фізичних навантажень, ніж у спортсменів низької кваліфікації.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** лактат, тригліцериди, сечовина, креатинін, креатинкіназа, пігментний обмін, фізичні навантаження.

**Вступ.** Все більшого значення в спортивній практиці набувають біохімічні дослідження. Без глибокого аналізу метаболічних реакцій організму спортсменів на тестові навантаження сьогодні неможливо уявити вдосконалення професійної підготовки, пошук більш ефективних шляхів оптимізації тренування та відпочинку, розробку методів реабілітації спортсменів, їх харчування, а також оцінку рівня натренованості та відбір.

Літературні дані дуже різні та суперечливі, а крім того, в основному стосуються впливу фізичних навантажень (ФН) на вміст вуглеводів, ліпідів, білків, пігментів та їх обмін в організмі [1– 6]. Дослідження з цих питань становлять

особливий інтерес, оскільки сьогодні немає однозначного набору біохімічних маркерів, які допоможуть об'єктивно реєструвати ступінь виснаження спортсменів. Тим не менше, без знання метаболічних механізмів перебудови в організмі людини, які діагностують втому спортсменів, неможливо побудувати тренувальний процес. Таким чином, актуальність даного дослідження зумовлена недостатньою вивченістю цих процесів, особливо адаптаційно-компенсаторних реакцій, в умовах граничних фізичних навантажень.

**Мета дослідження** – з'ясувати механізми компенсаторно-приспосувальних процесів в умовах граничних фізичних навантажень за зміною

окремих біохімічних регуляторних показників метаболізму у легкоатлетів-бігунів різної кваліфікації.

**Матеріал і методи дослідження.** Досліджено 39 спортсменів чоловічої статі 18-20 років, легкоатлетів-бігунів на довгі дистанції, які за рівнем спортивної кваліфікації поділені на дві групи: низької – II-III розряд (I група) і високої – I розряд – МС (II група) кваліфікації. Граничні ФН моделювали велоергометричним тестом зростаючої потужності (50-300-400 Вт) “до відмови” [7].

В стані спокою, після ФН і на 30 хвилині відновлення визначали окремі параметри метаболічних змін за допомогою програми “Успіх” апаратно-програмного комплексу неінвазивної діагностики формули крові і біохімічних регуляторних показників метаболізму і кровообігу Малихіна-Пулавського, внесеного до Державного реєстру медичної техніки та виробів медичного призначення України для застосування в медичній практиці (Свідоцтво про державну реєстрацію №5995/2007). З пігментного обміну проаналізована концентрація загального, прямого і непрямого білірубину. Вивчена концентрація загального білка крові та небілкових азотистих компонентів крові, які характеризують обмін білків: сечовина і креатинін. Досліджена активність деяких ферментів крові: амінотрансфераз – аспартатамінотрансферази (АСТ) (КФ 2.6.1.1) і аланінамінотрансферази (АЛТ) (КФ 2.6.1.2),  $\alpha$ -амілази (КФ 3.2.1.1) та ізоферментів

креатинкінази (КК) (КФ 2.7.3.2): КК м'язів і КК серця. Отримані дані зміни концентрації кінцевого продукту гліколізу – молочної кислоти і деяких показників ліпідного обміну: вмісту тригліцеридів і співвідношення різних фракцій ліпопротеїдів. Результати опрацьовані з використанням непараметричних критеріїв Вілкоксона і Мана-Уїтні з допомогою статистичної програми SPSS 11.5.

**Результати й обговорення.** Після граничного ФН змінилися майже всі показники, які визначалися ( $P \leq 0,05$ ). Практично однаковою до і після ФН залишилась активність амінотрансфераз АСТ і АЛТ, проте у спортсменів низької кваліфікації спостерігалось розбалансування їх співвідношення. У цих легкоатлетів коефіцієнт Рітіса (АСТ/АЛТ) зріс з  $(1,0 \pm 0,02)$  до  $(1,94 \pm 0,18)$  ( $P < 0,01$ ), що свідчить про несприятливу реакцію організму на ФН [4]. У спортсменів високої кваліфікації відношення АСТ/АЛТ після ФН не змінилось ( $P > 0,05$ ).

В обох групах досліджуваних значні зміни спостерігались в динаміці активності ферменту амілази (рис. 1). У легкоатлетів низької кваліфікації вона зростала в 2,5 раза (з  $(10,9 \pm 0,9)$  до  $(39,24 \pm 5,21)$  г/л\*год) ( $P < 0,01$ ), а у спортсменів високої кваліфікації – у 1,5 раза (з  $(19,36 \pm 1,95)$  до  $(28,34 \pm 1,72)$  г/л\*год) ( $P < 0,01$ ). Зміни активності амілази можуть бути наслідком стрес-реакції і пов'язаного з нею збільшення кортикостероїдів, оскільки відомо, що активність ферменту збільшується при введенні кортизону [5].

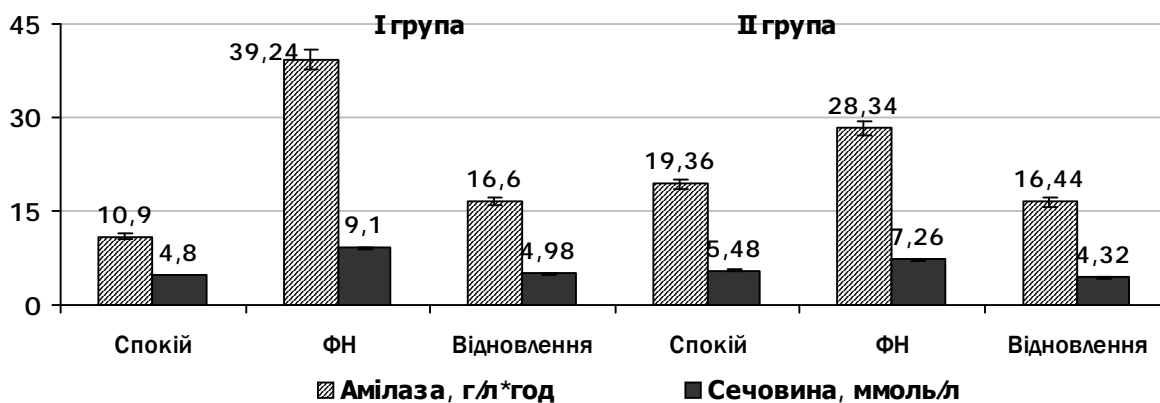


Рис. 1. Динаміка активності амілази та вмісту сечовини у спортсменів I і II груп при ФН “до відмови”.

Кінцевим продуктом обміну білків і нуклеїнових кислот є сечовина. В зв'язку з цим збільшення концентрації цього метаболіту слугує маркером у визначенні ступеня стрес-реакції та зриву адаптації [5]. У спортсменів першої групи концентрація сечовини зросла на 89,6 % (з  $(4,8 \pm 0,86)$  до  $(9,1 \pm 0,35)$  ммоль/л) ( $P < 0,01$ ), а у спортсменів другої групи спостерігалась лише тенденція до збільшення – на 32,5 % (з  $(5,48 \pm 0,63)$  до  $(7,26 \pm 0,67)$  ммоль/л) ( $P > 0,05$ ) (рис. 1). Збільшення концентрації сечовини може свідчити про

більш прискорений розпад білків у спортсменів низької кваліфікації.

Зміна концентрації креатиніну – кінцевого продукту обміну креатину, може інформувати про нагромадження у спортсменів багатого на енергію фосфагену, такого як креатинфосфат [3]. Концентрація креатиніну в стані спокою в обох групах була майже однаковою ( $(101,68 \pm 14,75)$  ммоль/л – у II групі досліджуваних і  $(104,05 \pm 10,15)$  ммоль/л – у I групі) ( $P > 0,05$ ) (рис. 2). Водночас концентрація креатиніну після ФН зменшилась лише у

спортсменів II групи (на 32,7 %) ( $P < 0,05$ ). У спортсменів I групи було відзначено тільки тенденцію до зниження концентрації креатиніну (на 15,9 %) ( $P > 0,05$ ) і відновлення до вихідного рівня, що свідчить про повну реституцію їх енергоресурсів для анаеробного скорочення м'язів. У спортсменів низької кваліфікації реституції концентрації креатиніну через 30 хв відновлення не відбулось.

Вивчення активності креатинкінази м'язів і серця показало, що більш значних змін зазна-

вав м'язовий ізофермент (рис. 2). Відомо, що КК каталізує реакцію зворотного переносу залишку фосфорної кислоти з АТФ на креатин з утворенням креатинфосфату. В умовах ФН рівень її активності підвищувався, що може свідчити про пошкодження м'язових волокон [4]. Активність КК м'язів зростала у низькокваліфікованих бігунів з ( $360,27 \pm 9,21$ ) до ( $500,82 \pm 6,28$ ) ммоль/хв/кг (на 41 %) ( $P < 0,01$ ), а у висококваліфікованих – з ( $424,89 \pm 7,43$ ) до ( $487,8 \pm 4,86$ ) ммоль/л (на 14,8 %) ( $P < 0,01$ ).

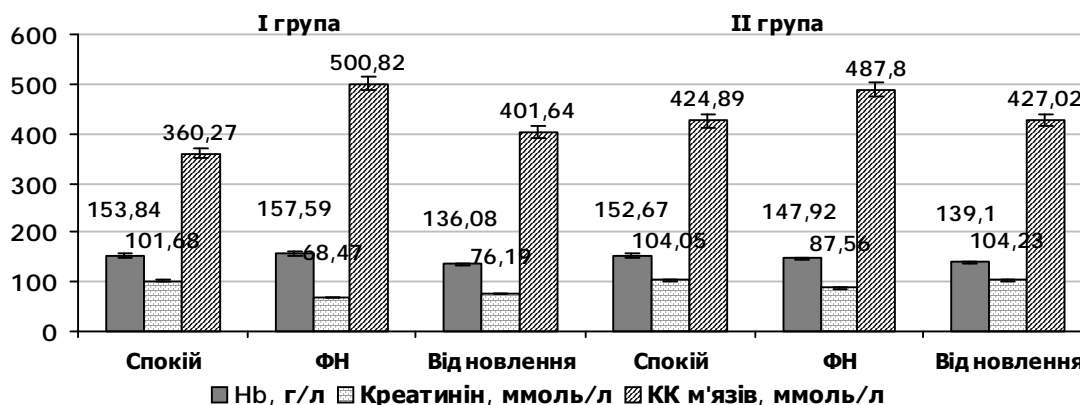


Рис. 2. Динаміка деяких показників метаболізму у спортсменів I і II груп при ФН "до відмови".

Аналіз показників пігментного обміну показав, що найбільших змін зазнавала концентрація вільного білірубину, яка у спортсменів низької кваліфікації підвищилась з ( $11,81 \pm 0,58$ ) до ( $16,95 \pm 1,11$ ) ммоль/л ( $P < 0,05$ ), а у спортсменів високої кваліфікації спостерігалась тенденція до підвищення рівня концентрації непрямого білірубину – з ( $7,78 \pm 0,76$ ) до ( $15,64 \pm 3,32$ ) ммоль/л ( $P > 0,05$ ). Вивчення загального білірубину та його фракцій, а особливо непрямого (вільного) білірубину дає можливість судити про гемолітичні процеси в умовах ФН, оскільки утворення жовчних пігментів починається з руйнування еритроцитів і розпаду гемоглобіну [4, 5]. В результаті посиленого гемолізу в ретикулоендотеліальній системі відбувається інтенсивне утворення вільного білірубину з гемоглобіну, який руйнується [5], про що свідчить тенденція до зниження вмісту гемоглобіну в крові у спортсменів обох груп після ФН (у низькокваліфікованих – з ( $153,84 \pm 11,45$ ) до ( $137,59 \pm 4,28$ ) г/л і у висококваліфікованих – з ( $152,67 \pm 7,03$ ) до ( $147,92 \pm 5,14$ ) г/л ( $P > 0,05$ ), яка продовжувалась і в період відпочинку.

Аналіз показників, які характеризують енергетичний обмін, вказує, що у спортсменів нижчої кваліфікації після ФН "до відмови" лактат – кінцевий продукт гліколізу та глікогенолізу, зростав в більшій мірі, ніж у спортсменів високої кваліфікації (рис. 3). У бігунів низької кваліфікації концентрація молочної кислоти збільшилась в 6

разів (з ( $0,94 \pm 0,1$ ) до ( $5,66 \pm 0,27$ ) ммоль/л) ( $P < 0,01$ ), а у спортсменів високої кваліфікації лише в 5 разів (з ( $1,0 \pm 0,09$ ) до ( $5,1 \pm 0,2$ ) ммоль/л) ( $P < 0,01$ ).

Разом з тим, концентрація тригліцеридів і  $\beta$ -ліпопротеїдів зростала у спортсменів I групи також в більшій мірі, ніж у спортсменів II групи (рис. 3), оскільки у спортсменів низької кваліфікації ліпіди не включались в енергозабезпечення. У бігунів I групи концентрація тригліцеридів зростала в 2,4 раза (з ( $1,28 \pm 0,15$ ) до ( $3,04 \pm 0,02$ ) г/л) ( $P < 0,01$ ), а у висококваліфікованих бігунів – в 2 рази (з ( $1,34 \pm 0,17$ ) до ( $2,7 \pm 0,2$ ) г/л) ( $P < 0,01$ ). Концентрація  $\beta$ -ліпопротеїдів у бігунів низької кваліфікації зростала на 18 % (з ( $3,45 \pm 0,24$ ) до ( $4,07 \pm 0,03$ ) г/л) ( $P < 0,05$ ), а у бігунів високої кваліфікації – на 16 % (з ( $3,27 \pm 0,2$ ) до ( $3,8 \pm 0,18$ ) г/л) ( $P > 0,05$ ). Одночасне збільшення після ФН лактату, тригліцеридів, і  $\beta$ -ліпопротеїдів свідчить про гіршу спряженість різних механізмів енергозабезпечення у спортсменів нижчої кваліфікації.

Характер і динаміка змін окремих показників метаболічних процесів, які досліджувались у спортсменів, узгоджуються з літературними даними стосовно характеру та динаміки змін у атлетів-марафонців [8, 9]. Досліджені зміни величини коефіцієнта співвідношення амінотрансфераз АСТ/АЛТ, вмісту лактату, креатиніну, сечовини, активності окремих ферментів, а також показників ліпідного обміну характеризували не лише

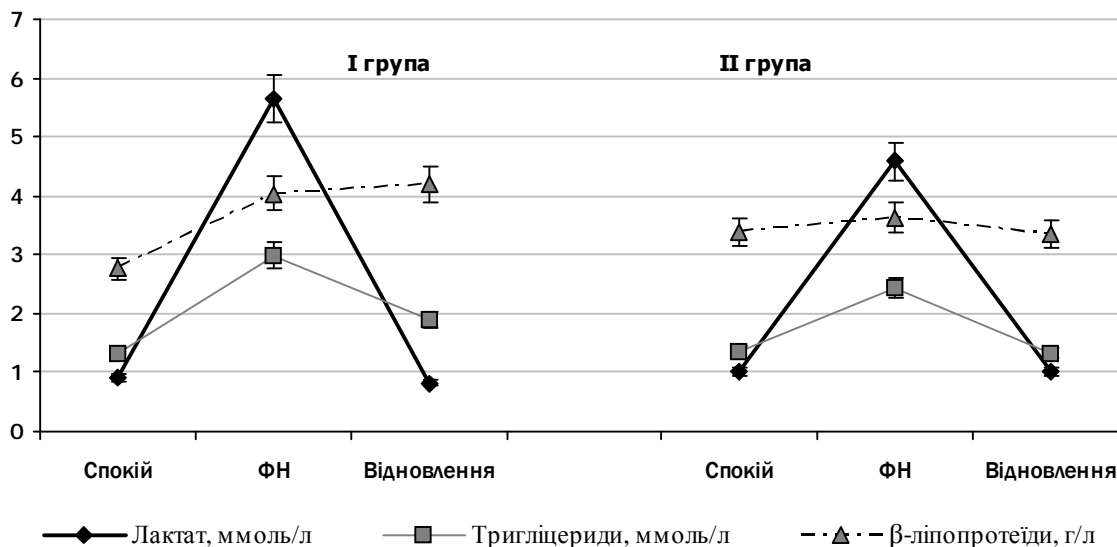


Рис. 3. Динаміка показників енергетичного обміну у спортсменів I і II груп при ФН “до відмови”.

механізми реакції організму спортсменів на ФН, але й відображали механізми адаптаційно-компенсаторних реакцій, оскільки по-різному змінювались у спортсменів різної кваліфікації. Слід зазначити, що у спортсменів вищої кваліфікації ці зміни були менш виражені і більш оптимальні, особливо це стосувалось перебудови шляхів енергетичного обміну, де у спортсменів високої кваліфікації спостерігалась вища спряженість між анаеробними і аеробними процесами з переважанням у них більш енергетично вигідних аеробних процесів з включенням жирів в енергообмін, що, очевидно, пов'язано з більш досконаліми механізмами адаптації до ФН, ніж у спортсменів низької кваліфікації.

**Висновки.** 1. Проведені дослідження свідчать, що величина коефіцієнта Рітца, вміст лактату, креатиніну, сечовини, активність окремих ферментів, а також показники ліпідного

обміну чітко відображають не лише механізми реакції організму спортсменів на фізичні навантаження, але й дають уявлення про механізми адаптаційно-компенсаторних реакцій в умовах граничних фізичних та емоційних навантажень, оскільки по-різному змінюються у спортсменів різної кваліфікації.

2. Отримані результати дають підставу вважати, що досліджені біохімічні параметри, які характеризують різні аспекти метаболізму, можуть бути маркерами в оцінці адаптаційно-компенсаторних реакцій спортсменів.

**Перспективи подальших досліджень.** Результати досліджень будуть використовуватись в якості контрольних значень для моніторингу впливів різноманітних адаптогенів з метою корекції функціонального стану та працездатності бігунів різної кваліфікації.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Дорофеева О. Є. Біохімічні показники крові спортсменів високого класу як критерії адаптації до значних фізичних навантажень / О. Є. Дорофеева // Фізіол. журн. – 2004. – Т. 30, № 3. – С. 65-69.  
 2. Гуніна Л. М. Роль профілактики та корекції функціональної анемії у підвищенні фізичної працездатності спортсменів / Л. М. Гуніна // Фізіол. журн. – 2007. – Т. 33, № 4. – С. 92-98.  
 3. Сибіль М. Г. Стан енергозабезпечуючих систем легкоатлетів-спринтерів в умовах штучної гіпоксії / М. Г. Сибіль, Я. С. Свищ // Актуальні проблеми фізичної культури і спорту. – 2009. – № 16. – С. 178-183.

4. Клінічна оцінка біохімічних показників при захворюваннях внутрішніх органів / В. Г. Передерій, Ю. В. Хмеленський, Л. Ф. Конопльова [та ін.]. – К.: Здоров'я, 1993. – 192 с.  
 5. Комаров Ф. И. Биохимические исследования в клинике / Ф. И. Комаров, Б. Ф. Коровкин, В. В. Меньшиков. – Москва, Элиста: АПП “Джангар”, 2001. – 216 с.  
 6. Biochemical Evaluation of Running Workouts Used in Training for the 400-m Sprint / P. J. Sarasilandis, C. G. Manetis, G. A. Tsalis [et al.] // Journal of Strength and Conditioning Research: November 2009. – Vol. 23, Issue 8. – P. 2266-2271.

7. Амосов Н. М. Физическая активность и сердце / Н. М. Амосов, Я. А. Бендет. – К. : Здоровья, 1989. – 216 с.  
8. Biochemical indicators of runners / Fallon K.E., Sivyer G., Sivyer K., Dare A. // Br J Sports Med. – 1999. – V. 33(4). – P. 264–269.

9. Биохимические и функциональные аспекты состояния организма спортсменов-гребцов высокой квалификации в практике этапного комплексного контроля / И. Земцова, Л. Станкевич, Е. Лысенко [и др.] // Наука в олимпийском спорте. – 2007. – № 1. – С. 83-86.

## **METABOLIC ASPECT OF PECULIARITIES OF COMPENSATORY-ADAPTIVE PROCESSES IN ATHLETES-RUNNERS OF DIFFERENT QUALIFICATION IN THE CONDITION OF MAXIMUM PHYSICAL LOADING**

**ÓZ. I. Korytko**

*Lviv State University of Physical Culture*

**SUMMARY.** There were studied biochemical changes in individual metabolism regulatory indicators that characterize the pigment, hydrocarbon, lipid and protein metabolism. The indicators were studied at state of rest, after bicycle ergometric load “to failure” and in recovery in athletes-runners of different qualification. It was found out that in athletes of higher qualification changes of biochemical parameters were less pronounced and more optimal, particularly focused on ways of restructuring the energy exchange, where the athletes showed a higher skill correlation between anaerobic and aerobic processes, which apparently is connected with more thoroughly the mechanisms of adaptation to physical activity than non-professional athletes.

**KEY WORDS:** lactate, triglycerides, urea, creatinine, creatine, pigment metabolism, physical loading.

УДК 616.12-005+616-008.61[:616.12-008.331.1:616.127-005.4

## **ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА КАРДІОГЕМОДИНАМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ТА ТЯЖКОСТІ НІТРОЗУЮЧОГО СТРЕСУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ БЕЗ І В ПОЄДНАННІ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ**

**ÓО. В. Крайдашенко, О. А. Михайлик, Г. М. Кашнікова**

*Запорізький державний медичний університет*

**РЕЗЮМЕ.** Вивчали рівень нітрозуючого стресу, добовий профіль артеріального тиску, варіабельність серцевого ритму, показники кардіогемодинамічного ремоделювання у 106 хворих на гіпертонічну хворобу, з них 78 – в поєднанні з ІХС, а також у 30 практично здорових осіб. В ході дослідження був встановлений статистично значущий зв'язок між цими показниками.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, дисфункція ендотелію, нітрозуючий стрес, ремоделювання.

**Вступ.** На сьогодні концепція V. Dzau і E. Braunwald серцево-судинного континууму є загально визнаною [1]. Згідно з цією концепцією, дисфункція ендотелію (ДЕ) позиціонується як ключова ланка патогенезу серцево-судинної патології [4, 8]. Разом з тим, на даний момент тригерні механізми та чинники, які ініціюють розвиток і прогресування ДЕ, залишаються не до кінця ясними [9].

Згідно з численними дослідженнями, встановлена пряма залежність між збільшенням рівня вільних радикалів, зниженням антиоксидантного захисту та підвищенням системного артеріального тиску (АТ) [2, 3, 7].

Експериментально встановлено, що ДЕ при гіпертонічній хворобі (ГХ) більшою мірою залежить від підвищеної деградації оксиду азоту (NO),

ніж від зниження його продукції в ендотеліоцитах. Причиною зазначеного феномена вважають оксидативний стрес і накопичення в ендотелії ендопероксидів [5].

Ряд авторів стверджують, що зміни процесів синтезу NO, зниження його біодоступності на тлі підвищеного нітрозуючого і оксидативного стресу – ключові компоненти патогенезу ГХ [6, 10].

Механізми, що сприяють прогресуванню ДЕ у хворих на ГХ та ішемічну хворобу серця (ІХС), остаточно не встановлені. Також немає однозначної думки щодо впливу нітрозуючого стресу на показники добового профілю артеріального тиску (ДПАТ), варіабельність серцевого ритму (ВСР), структурно-функціональну перебудову серця і судин у цієї категорії хворих.

**Мета дослідження** – встановити взаємозв'язок між характером змін ДПАТ, ВСР, показниками кардіогемодинамічного ремоделювання і рівнем нітрозуючого стресу у хворих на ГХ без і в поєднанні з ІХС.

**Матеріал і методи дослідження.** Обстежено 106 пацієнтів із ГХ II стадії I-II ступеня артеріальної гіпертензії, з них 78 осіб у поєднанні з ІХС: стенокардією напруження I-II ФК, а також 30 практично здорових осіб, порівнянних за статтю і віком. ГХ і ІХС верифікували за даними клініко-анамнестичного, лабораторно-інструментального обстежень, виконаних в умовах стаціонару з використанням критеріїв, запропонованих комітетом ВООЗ (1999). Тривалість захворювання на ГХ у середньому склала ( $5,6 \pm 0,8$ ) років. Середній вік пацієнтів був ( $55,8 \pm 1,2$ ) років. У дослідження не включали пацієнтів із симптоматичною артеріальною гіпертензією, які перенесли гострі порушення мозкового кровообігу, інфаркт міокарда, хворих з хронічною серцевою недостатністю вище ІІА стадії (за класифікацією Стражеска-Василенка), з порушенням ритму серця, цукровим діабетом I-II типів, а також тих, хто відмовився від участі у дослідженні. Для об'єктивного контролю динаміки АТ і дослідження ВСР використовували систему добового моніторування артеріального тиску та електрокардіограми за допомогою апарата "Cardiotens-01" ("Meditech", Угорщина). Аналіз отриманих даних та обчислення досліджуваних показників проводили з використанням програмного забезпечення даного апарата. Розраховували такі показники: середнє значення систолічного артеріального тиску (АТ) за добу (САТс), день (САТд), ніч (САТн), діастолічного АТ (відповідно ДАТс, ДАТд, ДАТн), варіабельність АТ (для систолічного АТ–ВСАТс, ВСАТд, ВСАТн, діастолічного АТ–ВДАТс, ВДАТд, ВДАТн), добовий індекс (ДІ); тимчасові характеристики: SDNN–стандартне відхилення інтервалів RR (мс), rMSSD–корінь квадратний суми квадратів різниці величин послідовних пар нормальних інтервалів RR, триангулярний індекс (TR), частотні характеристики LF–потужність спектра низьких частот, HF–потужність спектра високих частот, LF/HF–показник симпатико-парасимпатичного балансу. Ехокардіографію проводили на ультразвуковому сканері Ultima PRO 10 ("Radmir", Україна), розраховуючи показники: КСО і КДО – кінцевий систолічний і діастолічний об'єми лівого шлуночка (ЛШ), мл; КСР і КДР – кінцевий систолічний і діастолічний розмір ЛШ, см; УО – ударний об'єм, мл; ФВ–фракція викиду ЛШ, %, ЗСЛШ–товщина задньої стінки ЛШ, см; МШП–товщина міжшлуночкової перегородки, см. На апараті "Sonoline SI-450" з лінійним датчиком 7,5-13,0 МГц

проводили ультразвукове дуплексне сканування плечової артерії (ПА), загальної сонної артерії (ЗСА). Ендотеліальну функцію вивчали за D. Celermajer. Для цього визначали початковий діаметр ПА d (мм) як відстань між проксимальним і дистальним доплерівським сигналами (стосовно датчика). Проводили пробу з реактивною гіперемією, оцінюючи ендотеліальну вазодилатацію (ЕЗВД). Компресію ПА здійснювали протягом 5 хв за допомогою манжетки, нагнітаючи повітря до тиску 300 мм рт. ст. На тлі реактивної гіперемії (через 60 с після повного видалення з манжетки повітря) визначали діаметр ПА  $d_2$  (в мм) і розраховували його приріст (%). Для оцінки ендотеліальної вазодилатації (ЕНВД) ПА проводили пробу з нітроглицерином: через 5 хв після сублінгвального прийому 0,5 мг препарату визначали діаметр ПА  $d_1$  (мм) і визначали його приріст (%). Товщину комплексу "інтима-медія" ЗСА (ТІМС) вимірювали відразу нижче біфуркації ЗСА за P. Pignoli. При  $0,9 \text{ мм} \leq \text{ТІМС} < 1,3 \text{ мм}$ , діагностували її збільшення. Інтенсивність нітрозуючого стресу оцінювали шляхом визначення рівня 3-нітротирозину в сироватці крові за допомогою імуноферментного методу з використанням стандартного набору "Nitrotyrosine" фірми "HyCult biotechnology bv" (Голландія). Рівень окислювальної модифікації білка (ОМБ) оцінювали за Halliwell B., Yutteridge M.C. Ступінь біодоступності оксиду азоту (NO) визначали за рівнем його стабільних метаболітів у сироватці крові з використанням реактиву Griess. Антиоксидантні властивості крові оцінювали за активністю глутатіонредуктази і каталази в сироватці крові. Рівень L-аргініну визначали методом хроматографії згідно з інструкцією.

Для міжгрупового порівняння показників, представлених в абсолютних величинах, використовували дисперсійний аналіз і критерій Стьюдента з поправкою Бонферроні. Порівняння здійснювали за допомогою двостороннього варіанта точного критерію Фішера. За рівень значимості брали 0,005. Дані представлені у вигляді  $M \pm m$ .

**Результати й обговорення.** Порівняльна характеристика показників ДПАТ і ВСР представлена в таблиці 1.

Встановлено статистично значуще збільшення середніх значень АТ у хворих на ГХ без ІХС. Так, мало місце збільшення середніх значень САТ, ДАТ за добу, день, ніч. Недостатнє зниження САТн згідно з показником ДІ було виявлено у 60,87 % хворих на ГХ, а підвищення САТн згідно з СІ мало місце у 8,7 % хворих на ГХ. Порівняння показників ДПАТ між групами пацієнтів показало, що обидві групи були майже зіставні за показ-

Таблиця 1. Порівняльна характеристика добового профілю артеріального тиску та варіабельності серцевого ритму у обстежуваних осіб (M±m)

Показник	Здорові (n=30)	Хворі на ГХ (n=28)	Хворі на ГХ, поєднану з ІХС (n=78)
САТс	111,9±1,22	137,7±2,8*	137,3±1,45*
САТд	116,35±1,4	140,6±3,03*	138,3±4,2*
САТн	104,32±1,46	125,7±6,23	130,4±4,5*
ДАТс	67,24±1,01	82,2±1,7*	80,3±1,1*
ДАТд	71,54±1,2	84,7±1,83*	81,0±2,2*
ДАТн	59,76±1,16	73,93±3,78	72,9±2,4*
ВСАТс			
ВСАТд	12,55±0,7	13,49±0,85	13,4±0,6
ВСАТн	9,67±0,56	12,86±0,86	11,5±0,8*
ВДАТс			
ВДАТд	10,61±0,68	10,49±0,84	9,2±0,5
ВДАТн	7,97±0,43	9,46±0,7	14,4±5,4*
ДІ САТ	10,26±1,01	5,5±1,4	5,86±0,82*
СІ ДАТ	16,33±1,29	8,0±1,6	10,6±0,99
LF (мс <sup>2</sup> )	868 (599-1520)	475 (374-721)*	317 (188-513)*
HF (мс <sup>2</sup> )	389 (195-815)	121 (98-256)*	114 (61-234)*
LF/HF	1,8 (1,4-3,3)	4,0 (3,2-4,4)*	2,8 (1,7-4,2)
TP (мс <sup>2</sup> )	3180 (2091-4818)	2088 (1464-2707)*	1512 (969-2332)*
SDNN (мс)	142 (124-163)	99 (79-143)*	94 (67-126)*
RMSSD (мс)	39 (26-47)	22 (18-34)*	18 (15-28)*

Примітка. \* – статистично значущі відмінності між групами (p<0,05).

никами рівня АТ. У порівнянні з групою здорових осіб, у хворих на ГХ без ІХС встановлені статистично значущі зміни всіх показників, але менш виражені, ніж у групі хворих на ГХ та ІХС. Так, спрямованість змін LF/HF вказує на значне превалювання симпатичної ланки регуляції, незважаючи на зниження абсолютних значень частотних показників (LF, HF) (табл. 1). У хворих на ГХ і ІХС має місце “псевдонормалізація” співвідношення симпатичних і парасимпатичних впливів на ВСР, що проявляється пригніченням як загальної ВСР, так і симпатичної і парасимпатичної ланок, що, в свою чергу, свідчить про збільшення кардіоваскулярного ризику. На наш погляд, це відбувається за рахунок більш тяжкого ураження симпатичної ланки регуляції серцевої діяльності при наявності ІХС.

При аналізі кардіометричних показників, отриманих за даними ехокардіографії, у хворих на ГХ без і з ІХС було виявлено ряд статистично значимих змін, у порівнянні з контрольною групою, насамперед показників, які відповідають за ступінь і характер серцевого ремоделювання (табл. 2).

Так, у хворих на ГХ відзначалося перевищення ТМШП на 25 %, ТЗСЛШ на 24 %. У групі

хворих на ГХ з ІХС ТМШП була збільшена на 25 %, ТЗСЛШ – на 25,8 % (p < 0,05 у всіх випадках). Також статистично значуще збільшення мав КСО – на 23,2 % (p<0,05). В обох групах хворих було виявлено збільшення інтима-медіального сегмента ЗСА, що свідчить про наявність судинного ремоделювання. Слід зазначити, що істотних статистичних відмінностей серед основних ехокардіографічних показників між групами хворих не було виявлено. Отримані дані вказують на розвиток ДЕ у хворих на ГХ незалежно від наявності ІХС. При цьому вазоконстрикторна реакція ПА більш виражена у хворих на ГХ і ІХС.

У таблиці 3 представлені дані, що відображають стан прооксидантної і антиоксидантної систем в обстежуваних осіб.

Отримані дані свідчать про наявність достовірного зниження рівня стабільних метаболітів NO у сироватці крові хворих на ГХ не залежно від наявності ІХС ((p<0,05), яке досягає найменшого рівня у пацієнтів з ГХ у поєднанні з ІХС, що свідчить про зниження біодоступності NO у цій когорті пацієнтів. З іншого боку, концентрація L-аргініну у хворих на ГХ недостовірно вища за таку у здорових осіб і достовірно нижча у пацієнтів, які мали ГХ і ІХС. Все це свідчить про

Таблиця 2. Порівняльна характеристика кардіогемодинаміки ендотеліальної функції у обстежуваних осіб

Показник	Контрольна група (n=30)	Хворі (n=106)	
		ГХ (n=28)	ГХ і ІХС (n=78)
d, мм	4,075±0,29	4,28±0,15	4,49±0,14
d <sub>1</sub> , мм	4,89±0,25	5,10±0,20	5,13±0,18
d <sub>2</sub> , мм	4,43±0,18	4,27±0,13	4,30±0,15
% вазодилатації	16,67±0,82	16,10±0,75	12,47±0,51
% гіперемії	8,01±0,21	-0,23±0,12	-4,20±0,17
ТМС, мм	0,81±0,02	1,11±0,02*	1,13±0,02*
КСО, мл	40,5±1,93	52,71±4,47*	59,41±1,83*
КДО, мл	102,3±2,61	124,1±7,71	134,5±3,13*
КСР, см	3,17±0,66	3,5±0,12	3,7±0,05
КДР, см	4,69±0,51	5,06±0,12	5,26±0,05*
ФВ, %	60,58±1,48	57,87±1,95	55,76±1,0
ТЗСЛШ, см	0,92±0,01	1,21±0,06*	1,24±0,03*
ТМШП, см	0,93±0,01	1,24±0,05*	1,24±0,03*

Примітка. \* – статистично значущі відмінності між групами (p < 0,05).

Таблиця 3. Показники, що характеризують прооксидантну та антиоксидантну системи обстежуваних осіб

Показник	Здорові (n=30)	Хворі на ГХ (n=28)	Хворі на ГХ і ІХС (n=78)
Нітрити, мкмоль/л	20,61±5,18	15,03±3,09	14,71±2,82
Каталаза, мкат/мг білка/хв	0,008±0,01	0,0031±0,003*	0,0024±0,006*#
Глутатіонредуктаза, нмоль/мг білка/хв	0,28±0,09	0,2±0,05	0,19±0,06
L-аргінін, мкмоль/л	123,38±15,07	131,82±19,53	113±9,20
3-нітротирозин, нМ	7,38±2,64	10,81±6,49*	37,56±24,86*#
АФГспонтан, у.о/мг білка	0,051±0,03	0,081±0,009	0,082±0,007*#
КФГспонтан, у.о/мг білка	0,038±0,01	0,052±0,009	0,056±0,01
АФГстимул., у.о/мг білка	0,132±0,005	0,148±0,008	0,156±0,003*#
КФГстимул/, у.о/мг білка	0,049±0,049	0,057±0,013	0,068±0,007*#

Примітка. \* – у здорових осіб; # – у хворих на ГХ (p < 0,05).

напругу процесів надлишкової продукції NO при ГХ і розвиток дефіциту NO у пацієнтів з ГХ та ІХС. Необхідно відзначити, що цей механізм має місце при втраті антиоксидантних властивостей крові, про що свідчить прогресивне зниження активності глутатіонредуктази і каталази, які досягають найменших значень у групі хворих на ГХ та ІХС. Це вказує на можливість підвищеної деградації NO у даній групі пацієнтів. Надмірна активність нітрозуючого стресу не тільки негативно впливає на рівень продукції NO з L-аргініну, але і прискорює пероксидацію протеїнів, про що свідчить підвищений рівень 3-нітротирозину і показників ОМБ в когорті хворих на ГХ та ІХС. Необхідно зазначити, що у хворих на ГХ з та без ІХС не виявлено достовірних відмінностей у рівні спонтанної та стимульованої модифікації про-

теїнів. Але інтенсивність ОМБ у даній категорії осіб значно вища за таку у здорових осіб, особливо за рахунок спонтанної фракції.

Кореляційний та регресійний аналіз показали наявність статистично значущих інверсійних зв'язків у групах хворих між рівнем стабільних метаболітів NO у сироватці крові та рівнем АТсист., АТдіаст. (R = - 0,45; r = - 0,47; P < 0,01, відповідно), а також величиною ТЗСЛШ (r = - 0,50; P < 0,01), ТМШП (r = - 0,42; P < 0,01), КДР (r = 0,32; P < 0,05), КДО (r = 0,32; P < 0,05), КСР (r = 0,44; P < 0,05), КСО (r = 0,48; P < 0,001), ТМС (r = 0,52; P < 0,001).

Достовірні взаємозв'язки було верифіковано між вмістом каталази у сироватці крові та деякими кардіогемодинамічними показниками, а саме: ТЗСЛШ (r = -0,38; P < 0,05), ТМЖП (r = -0,30;



$P < 0,05$ ), КДР ( $r = -0,29$ ;  $P < 0,05$ ), КДО ( $r = -0,44$ ;  $P < 0,05$ ), КСР ( $r = -0,40$ ;  $P < 0,02$ ), КСО ( $r = -0,42$ ;  $P < 0,02$ ), ТІМС ( $r = 0,56$ ;  $P < 0,02$ ).

При зіставленні рівня 3-нітротирозину та параметрів, які відображають структурно-функціональні характеристики міокарда ЛШ, було встановлено наступні кореляційні зв'язки: ТЗСЛШ ( $r = +0,31$ ;  $P < 0,01$ ), ТМЖП ( $r = +0,32$ ;  $P < 0,01$ ), КДР ( $r = 0,25$ ;  $P < 0,01$ ), КДО ( $r = 0,3$ ;  $P < 0,01$ ), КСР ( $r = 0,38$ ;  $P < 0,01$ ), КСО ( $r = 0,43$ ;  $P < 0,01$ ), ТІМС ( $r = 0,48$ ;  $P < 0,01$ ). Встановлено кореляційні зв'язки між ТІМС і концентрацією L-аргініну ( $r = -0,42$ ;  $P < 0,05$ ), активністю каталази ( $r = -0,32$ ;  $P < 0,02$ ) і рівнем спонтанної АФГ ( $r = -0,34$ ;  $P < 0,05$ ).

**Висновки.** 1. У хворих на ГХ незалежно від наявності ІХС порушення регуляції артеріального тиску практично порівнянні. Однак у хворих на ГХ і ІХС мало місце більше ураження ДПАТ, що асоціювалось з недостатнім зниженням або підвищенням рівня АТсист./АТдіаст. в пасивний період спостережень.

2. У хворих на ГХ виявлені явні порушення ВСР у порівнянні зі здоровими особами, які полягають у превалюванні симпатичного компонента і пригніченні парасимпатичної регуляції серцевого ритму. Наявність супутньої ІХС обумовлює більш значуще ураження як парасимпатичного відділу вегетативної системи, так і симпатичного відділу зі значним супутнім, прогностично несприятливим зниженням загальної ВСР.

3. Хворі на ГХ мають значні порушення геометрії міокарда ЛШ, обумовлені процесами ре-

моделювання. Наявність супутньої ІХС негативно впливає на вираженість порушень релаксаційної функції міокарда. Збільшення товщини комплексу інтима-медіа має місце в обох групах хворих.

4. У хворих на ГХ, незалежно від наявності супутньої ІХС, мають місце односпрямовані порушення в про- і антиоксидантній системах, що обумовлює розвиток нітрозуючого стресу. Дані зміни більш виражені у хворих на ГХ і ІХС. Встановлено, що зниження біодоступності NO, більш виражене у хворих на ГХ і ІХС, сприяє ремоделюванню ЛШ, збільшенню його маси, а також погіршенню ендотеліальної функції.

5. За даними кореляційного і регресійного аналізу встановлено, що активність NO, яку відображають його стабільні метаболіти, відіграє важливу роль у процесах ремоделювання серцево-судинної системи. Можна стверджувати, що механізм, який безпосередньо впливає на біодоступність NO, обумовлює формування гіпертензивного серця не лише через гемодинамічні зрушення, а й за рахунок участі в регуляції проліферативних процесів.

#### **Перспективи подальших досліджень.**

Результати даного дослідження дозволяють стверджувати про наявність взаємозв'язку між рівнем нітрозуючого стресу і розвитком кардіогемодинамічного ремоделювання, що може становити інтерес для подальшого вивчення ролі нітрозуючого стресу як самостійного предиктора серцево-судинної патології.

#### **ЛІТЕРАТУРА**

1. Бабак О. Я. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца – эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса / О. Я. Бабак, Ю. Н. Шапошникова, В. Д. Немцова // Укр. терапевт. журн. – 2004. – № 1. – С. 14-21.

2. Визир В. А. Роль эндотелиальной дисфункции в формировании и прогрессировании артериальной гипертензии. Прогностическое значение и перспективы лечения / В. А. Визир, А. Е. Березин // Укр. мед. часопис. – 2000. – № 4. – С. 23-33.

3. Малая Л. Т. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы / Малая Л. Т., Корж А. Н., Балковская Л. Б. – Х. : Торсинг, 2000. – 432 с.

4. Полиморфизм гена эндотелиальной NO-синтетазы у больных с острыми коронарными синдромами – распространенность, значение для прогноза и выбора тактики лечения / А. Н. Пархоменко, Я. М. Лутай, О. И. Иркин [и др.] // Український кардіологічний журнал. – 2009. – № 2. – С. 12-15.

5. Vasodilator dysfunction in aged SHR: changes in NO synthetase III and soluble guanylate cyclase expression and in superoxide anion production / J. Bauersachs,

A. Bouloumie, A. Mulsh [et al.] // Cardiovasc. Res. – 1998. – Vol. 37. – P. 722-729.

6. Davignon J. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis / J. Davignon, P. Ganz // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 27-32.

7. Decreased endogenous antioxidant enzymatic status in essential hypertension / J. Pedro-Botet, M.I. Covas, S. Martin, J. Rubies-Prat // J. Hum. Hypertens. – 2000. – Vol. 14. – P. 343-345.

8. Rizzoni Damiano. Endothelial dysfunction in hypertension: fact or fantasy? / Damiano Rizzoni / Damiano Rizzoni // Journal of Hypertension. – 2000. – Vol. 20, № 8. – P. 1479-1481.

9. Taddei S. Endothelial dysfunction in essential hypertension: clinical implications / S. Taddei, A. Salvetti // J. Hypertens. – 2002. – Vol. 20. – P. 1671-1674.

10. Interactions between nitric oxide and peroxynitrite during prostaglandin endoperoxide H synthase-1 catalysis: a free radical mechanism of inactivation / A. Trostchansky, V.B. O'Donnell, D.C. Goodwin [et al.] // Free Radic. Biol. Med. – 2007. – Vol. 42. – P. 1029-1038.

## **COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF CARDIOHAEMODYNAMIC INDICES AND SEVERITY OF NITROSATIVE STRESS IN PATIENTS WITH HYPERTONIC DISEASE WITHOUT ISCHEMIC HEART DISEASE AND IN CONCOMITANT WITH IT**

**Ó.O.V. Kraydashenko, O. A. Myhaylyk, H. M. Kashnikova**  
*Zaporizhian State Medical University*

**SUMMARY.** We studied the level of nitrosative stress, daily blood pressure, heart rate variability indices cardio remodeling in 106 patients with hypertonic disease, of whom – 78 patients with concomitant ischemic heart disease and 30 healthy persons. The study was a statistically significant correlation between these indicators.

**KEY WORDS:** hypertension, coronary heart disease, endothelial dysfunction, nitrosative stress, remodeling.

УДК 612.015.32+616.36-002+616.24+616-008.6]-001.5

## **ПОКАЗНИКИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У ЩУРІВ ЗА УМОВИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГЕПАТОПУЛЬМОНАЛЬНОГО СИНДРОМУ**

**Ó. Я. Криницька**

*ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”*

**РЕЗЮМЕ.** Досліджено вплив двох експериментальних моделей гепатопульмонального синдрому на показники вільнорадикального окиснення у щурів. Встановлено, що у тварин обох експериментальних груп спостерігається достовірне збільшення первинних і вторинних продуктів перекисного окиснення ліпідів та окиснювальної модифікації білків.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** гепатопульмональний синдром, перекисне окиснення ліпідів, окиснювальна модифікація білків.

**Вступ.** Гепатопульмональний синдром (ГПС) є одним із грізних ускладнень цирозу печінки. Для нього характерна клінічна триада: захворювання печінки; розширення внутрішньолегевених судин; порушення газообміну в артеріальній крові. Поширеність ГПС, за даними різних авторів [17, 20], складає 4 – 47 % у хворих на цироз печінки. Прогноз для пацієнтів з ГПС несприятливий: смертність складає 50 % протягом 2 – 3-х років [15]. Оскільки на сучасному етапі патогенез ГПС залишається до кінця не вияснений, тому й не існує ефективного фармакологічного лікування, і ортотопічна трансплантація печінки залишається єдиним успішним методом. Проблема профілактики і лікування гепатопульмонального синдрому може бути наближена до свого вирішення лише на основі максимально глибокого і повного розуміння біохімічних та патофізіологічних механізмів формування ГПС, серед яких особливе місце займають процеси вільнорадикального і перекисного окиснення [14, 15].

Вільнорадикальне окиснення (ВРО) – це важливий і багатогранний біохімічний процес перетворення кисню, ліпідів, нуклеїнових кислот, білків та інших сполук під дією вільних радикалів, а перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) та білків – один з його наслідків [4, 6, 8]. ВРО на всіх етапах перебігу утворює численні продукти, які є результатом взаємодії вільних радикалів між собою й біологічними макромолекулами. Усі продукти

ВРО поділяють на дві групи: нестабільні й стабільні [1]. До першої групи відносять усі продукти радикальної природи. До другої групи прийнято відносити продукти нерадикальної природи, серед яких виділяють: первинні – гідроперекиси, ліпідні перекиси, епоксиди, дієнові кон'югати; вторинні – альдегіди, зокрема малоновий діальдегід (МДА), частка якого складає 40 % усіх продуктів окиснення ліпідів, та газоподібні продукти окиснювальної деградації жирних кислот і білків (етан, пентан, гептан); кінцевими продуктами ВРО є флуоресцюючі продукти окисної сополімеризації ліпідів і білків – шифові основи [2].

Клітинні відповіді на окиснювальний стрес багатогранні, найбільш значні з них: активація генів проліферації, генів апоптозу, експресія цитокінів, пошкодження ДНК, цитотоксичність [1]. Перекисне окиснення мембранних фосfolіпідів є одним із найбільш розповсюджених механізмів деструкції мембранних структур. Поряд з тим, ініціація окиснювальної модифікації білків (ОМБ) є також небезпечною ланкою токсичного пошкодження клітин через інактивацію цитоплазматичних ферментів та мембранних іонних насосів, із наступним запуском різноманітних механізмів руйнування клітин [7]. Крім того, деструкція білків є більш надійним маркером окиснювальних пошкоджень тканин, ніж ПОЛ, оскільки продукти окиснювальної модифікації білків стабільніші, порівняно з продуктами перекисного окиснення ліпідів.

**Мета дослідження** – вивчити інтенсивність процесів перекисного окиснення ліпідів та окиснювальної модифікації білків у щурів за умови експериментального гепатопульмонального синдрому.

**Матеріал і методи дослідження.** Досліди проводили на 48 безпородних щурах-самцях масою 200-230 г. Перша експериментальна модель ГПС була створена шляхом накладання подвійної лігатури на загальну жовчовивідну протоку і подальшого її пересічення скальпелем [13]. В контрольній групі тварин загальна жовчовивідна протока була відділена від тканин, але не пересікалася. Післяопераційна рана пошарово наглухо зашивалася. На 31-шу добу після операції тварин виводили з експерименту під тіопенталовим наркозом.

Друга експериментальна модель ГПС була створена шляхом 8-тижневого внутрішньошлункового введення олійного розчину  $CCl_4$  (400 г на 1 л) в дозі 0,5 мл на 100 г маси тіла тварини в перший день експерименту, 0,3 мл на 100 г на третій день експерименту і далі кожного третього дня до закінчення експерименту 0,3 мл на 100 г. Додатково в раціон щурів було введено суміш кукурудзяної муки, смальцю і холестеролу та розчин алкоголю. Контрольна група тварин перебувала на стандартному раціоні віварію і отримувала внутрішньошлунково оливкову олію в еквівалентній кількості [19].

Утримання тварин та експерименти проводилися згідно з положеннями Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей [12].

Дослідженню підлягали плазма крові та гомогенат легень.

Для вивчення оксидантного стресу були використані біохімічні методи визначення дієнових кон'югатів (ДК), як первинного продукту перекисного окиснення ліпідів [9]. Вміст ТБК-активних продуктів, як вторинного продукту перекисного окиснення ліпідів, визначали за методом Стальної І. Д. [10]. Визначення окиснювальної модифікації білків проводили за методом Мешишена І. Ф. [5].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з визначенням t-критерію Стьюдента.

**Результати й обговорення.** У результаті проведених нами досліджень були виявлені зміни основного показника рівня ліпопероксидації – вмісту ТБК-активних продуктів (табл. 1). Встановлено, що на 31-шу добу після перев'язки загальної жовчовивідної протоки у щурів цей показник зростав в 2,9 раза ( $p_1 < 0,02$ ) в плазмі крові та в 4,2 раза в гомогенаті легень ( $p_1 < 0,02$ ) порівняно з контрольною групою. Концентрація дієнових кон'югатів змінювалась аналогічно, проте її зростання було менш вираженим – в 1,8 раза ( $p_1 < 0,01$ ) в плазмі крові та в 2,0 рази в гомогенаті легень ( $p_1 < 0,05$ ).

Таблиця 1. Показники перекисного окиснення ліпідів у щурів з експериментальним гепатопульмональним синдромом ( $M \pm m$ )

Дослідна група	ТБК-активні продукти, мкмоль/л	ДК, ум.од./л
Плазма крові		
Контроль 1	2,21 ± 0,16	1,51 ± 0,17
Експеримент 1	6,40 ± 1,19 $p_1 < 0,02$	2,80 ± 0,24 $p_1 < 0,01$
Контроль 2	2,48 ± 0,10	1,30 ± 0,06
Експеримент 2	5,06 ± 1,07 $p_1 < 0,05$	2,02 ± 0,11 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$
Дослідна група	ТБК-активні продукти, мкмоль/кг	ДК, ум. од./кг
Гомогенат легень		
Контроль 1	3,44 ± 0,35	4,82 ± 0,44
Експеримент 1	14,41 ± 3,05 $p_1 < 0,02$	12,11 ± 3,02 $p_1 < 0,05$
Контроль 2	3,12 ± 0,20	4,01 ± 0,28
Експеримент 2	6,31 ± 1,42 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	5,22 ± 0,14 $p_1 < 0,02$ $p_2 < 0,05$

Примітки: 1.  $p_1$  – різниця достовірна у порівнянні з контрольними тваринами;  
2.  $p_2$  – різниця достовірна у порівнянні з ураженими тваринами.

Подібні результати отримано і в роботах інших авторів [18]. Так, J. Tierro et al. через 4 тижні після перев'язки загальної жовчовивідної протоки спостерігали підвищення вмісту ТБК-активних продуктів в тканині легень на 80 %, порівняно з контрольною групою щурів, та зменшення активності супероксиддисмутази на 69 %, що засвідчує оксидативний стрес в легеневій тканині, асоційований з цироз-індукованим ГПС.

Отже, у щурів на 31-шу добу після перев'язки загальної жовчовивідної протоки ми спостерігали значну інтенсифікацію перекисних процесів. Це може бути пов'язане із бактеріальною транслокацією і фагоцитарною міграцією у легеневу тканину. Відомо, що у фізіологічних умовах у просвіті кишечника грамнегативні бактерії постійно вивільняють ендотоксин. Але його патогенні ефекти не проявляються, оскільки лише невелика частина ендотоксину з кишечника всмоктується в порталну циркуляцію і надходить у печінку, де швидко знешкоджується клітинами Купфера. Гепатоцелюлярне ураження перешкоджає адекватній фільтрації крові, сприяючи розвитку портосистемних шунтів і різкому зниженню фагоцитарного потенціалу печінки, що дозволяє бактеріям і ендотоксинам потрапити в мале коло кровообігу. У цій ситуації легені стають своєрідними фільтрами для крові, компенсуючи знижену фагоцитарну активність печінки [14, 16, 19].

Фагоцитарна міграція в легеневу тканину збільшує утворення супероксид аніон радикалів, що здатні запускати каскад утворення активних форм кисню. Крім того, під час фагоцитозу акти-

вація численних макрофагів зумовлює секрецію цитокинів та NO-радикалу, який також відносять до нестабільних продуктів ВРО [1, 11].

У щурів з другої експериментальної групи (тетрахлорметан-індукований цироз) спостерігали достовірне ( $p_1 < 0,05$ ) підвищення вмісту ТБК-активних продуктів в плазмі крові в 2,0 раза. У гомогенаті легень встановлено достовірне ( $p_1 < 0,05$ ) підвищення вмісту ТБК-активних продуктів в 2,3 раза порівняно з контрольною групою щурів.

У щурів з тетрахлорметан-індукованим цирозом підвищення перекисного окиснення ліпідів в першу чергу може бути пов'язане із метаболізмом самого токсиканта, що трансформується у вільні радикали трихлорметил і трихлорметил пероксид, які здатні ініціювати процеси пероксидації, і, крім того, можуть утворювати ковалентні зв'язки з макромолекулами, що призводить до виникнення незворотних змін ферментів, нуклеїнових кислот та інших біополімерів, які відіграють важливу роль у життєдіяльності клітини.

Ступінь ОМБ оцінювали за вмістом альдегідо- та кетонпохідних білків нейтрального та основного характеру.

У щурів на 31-шу добу після перев'язки загальної жовчовивідної протоки ОМБ зазнали виражених змін. Концентрація альдегідо- і кетонпохідних нейтрального та основного характеру достовірно збільшувалася, порівняно з контрольною групою щурів, на 70 та 89 % для ОМБ<sub>370</sub> та ОМБ<sub>430</sub> в плазмі крові і аналогічно на 105 і 138 % в гомогенаті легень (табл. 2).

Таблиця 2. Вміст альдегідо- та кетонпохідних нейтрального /ОМБ<sub>370nm</sub>/ і основного /ОМБ<sub>430nm</sub>/ характеру у щурів з експериментальним гепатопульмональним синдромом ( $M \pm m$ )

Дослідна група	ОМБ <sub>370</sub> , ммоль/г білка	ОМБ <sub>430</sub> , ммоль/г білка
Плазма крові		
Контроль 1	0,72 ± 0,08	0,44 ± 0,06
Експеримент 1	1,22 ± 0,04 $p_1 < 0,01$	0,83 ± 0,05 $p_1 < 0,01$
Контроль 2	0,84 ± 0,10	0,50 ± 0,02
Експеримент 2	1,22 ± 0,09 $p_1 < 0,05$	0,87 ± 0,08 $p_1 < 0,01$
Гомогенат легень		
Контроль 1	1,50 ± 0,03	0,78 ± 0,02
Експеримент 1	3,08 ± 0,12 $p_1 < 0,001$	1,07 ± 0,12 $p_1 < 0,05$
Контроль 2	1,44 ± 0,05	0,72 ± 0,04
Експеримент 2	2,36 ± 0,25 $p_1 < 0,02$ $p_2 < 0,05$	1,37 ± 0,10 $p_1 < 0,05$

Примітки: 1.  $p_1$  – різниця достовірна у порівнянні з контрольними тваринами;  
2.  $p_2$  – різниця достовірна у порівнянні з ураженими тваринами.

У щурів другої експериментальної групи (тетрахлорметан-індукований цироз) спостерігалась аналогічна закономірність стосовно вмісту альдегідо- і кетонпохідних нейтрального та основного характеру (збільшення на 52 та 74 % для  $OMB_{370}$  та  $OMB_{430}$  в плазмі крові і на 64 і 91 % в гомогенаті легень). Варто відмітити, що вміст альдегідо- і кетонпохідних основного характеру в обох експериментальних групах щурів протягом всього експерименту перевищував вміст похідних нейтрального характеру.

Вміст  $OMB$  залежить від співвідношення між швидкістю деградації за участю внутрішньоклітинних протеаз, а також від співвідношення між активними формами кисню і антиоксидантною системою організму, тому підвищення активності альдегідо- і кетонпохідних нейтрального та основного характеру в уражених тварин, ймовірно, обумовлено зниженням активності специфічних протеаз. Іншою причиною може бути зниження активності системи антиоксидантного захисту, особливо ферментів першого ряду, які здатні знешкоджувати активні форми кисню, котрі і є безпосередніми ініціаторами перекисного окиснення білків. Адже у процесах  $OMB$  важлива роль належить гідроксильному радикалу, причому супероксид-аніон і кисень підсилюють його дію, зумовлюючи агрегацію і фрагментацію білкових

молекул. Крім того, супероксид-аніон провокує утворення  $H_2O_2$ , що має здатність відновлюватись з утворенням гідроксильного радикалу [3].

**Висновки.** 1. Встановлено достовірне зростання активності процесів перекисного окиснення ліпідів у щурів з експериментальними моделями цироз-індукованого ГПС в плазмі крові та гомогенаті легень, що відображає фагоцитарну діяльність легневих макрофагів для боротьби з бактеріальною транслокацією.

2. У щурів з експериментальними моделями цироз-індукованого ГПС поряд з інтенсифікацією перекисного окиснення ліпідів спостерігається достовірне підвищення інтенсивності окиснювальної модифікації білків, особливо за рахунок альдегід- і кетондинітрофенілгідразонів основного характеру.

3. Встановлено, що у щурів на 31-шу добу після перев'язки загальної жовчовивідної протоки інтенсифікація перекисного окиснення ліпідів та білків більш виражена, ніж у тварин після 8-тижневого введення тетрахлорметану.

**Перспективи подальших досліджень.** У перспективі будуть досліджуватися рівень активних форм кисню у клітинах крові та тканині легень для патогенетичного обґрунтування інтенсифікації процесів вільнорадикального окиснення та активність антиоксидантних ферментів.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Продукти вільнорадикального перекисного окиснення та методи їх ідентифікації: огляд літератури / І. Ф. Беленічев, Є. Л. Левицький, С. І. Коваленко [та ін.] // *Современные проблемы токсикологии*. – 2002. – № 4. – С. 9 – 13.
2. Говта Л. Загальний механізм патології / Л. Говта // *Донецький вісник наукового товариства ім. Шевченка*. Т. 20. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції “Медико-біологічні студії екосистем”, 4-5 січня 2008, Донецьк. – С. 6 – 24.
3. Ерстенюк Г. М. Окиснювальні модифікації білків і ліпідів за умови кадміозу та корекція їх унітіолом / Г. М. Ерстенюк // *Сучасні проблеми токсикології*. – 2003. – № 3. – С. 41 – 46.
4. Клес О. В. Порівняльна характеристика параметрів вільнорадикального гомеостазу тканин серця, печінки та крові щурів за дії різних рівнів іонізуючого випромінювання / О. В. Клес, М. Р. Гжегоцький // *Буковинський медичний вісник*. – 2007. – Т. 11, № 4. – С. 101 – 104.
5. Мешишен І. Ф. Метод визначення окислювальної модифікації білків плазми крові / І. Ф. Мешишен // *Буковинський медичний вісник*. – 1998. – Т. 2, № 1. – С. 156 – 158.
6. Матасова Л. В. Влияние совместного приема аскорбата и железа на интенсивность свободнорадикальных процессов в тканях желудка и кишечника крыс / Л. В. Матасова, А. В. Семенихина, Т. Н. Попова //

*Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. – 2005. – № 2. – С. 9 – 13.

7. Нестеров Ю. В. Влияние стресс-индуцированных воздействий разной модальности и антиоксиданта на свободнорадикальные процессы в легких и печени белых крыс / Ю. В. Нестеров, А. С. Чумакова, Н. В. Турченко // *Естественные науки*. – 2010. – № 3 (32). – С. 122 – 126.

8. Попов С. С. Клиническая эффективность мелатонина и его воздействие на свободнорадикальный гомеостаз при токсическом поражении печени: автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед наук: спец. 14.00.05 “Внутренние болезни” / С. С. Попов. – Воронеж, 2008. – 24 с.

9. Стальная И. Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных кислот / под ред. В. Н. Ореховича // *Современные методы в биохимии*. – М.: Медицина, 1977. – С. 63 – 64.

10. Стальная И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / под ред. В. Н. Ореховича // *Современные методы в биохимии*. – М.: Медицина, 1977. – С. 66 – 68.

11. Burhan Aksu. Effects of methylene blue in reducing cholestatic oxidative stress and hepatic damage after bile-duct ligation in rats / Aksu Burhan // *Acta Histochemica*. – 2010. – Vol. 112(3). – P. 259 – 269.

12. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other

scientific purposes. – Council of Europe. Strasbourg. – 1986. – № 123. – 52 p.

13. Fallon M. B. Common bile duct ligation in the rat: a model of intrapulmonary vasodilatation and hepatopulmonary syndrome / M. B. Fallon, G. A. Abrams, J. W. McGrath [et al.] // Am. J. Physiol. – 1997. – Vol. 272. – P. 779 – 784.

14. Goncalves de Macedo L. Hepatopulmonary syndrome: an update / Liana Goncalves de Macedo, Edmundo Pessoa de Almeida Lopes // Sao Paulo Med. J. – 2009. – Vol. 127 (4). – P. 223 – 230.

15. Hamada Maho Hepatopulmonary syndrome in a patient with primary biliary cirrhosis / Maho Hamada et al. // Internal Medicine. – 2004. – Vol. 43 (6). – P. 458 – 460.

16. Rabiller. A. Prevention of gram-negative translocation reduces the severity of hepatopulmonary syndrome / Anne Rabiller // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. – Vol. 166. – P. 514 – 517.

17. Frequency of hepatopulmonary syndrome in cirrhotic patients / M. Shafiq, A. A. Khan, A. Alam [et al.] // J. Coll. Physicians Surg. Pak. – 2008. – Vol. 18. – P. – 278 – 281.

18. Tieppo J. Quercetin administration ameliorates pulmonary complications of cirrhosis in rats / Juliana Tieppo, Maria J. Cuevas, Rafael Vercelino // The Journal of nutrition. – 2009. – Vol. 139. – P. 1339 – 1346.

19. Multiple pathogenic factor-induced complications of cirrhosis in rats: A new model of hepatopulmonary syndrome with intestinal endotoxemia / Hui-Ying Zhang, De-Wu Han, Zhong-Fu Zhao [et al.] // World J. Gastroenterology. – 2007. – Vol.13 (25). – P. 3500 – 3507.

20. Zhang Zhao-Jie Progress in investigation the pathogenesis of hepatopulmonary syndrome / Zhao-Jie Zhang, Chang-Qing Yang // Hepatobiliary Pancreat. Dis. INT. – 2010. – Vol.9 (4). – 355 – 360.

## THE INDICES OF LIPID PEROXIDATION IN RATS WITH EXPERIMENTAL HEPATOPULMONARY SYNDROME

О. Я. Крнытська

*Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky*

**SUMMARY.** The influence of two experimental models of hepatopulmonary syndrome on indices of free radical oxidation in rats was studied. It was determined, that in animals of both experimental groups significant increase in primary and secondary products of lipid peroxidation and oxidative protein modification was observed.

**KEY WORDS:** hepatopulmonary syndrome, lipid peroxidation, oxidative modification of proteins.

УДК 618.14+618.11:616.393+616.05652]616-092.9

## ОСОБЛИВОСТІ ОРГАНОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ МАТКИ І ЯЄЧНИКІВ САМОК БІЛИХ ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ОЖИРІННІ ТА АЛІМЕНТАРНІЙ ДИСТРОФІЇ

О. Я. Кузів

*ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”*

**РЕЗЮМЕ.** Ендокринна активність жирової тканини на сьогодні не викликає сумніву. Низка наукових робіт підтверджує цей, тепер уже незаперечний, факт. Від процентного вмісту жирової тканини в організмі залежить його нормальне функціонування і фізіологічний перебіг обмінних процесів. Особливо важлива роль органічного жиру під час встановлення та формування статевої системи жіночого організму, оскільки від цього залежить подальше репродуктивне здоров'я жінки. Саме тому метою нашого дослідження було з'ясувати та проаналізувати зміни органометричних параметрів матки і яєчників за умов експериментального ожиріння та аліментарної дистрофії.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** ожиріння, аліментарна дистрофія, маса тіла, репродуктивна система, жирова тканина, естрогени, матка, яєчники.

**Вступ.** Протягом останніх десятиліть питання функціонального призначення жирової тканини привертає до себе особливу увагу багатьох науковців. Численні дослідження доводять, що вона є активною, специфічною ендокринною

залозою, яка має системний вплив на перебіг метаболічних процесів [1]. Коливання загальної маси тіла в сторону збільшення чи зменшення прямо пропорційно залежить від процентного вмісту жирової тканини в організмі. Саме тому

при ожирінні та дистрофії виникає дисбаланс в системі обміну речовин, що є початковою ланкою у розвитку патологічних процесів. Особливо важливого значення жирова тканина набуває під час статевого дозрівання, саме тоді, коли формується фундамент для подальшого успішного функціонування репродуктивної системи жіночого організму, адже саме в жировій клітковині відбувається метаболізм та позагональний синтез жіночих статевих гормонів, що має першочергове значення для забезпечення процесів фемінізації [2, 3]. Водночас надлишок жирової тканини призводить до накопичення в ній стероїдів і активних естрогенів, що, в свою чергу, сприяє зміні секреції гонадоліберинів, гормонів гіпофіза та яєчників [4, 5].

Клінічно доведено, що у жінок з ожирінням часто виникають зміни менструального циклу (дисфункціональні маткові кровотечі, олігоменорея, аменорея), первинне чи вторинне безпліддя, неопластичні процеси матки та додатків, невиношування вагітності, розвиток гіпотрофії плода, гестозів, ускладнення під час пологів та в післяпологовому періоді, висока частота репродуктивних втрат – ось неповний перелік порушень репродуктивного здоров'я у жінок з ожирінням [4, 5].

З другого боку, діаметрально протилежний стан – схуднення. У жінок втрата 10-15 % ваги тіла еквівалентна втраті 33 % жиру в організмі, що є достатнім для розвитку дисфункції менструації, яка часто переходить в аменорею. Різке зниження кількості органічного жиру може впливати на метаболізм естрогенів і вести до посилення конверсії біологічно активних естрогенів у відносно неактивні катехолестрогени, а це призводить до подальшого прогресування менструальної дисфункції [6, 7]. Клінічно це проявляється порушенням менструального циклу, вторинною аменореєю або гіпоменструальним синдромом та нейровегетативними розладами у вигляді підвищеної емоційності, схильності до афективних спалахів, швидкої втомлюваності, розладів сну, гіпотермії, гіпотонії та появи волосся на обличчі у вигляді laguno [8].

**Мета дослідження.** Опираючись на вже відомі клінічні дані, ми поставили собі за мету з'ясувати особливості структурної перебудови внутрішніх статевих органів самок білих лабораторних щурів та закономірності змін масометричних показників при експериментальному ожирінні та аліментарній дистрофії.

**Матеріал і методи дослідження.** Експеримент проведено на 33 самках білих щурів, яким ожиріння моделювали шляхом застосування глютаміна натрію, а дистрофічні зміни – шляхом обмеження добового раціону при достатньому об'ємі рідини. Через 3 тижні після початку

експерименту евтаназію тварин здійснювали парентеральним введенням концентрованого розчину тіопенталу натрію. В подальшому було забрано репродуктивні органи (матка та яєчники) з наступним вимірюванням їх розмірів і маси, а також гістологічним дослідженням.

З метою порівняльної оцінки органомеричних параметрів при ожирінні та аліментарній дистрофії використовували визначення наступних показників:

1) абсолютна маса яєчників і матки (г);

2) відносна маса яєчників та матки (згідно з рекомендаціями О. В. Волкової) визначалася за формулою:

$$M_{\text{відн}} = M_{\text{абс}} / M_{\text{твар}} \times 100 \%,$$

де  $M_{\text{відн}}$  – відносна маса органа (%),  $M_{\text{абс}}$  – абсолютна маса органа (г),  $M_{\text{твар}}$  – маса тварини (г);

3) обчислювання об'єму яєчників та матки виконували за формулою:

$$V = \pi ABC / 6,$$

де  $V$  – об'єм органа ( $\text{мм}^3$ ),  $A$  – довжина,  $B$  – ширина,  $C$  – товщина органа (мм);

4) питома вага яєчників та матки визначалася за формулою:

$$P_{\text{пит}} = M_{\text{абс}} / V,$$

де  $P_{\text{пит}}$  – питома вага органа,  $M_{\text{абс}}$  – абсолютна маса органа (г),  $V$  – об'єм органа ( $\text{мм}^3$ );

б) матково-яєчниковий індекс:

$$I_{\text{м-яі}} = M_{\text{абс. м}} / M_{\text{абс. я}},$$

де  $I_{\text{м-яі}}$  – матково-яєчниковий індекс,  $M_{\text{абс. м}}$  – абсолютна маса матки,  $M_{\text{абс. я}}$  – абсолютна маса яєчника.

Шматочки тканини для гістологічного дослідження фіксували в 10 % розчині формаліну. Гістологічні зрізи товщиною 5-7 мкм забарвлювали гематоксиліном-еозином, а також за Вейгертом.

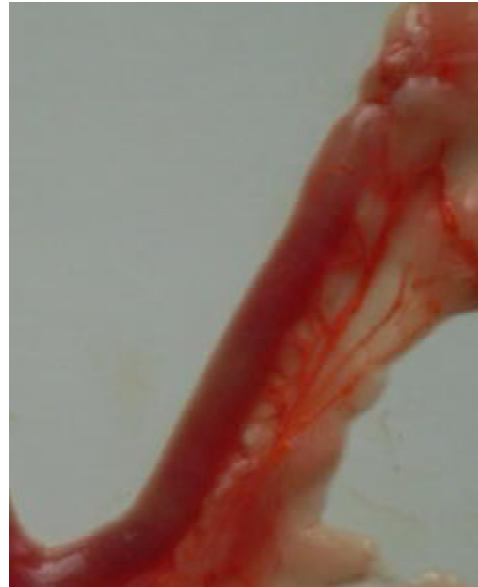
**Результати й обговорення.** В контрольній групі тварин при візуальному обстеженні внутрішніх статевих органів відмічалось помірне накопичення жиру в зв'язковому апараті матки і яєчників (рис. 1).

Щодо їх органомеричних даних, то у них були отримані наступні показники: загальна вага та об'єм матки становили в середньому ( $346 \pm 11,29$ ) мг і ( $230 \pm 5,96$ )  $\text{мм}^3$  відповідно, при цьому відносна маса матки складала ( $191 \pm 4,19$ ). Аналогічні показники вимірювання параметрів яєчників становили ( $88 \pm 4,19$ ) мг, ( $70 \pm 2,41$ )  $\text{мм}^3$  і ( $48 \pm 1,78$ ). Судини досліджуваних органів генеративної системи в нормі мали помірно звивистий, а то й прямолинійний хід.

При проведенні експериментальних досліджень було встановлено, що за умов аліментарної дистрофії кількість жирової тканини в зв'язковому апараті матки і яєчників різко зменшувалася (рис. 2).



**А**



**Б**

Рис. 1. Органні комплекси внутрішніх статевих органів самок білих щурів контрольної групи (матка, яєчники та брижі з помірною кількістю жирової клітковини): А – загальний вигляд, Б – ліва труба з яєчником.



**А**



**Б**

Рис. 2. Органні комплекси самок білих щурів з аліментарною дистрофією (матка, яєчники та брижі із різко зменшеною кількістю жирової клітковини, зміненими органометричними співвідношеннями): А – загальний вигляд, Б – права труба з яєчником.

При цьому маса матки знижувалася на 30 % ((242±12,25) мг) ( $p < 0,001$ ), а об'єм матки – на 37 % ((144±5,32) мм<sup>3</sup>) ( $p < 0,001$ ), водночас відносна маса матки становила в середньому (171±5,51) ( $p < 0,01$ ), що було на 10 % менше від показників контрольної групи. В той же час маса та об'єм яєчників, навпаки, збільшувалися на 24 % ((109±4,19) мг) ( $p < 0,01$ ) та 22 % ((86±2,09) мм<sup>3</sup>) ( $p < 0,001$ ), при цьому відносна маса яєчників

збільшувалася на 60 % ( $p < 0,001$ ) і становила в середньому (77±1,56) (в порівнянні з (48±1,78) в нормі). В контрольній групі тварин матково-яєчниковий індекс становив (3,98±0,09), а при аліментарній дистрофії цей показник зменшувався на 45 % до (2,22±0,08) ( $p < 0,001$ ), що могло бути наслідком інволюції матки з одночасним збільшенням розмірів яєчників. При цьому спостерігалася часткова редукція судинного русла



маткової артерії з вираженим одночасним збільшенням ступеня звивистості її гілок. Водночас посилення звивистості супроводжувалося зменшенням діаметра просвіту маткової артерії, що визначалося на контрастних рентгенангіограмах і могло бути наслідком редукції маткового кровотоку на фоні інволютивних процесів в матці.

У тварин із модельованим ожирінням були отримані діаметрально протилежні результати. Спостерігалось збільшення маси матки на 42 % ( $(490 \pm 30,8)$  мг) ( $p < 0,002$ ) та об'єму матки на 62 % ( $(372 \pm 23,87)$  мм<sup>3</sup>) ( $p < 0,001$ ) при їх значеннях ( $345 \pm 11,29$  мг;  $(230 \pm 5,96)$  мм<sup>3</sup> відповідно в нормі (рис. 3).



**А**



**Б**

Рис. 3. Органні комплекси внутрішніх статевих органів самок білих щурів із модельованим ожирінням (матка, яєчники та брижі із різко збільшеною кількістю жирової клітковини): А – загальний вигляд, Б – права труба з яєчником.

Але у співвідношенні із загальною масою тіла відносна маса матки була рівна ( $217 \pm 10,8$ ), що лише на 14 % перевищувало відповідний показник контрольної групи. Особливого трактування вимагають показники, отримані в результаті вимірювання яєчників. Їх абсолютні показники маси і об'єму збільшувалися, у порівнянні з контрольною групою, в середньому на 10 % і становили ( $99 \pm 2,41$ ) ( $p < 0,05$ ) та ( $77 \pm 1,29$ ) ( $p < 0,05$ ), але в той же час відносна маса яєчників знижувалася на 9 % і становила ( $44 \pm 0,69$ ) ( $p < 0,05$ ) (при аналогічному показнику в контрольній групі ( $48 \pm 1,78$ )). При цьому матково-яєчниковий індекс був рівний ( $4,9 \pm 0,2$ ) ( $p < 0,002$ ), що на 24 % більше, ніж в інтактних тварин. Закономірно відмічалось значне збільшення жирової клітковини в оточуючих матку і яєчники тканинах зв'язкового апарату. Звивистість артерій, порівняно з контрольною групою, дещо посилювалася, але в значно меншій мірі, ніж у тварин з модельованою аліментарною дистрофією. Такий характер ремоделювання міг бути обумовлений посиленням припливу крові до органів малого таза щурів в результаті гіперпластичних змін в тканинах матки.

Таким чином, за результатами проведених досліджень було встановлено, що аліментарна дистрофія у самок щурів супроводжується інволютивними процесами в матці з одночасною гіперплазією яєчників. Це підтверджується зміною відповідних масометричних показників. Така динаміка перебудови внутрішніх статевих органів може бути наслідком зменшення питомої частки жирової тканини в тілі тварини в результаті недостатнього харчування. Компенсація втрати функції одного з джерел продукції естрогенів, а саме жирової клітковини, відбувалася шляхом посилення гормонопродукуючого потенціалу яєчників, з наступними гіперпластичними змінами цього ж органа. При цьому маса матки зменшувалася, що могло бути спричинено недостатнім надходженням поживних речовин при встановленому для цієї серії експерименту раціоні. Саме це і спостерігалось в ході наших експериментів, результати яких в певній мірі перевертуються з дослідженнями ряду науковців (Т. В. Блашків, Т. Ю. Вознесенська, Б. В. Шутка, Е. А. Богданова).

Другим підтвердженням висловленої тези можуть бути результати, які отримані в серії експериментів у тварин з аліментарним ожирінням. Зареєстровані у них масометричні показники були діаметрально протилежні до показників попередньої групи дослідження. Хоча, і тут визначався незначний приріст абсолютної маси яєчника на фоні його зменшення по відношенню до маси матки, що може бути результатом конверсії естрогенопродукуючої функції з яєчників на жирову тканину, яка в даному випадку розвинута надмірно. В результаті активації негативного зворотного зв'язку в системі гіпоталамус-гіпофіз-яєчники знижується продукція фолікулостимулюючого гормону передньою частиною гіпофіза, що спричиняє припинення стимуляції яєчників до секреції естрогенів і, в подальшому, провокує гіпопластичні зміни в тканині гонад. Наші судження підкріплюються масометричними показниками, отриманими під час експерименту, і мають підтвердження в результатах досліджень ряду науковців (Сіліна Т. М., Івасенко І. Н., Богданова Е. А.).

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Бессесен Д. Г. Избыточный вес и ожирение / Д. Г. Бессесен, Р. М. Кушнер. – М. : Бином, 2004. – 240 с.
2. Богданова Е. А. Роль массы тела и роста в становлении менструальной функции / Е. А. Богданова // Акушерство и гинекология. – 1984. – № 5. – С. 48-50.
3. Гогаева Е. В. Ожирение и нарушения менструальной функции / Е. В. Гогаева // Гинекология. – 2001. – Т. 3, № 5. – С. 174–176.
4. Прилепская В. Н. Ожирение в практике акушера-гинеколога / В. Н. Прилепская // Акушерство и гинекология. – 2003. – № 5. – С. 59–61.
5. Резников А. Г. Нейроэндокринные механизмы и экспериментальные модели ожирения (обзор литературы и собственные исследования) / А. Г. Резников // Журнал АМН Украины. – 2003. – Т. 9, № 3. – С. 423–437.

**Висновки.** 1. При дистрофії і при ожирінні має місце ремоделювання репродуктивних органів самок білих щурів.

2. При аліментарній дистрофії характерними є процеси інволюції матки на фоні збільшення масометричних показників яєчників, що може бути наслідком компенсаторного підвищення гормонопродукуючої функції за умов зниженої активності жирової клітковини з відповідною редукцією судинного русла.

3. При аліментарному ожирінні виявлене наростання звивистості та інтенсивності судинного рисунка може бути результатом посилення кровотоку в матці, що веде до гіперплазії матки з одночасною гіпоплазією яєчників внаслідок конкурентного позагонадного синтезу естрогенів вісцеральною та підшкірною жировою тканиною.

**Перспективи подальших досліджень.** В наших подальших дослідженнях маємо на меті дослідити гістологічні зміни матки та яєчників у піддослідних тварин за умов аліментарної дистрофії та експериментального ожиріння.

6. Андреева В. О. Патогенетически обоснованный способ дифференциальной диагностики расстройств менструальной функции у пациенток с дефицитом массы тела / В. О. Андреева Л. Ю. Шабанова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – № 3. – С. 26-29.

7. Мазаева Н. А. Нервная анорексия – проблема, далекая от разрешения / Н. А. Мазаева, А. А. Осипова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2007. – Т. 107, № 10. – С. 85–94.

8. Самочатова Н. В. Аменорея у больных нервной анорексией / Н. В. Самочатова, А. А. Осипова // Проблемы репродукции. – 2009. – № 1. – С. 46-51.

## PECULIARITIES OF ORGANOMETRIC PARAMETERS OF UTERUS AND OVARIES OF FEMALE WHITE RATS WITH EXPERIMENTAL OBESITY AND ALIMENTARY DYSTROPHY

ÓI. Ya. Kuziv

*HSEI "Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky"*

**SUMMARY.** The endocrine activity of adipose tissue has no doubt nowadays. A number of scientific works, devoted to this theme, confirming this, now undeniable, fact. From the percentage of fat in the body depends on its normal physiological functioning and the course of metabolism. Organic fat tissue has important role, especially during the installation and the formation of female genital system, since it affects the future reproductive health of women. That is why, the aim of our investigation was to assess and analyze the changes of organometric parameters of the uterus and ovaries with experimental obesity and alimentary dystrophy.

**KEY WORDS:** obesity, alimentary dystrophy, body weight, reproductive system, adipose tissue, estrogen, uterus, ovaries.

## ЗМІНИ ГАЗОВОГО СКЛАДУ КРОВІ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГОСТРОМУ УРАЖЕННІ ЛЕГЕНЬ У ДИНАМІЦІ

О. М. І. Марущак

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського»

**РЕЗЮМЕ.** Враховуючи аналіз літератури, а також дані проведеного дослідження, можна стверджувати, що при гострому ураженні легень має місце респіраторний ацидоз, що зумовлює порушення вентиляційно-перфузійного балансу, який компенсується через 12 годин експерименту.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** гостре ураження легень, газовий склад крові, набряк легень.

**Вступ.** Гостре ураження легень (ГУЛ) є некардіогенним набряком легень, що характеризується дифузною легеневою інфільтрацією, підвищенням проникності легеневої капілярів і гострою гіпоксемією. ГУЛ є однією з найчастіших причин смерті у відділеннях інтенсивної терапії з частотою смертності близько 30–40 % [4, 6, 10]. Інтратрахеальне введення гідрохлоридної кислоти є відомою експериментальною моделлю ГУЛ. Хоча вже декілька десятиліть проводиться вивчення патогенетичних ланок гострого легеневого ураження, внутрішні механізми досі залишаються дискусійними.

Зміни газового складу крові відіграють важливу роль у HCl-індукованому ГУЛ. Такі істотні показники крові, як рН, парціальний тиск вуглекислоти ( $p\text{CO}_2$ ), парціальний тиск кисню ( $p\text{O}_2$ ) дають уявлення про стан організму, процеси газообміну в легенях, достатність чи дефіцит легеневої перфузії та вентиляції, відповідність чи дисбаланс процесів утилізації кисню у тканинах [3, 11].

**Мета дослідження** – з'ясувати рівень  $p\text{O}_2/\text{FiO}_2$  артеріальної крові у білих статевозрілих щурів з HCl-індукованим гострим ураженням легень у динаміці та його взаємозв'язок із іншими показниками газового складу крові.

**Матеріал і методи дослідження.** Досліди були проведені на 80 білих статевозрілих нелінійних щурах-самцях масою 200–220 г, що утримувались на стандартному раціоні виварію Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського. Тварин поділили на 4 групи: 1 – контрольна група, 2 – моделювання ГУЛ, спостереження через 2 год, 3 – моделювання ГУЛ, спостереження через 6 год, 4 – моделювання ГУЛ, спостереження через 12 год. Всі експерименти здійснені відповідно до конвенції Ради Європи про захист хребетних тварин, яких використовують у наукових дослідженнях.

Для дослідження вибрали нейтрофіл-залежну експериментальну модель ГУЛ [13]. Тварин анестезували внутрішньоочеревинним введенням тіопенталу натрію в дозі 40 мг/кг маси тварини. Вентральну сторону шиї обробляли хлор-

гексидином і робили 0,5 см серединний розріз для візуалізації трахеї. Тварин розміщували горизонтально під кутом 45°, інсуліновим шприцом вводили в трахею HCl, рН 1,2 в дозі 1,0 мл/кг на вдиху. Тваринам контрольної групи вводили фізіологічний розчин в аналогічній дозі.

Через 2, 6 та 12 годин тварин виводили з експерименту шляхом введення тіопенталу натрію в дозі 90 мг/кг маси тварини, визначали основні показники газового складу артеріальної крові, використовуючи аналізатор кислотнорівноваги і електролітів крові ЭЦ-60 Э (Скверті-Мед, Росія): рН,  $p\text{O}_2$ ,  $p\text{CO}_2$ ,  $p\text{O}_2/\text{FiO}_2$ . Кров для дослідження забирали гепаринізованим шприцом з лівого шлуночка серця тварин за власним методом. Альвеолярно-артеріальний градієнт кисню ( $Aa\text{DO}_2$ ), що характеризує вентиляційно-перфузійні відношення в легенях, розраховували за формулою:  $Aa\text{DO}_2 = 150 - (Pa\text{CO}_2/0,8) - Pa\text{O}_2$ .

Для вимірювання величини легеневого набряку визначали wet to dry ratio (W/D). Методика полягає у визначенні маси легень зразу ж після експерименту, потім висушуванні до сталої ваги при температурі 60 °C протягом 24 годин в термостаті, і знову зважуванні. Вимірюється співвідношення маси легень до висушування і після.

Отриманий цифровий матеріал обробляли методом варіаційної статистики. Достовірність відмінностей визначали з використанням t-критерію Стьюдента.

**Результати й обговорення.** У відповідь на патогенний чинник, зокрема гідрохлоридну кислоту, імунна реакція, яка проявляється вивільненням протеаз, оксидантів, лейкотрієнів і прозапальних цитокінів, зумовлює пошкодження легеневого ендотелію, що веде до набряку легень та ураження альвеолярного епітелію, в результаті чого знижується продукція сурфактанту і втрачається нормальний транспорт рідини, що ще більше поглиблює набряк [7, 14]. Акумуляція рідини, багатой білками, в альвеолах є чинником інактивації сурфактанту, тим самим погіршуючи функцію легень [12].

Для оцінки рівня набряку легень використовували співвідношення W/D, яке було достовірно ( $p < 0,01$ ) вищим у 1,6 раза через 2 години після інтратрахеального введення тваринам гідрохлоридної кислоти ( $6,70 \pm 0,49$ ) порівняно з контролем ( $4,22 \pm 0,24$ ). В результаті цього погіршується газообмін в легенях, що веде до зсуву рН в кислу сторону в перші 6 годин дослідження (контроль –  $(7,38 \pm 0,01)$ , через 2 год після введення HCl –  $(7,28 \pm 0,01)$ ,  $p < 0,01$ , через 6 год експерименту –  $(7,23 \pm 0,01)$ ,  $p < 0,01$ ), (рис. 1).

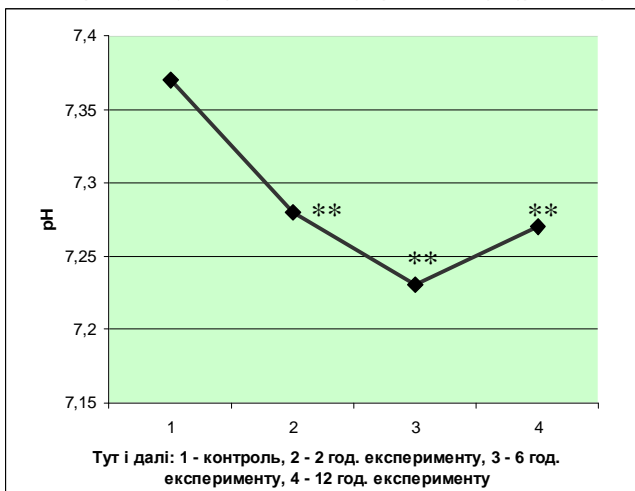


Рис. 1. Зміни рН артеріальної крові при гострому ураженні легень у динаміці. (Тут і на інших рисунках \* – достовірність відмінностей показників порівняно з контролем – (\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ )).

Потрібно зауважити, що через 12 годин експерименту рівень рН дещо підвищився і становив  $(7,27 \pm 0,02)$ , що було достовірно вищим за отримані результати через 6 год ( $p < 0,05$ ) та практично не відрізнялось від даних через 2 години досліджу.

$P_aCO_2$  зростав на 9,78 % через 2 год порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ ) та на 10,96 % через 6 год експерименту порівняно з отриманими даними через 2 год ( $p < 0,01$ ), (рис. 2).

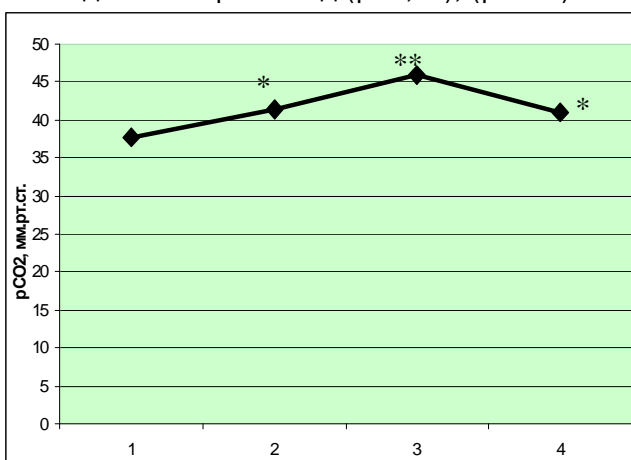


Рис. 2. Зміни парціального тиску вуглекислоти артеріальної крові при гострому ураженні легень у динаміці.

Ознаки гіперкапнії зменшувалися на 12 годину досліджу, при цьому показник достовірно не відрізнявся від даних 2-ї групи та контролю.

На ранній стадії ГУЛ порушення оксигенації пов'язане з аспірацією гідрохлоридної кислоти. Легеневий набряк і бронхообструкція можуть бути факторами, що зумовлюють зниження індексу оксигенації ( $pO_2/FiO_2$ ). Так,  $pO_2$  та  $pO_2/FiO_2$  через 2 год достовірно зменшилися на 47,31 % порівняно з контрольною групою ( $p < 0,01$ ) та на 16,2 % через 6 год експерименту порівняно з отриманими результатами через 2 год ( $p < 0,01$ ) (рис. 3, 4).

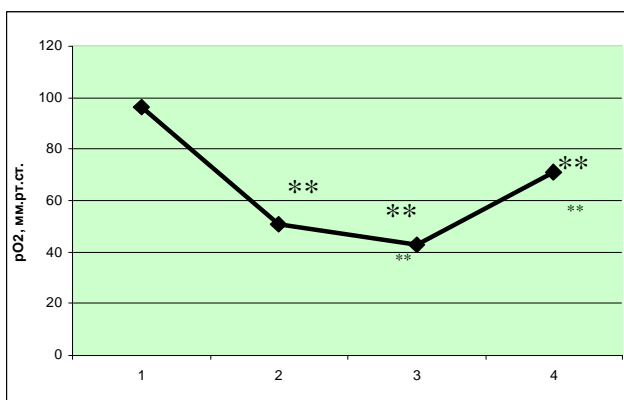


Рис. 3. Зміни парціального тиску кисню артеріальної крові при гострому ураженні легень у динаміці.

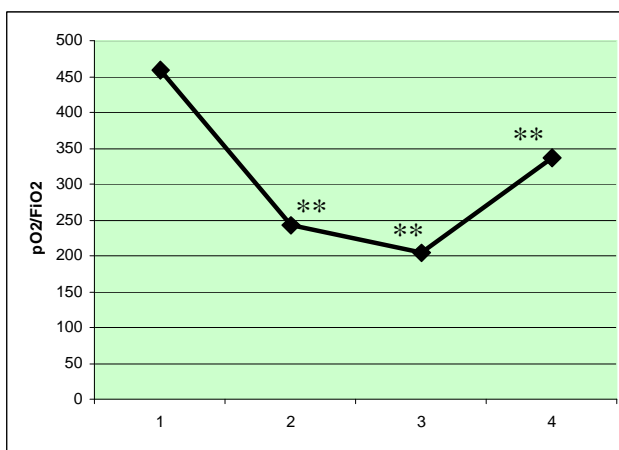


Рис. 4. Динаміка  $pO_2/FiO_2$  артеріальної крові при гострому ураженні легень.

Через 12 годин досліджу відмічалось покращення оксигенації, що проявлялось достовірним зростанням  $pO_2$  та  $pO_2/FiO_2$  порівняно з 3 експериментальною групою ( $p < 0,01$ ), хоча рівні цих показників не поверталися до норми.

В перші 6 годин експерименту виявлено порушення кислотно-лужного балансу у вигляді респіраторного ацидозу, обумовленого підвищенням у крові  $pCO_2$  та зниженням  $pO_2$  та рН.

Потрібно зауважити, що ацидоз зменшує спорідненість гемоглобіну з киснем, що суттєво посилює тканинну гіпоксію [9, 18].

Зростання рН артеріальної крові, незначне зниження рСО<sub>2</sub> та підвищення рО<sub>2</sub> свідчать про компенсацію дихального ацидозу через 12 годин експерименту. Як відомо, за компенсованого ацидозу зазвичай інтенсифікуються процеси пероксидації [2, 15]. Проведені нами попередні дослідження вказують на те, що при ГУЛ відбувається інтенсифікація процесів вільнорадикального окиснення, активація антиоксидантного захисту в перші години після ураження має компенсаторний характер, проте цей механізм адаптації виснажується через 12 год експерименту, що частково підтверджено й в інших клінічних та експериментальних дослідженнях [5, 17].

Практично всі критичні стани супроводжуються порушенням кисневого транспорту. В одних випадках спостерігається зниження доставки кисню, а в інших, навпаки, значне його підвищення. Важливим компонентом кисневого транспорту є утилізація кисню клітинами, яка в різних

клінічних ситуаціях може варіювати в широких межах [1, 16]. Встановлено, що в тварин з моделюваним гострим ураженням легень через 2 год АаDO<sub>2</sub> достовірно збільшувався у 7,12 раза (контроль – (6,64±1,83), через 2 год – (47,30±0,69), p < 0,01), після 6 год експерименту АаDO<sub>2</sub> підвищувався на 5,5 % порівняно з 2-ю дослідною групою, тоді як через 12 годин відмічалось зменшення показника на 44 % (p < 0,01) порівняно з 3-ю експериментальною групою.

Кореляційний аналіз рівня рО<sub>2</sub>/FіO<sub>2</sub> з іншими показниками газового складу артеріальної крові (табл. 1) показав в 2 експериментальній групі наявність негативної кореляції середньої сили із рівнем рН і АаDO<sub>2</sub> (p < 0,05) та сильний зв'язок із вмістом рСО<sub>2</sub> (p < 0,01). У 3-й та 4-й групах відмічалась позитивна кореляція рО<sub>2</sub>/FіO<sub>2</sub> із показником рН та зберігався негативний зв'язок середньої сили із рівнем рСО<sub>2</sub> (p < 0,05). Потрібно зауважити, що через 12 годин експерименту спостерігалась наявність негативної кореляції з альвеолярно-артеріальним градієнтом (сильний зв'язок).

Таблиця 1. Кореляція рівня рО<sub>2</sub>/FіO<sub>2</sub> з іншими показниками газового складу артеріальної крові

Показник	Контроль (n=20)	2 год (n=20)	6 год (n=20)	12 год (n=20)
рН	0,71**	-0,40*	0,45*	0,51*
рСО <sub>2</sub>	-0,07	-0,76**	-0,60*	-0,59*
АаDO <sub>2</sub>	-0,46*	-0,57*	-0,33	-0,82**

Примітка. \* – достовірність відмінностей коефіцієнтів кореляції – (\* – p < 0,05; \*\* – p < 0,01).

Отримані результати свідчать про наявність ознак гіпоксемії та респіраторного ацидозу: зсув рН в кислу сторону, зменшення індексу оксигенації артеріальної крові та наростання напруження вуглекислого газу, що зумовлює порушення вентиляційно-перфузійного балансу в щурів з НСІ-індукованим ГУЛ у перші 6 годин експерименту. Через 12 годин досліду відмічається компенсація дихального ацидозу, яка проявляється нормалізацією показників.

Досліджено, що при НСІ-індукованому ГУЛ формується набряк легень. За даними літератури, він зумовлений пошкодженням легеневого ендотелію, в основному за рахунок нейтрофілів, які, накопичуючись в легенях, вивільняють протеази, активні форми кисню й ліпідні метаболіти [5]. Набряк легень є основним фактором у розвитку легеневого ураження і залежить від балансу між формуванням набряку і реабсорбційними

процесами, на що впливає активний транспорт натрію й електролітів [8, 18].

**Висновки.** 1. При експериментальному ГУЛ достовірно зростає W/D ratio, яке свідчить про легеневий набряк, що зумовлює погіршення газообміну в легенях і розвиток артеріальної гіпоксемії.

2. В умовах моделювання ГУЛ, викликаного інтратрахеальним введенням гідрохлоридної кислоти, відмічаються зниження рН і парціального тиску кисню, збільшення парціального тиску вуглекислоти та альвеолярно-артеріального градієнта кисню, що зумовлює розвиток респіраторного ацидозу, який компенсується на 12 год експерименту.

**Перспективи подальших досліджень.** В перспективі планується дослідити морфологічні зміни легень при ГУЛ в динаміці та встановити взаємозв'язок між отриманими результатами.

ЛІТЕРАТУРА

1. Мельничук Д. О. Вікові особливості кумуляції кадмію в органах токсикованих щурів і зміни показників кислотно-лужного стану крові за різних умов антиоксидантного захисту організму / Д. О. Мельничук, Н. М. Мельникова, Є. А. Деркач // Укр. біохім. журн. – 2004. – Т. 76, № 6. – С. 95-99.
2. Петрунь Л. М. Вплив препарату “Намацит” на деякі ланцюги обміну речовин у старих щурів / Л. М. Петрунь, Н. В. Сілонова // Пробл. старения и долголетия. – 2010. – Т. 19, № 2. – С.128-133.
3. Ткаченко Т. А. Кислотно-лужний стан крові вагітних щурів за введення їм ацетату свинцю / Т. А. Ткаченко // Укр. біохім. журн. – 2008. – Т. 80, № 5. – С. 112-116.
4. Чернушенко Е. Ф. Иммунопатогенез неспецифических заболеваний легких / Е. Ф. Чернушенко // Журнал практ. лікаря. – 2004. – № 4. – С. 7-13.
5. Abraham E. Neutrophils and acute lung injury / E. Abraham // Crit. Care Med. – 2003. – Vol. 31. – P. 195-199.
6. Acid aspiration-induced lung inflammation and injury are exacerbated in NADPH oxidase-deficient mice / Brahm H. Segal, Bruce A. Davidson, Alan D. Hutson [et al.] // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. – 2007. – Vol. 292. – P. 760-768.
7. Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Airway pressures and early barotraumas in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome / M.D. Eisner, B.T. Thompson, D. Schoenfeld, A. Anzueto // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. – Vol. 165. – P. 978-982.
8. Early treatment with pentoxifylline reduces lung injury induced by acid aspiration in rats / Michael T. Pawlik, Andreas G. Schreyer, Karl P. Ittner [et al.] // Chest. – 2005. – Vol. 127. – P. 613-621.
9. Gattinoni L. Assessing gas exchange in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: diagnostic techniques and prognostic relevance / Luciano Gattinoni, Eleonora Carless, Massimo Cresson // Current Opinion in Critical Care. – 2011. – Vol. 17. – P. 18-23.
10. Gordon Rubenfeld D. Incidence and Outcomes of Acute Lung Injury / D. Gordon // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 353. – P. 1685-93.
11. Kathirgamanathan A. Indices of pulmonary oxygenation in pathological lung states: an investigation using high-fidelity, computational modelling / A. Kathirgamanathan, R. A. McCahon, J. G. Hardman // Br. J. Anaesth. – 2009. – Vol. 103. – P. 291-297.
12. Marik P. E. Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia / P. E. Marik // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 344. – P. 665-671.
13. Matute-Bello G. Animal models of acute lung injury / G. Matute-Bello, C. Frevert, T. Martin // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. – 2008. – Vol. 295. – P. 379-399.
14. Outcome of acid ingestion related aspiration pneumonia / Y. L. Tseng, M. H. Wu, M. Y. Lin, W. W. Lai // Eur. J. Cardiothorac Surg. – 2002. – Vol. 21. – P. 638-643.
15. Pulse oximetry saturation to fraction inspired oxygen ratio as a measure of hypoxia under general anesthesia and the influence of positive end-expiratory pressure / R. S. Tripathi, J. M. Blum, A. L. Rosenberg, K. K. Tremper // J. Crit. Care. – 2010. – Vol. 25. – P. 542-613.
16. The efficacy of spironolactone in the treatment of acute respiratory distress syndrome-induced rats / C. Atalay, N. Dogan, S. Aykan [et al.] // Singapore Med. J. – 2010. – Vol.51, № 6. – P. 501-505.
17. The beta-agonist lung injury trial (BALTI): a randomized placebo-controlled clinical trial / G. D. Perkins, D. F. McAuley, D. R. Thickett, F. Gao // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2006. – Vol. 173. – P. 281-287.
18. The effects of fenoterol inhalation after acid aspiration-induced lung injury / Michael T. Pawlik, Thomas Schubert, Karl P. Ittner [et al.] // Anesthesia and analgesia. – 2009. – Vol. 109, № 1. – P. 143-149.

## BLOOD GASES CHANGES AT EXPERIMENTAL ACUTE LUNG INJURY IN DYNAMICS

ÓМ. I. Marushchak

*SHEI “Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky”*

SUMMARY. According to our investigation acute lung injury is accompanied with respiratory acidosis, which leads to violation of ventilation-perfusion balance, which compensated after 12 hours of the experiment.

KEY WORDS: acute lung injury, blood gases, pulmonary edema.

## ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ НОВОЇ ВІТЧИЗНЯНОЇ МАЗІ “ЕСТАН”: ДОКЛІНІЧНЕ ВИВЧЕННЯ

О. В. Ф. Мощиц<sup>1</sup>, К. П. Бездітко, О. М. Шаповал

<sup>1</sup>ПАТ “ХФЗ “Червона Зірка”

Національний фармацевтичний університет

**РЕЗЮМЕ.** Представлено результати вивчення фармакологічних властивостей нової вітчизняної мазі “Естан”, створеної на основі екстрактів з кори дуба та насіння каштана кінського. Встановлено, що мазь “Естан” має більш виражені, ніж референс-препарати “Геморон” та “Венозний гель Др. Тайсс”, анагетичні, репаративні, протизапальні, антиоксидантні, венопротекторні, антикоагулянтні та мембраностабілізуючі властивості. Широкий спектр фармакологічної дії мазі “Естан” дозволить використовувати її як засіб симптоматичної терапії проктологічних захворювань.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** проктологічні захворювання, симптоматичне лікування, мазь “Естан”, екстракти з кори дуба та насіння каштана кінського, протизапальна, анагетична, антимікробна, венопротекторна, репаративна дія.

**Вступ.** Пошук, створення та впровадження в медичну практику нових вітчизняних препаратів на основі природної сировини, які поєднують високу ефективність з безпечністю застосування та економічною доступністю для широких верств населення, є актуальним напрямком вітчизняної фармацевтичної науки. Нова комбінована мазь “Естан” має в своєму складі екстракти з кори дуба та плодів каштана кінського й лідокаїну гідрохлорид. Враховуючи склад діючих речовин, мазь “Естан” може проявляти протизапальні, анагетичні, репаративні, антисептичні властивості, стабілізувати проникність капілярів. Поєднання означених властивостей є підставою для використання нової комбінованої мазі для симптоматичного лікування проктологічних захворювань.

**Мета дослідження** – експериментальне визначення фармакологічних властивостей нової вітчизняної мазі “Естан”.

**Матеріал і методи дослідження.** Фармакологічне вивчення мазі “Естан” проведено у ЦНДЛ НФаУ під керівництвом проф. Л. В. Яковлевої. Склад 100 г мазі “Естан”: лідокаїну гідрохлориду – 2,0 г, насіння каштана кінського екстракту – 10,0 г, кори дуба екстракту – 3,0 г, олія касторова – 5,0 г, поліетиленоксиди (ПЕО 1500 – 28,72 г, ПЕО 400 – 51,08 г), метилпарагідроксибензоат (ніпагін) – 0,15 г, пропілпарагідроксибензоат (ніпазол) – 0,05 г.

Експерименти було проведено на трьох видах тварин: щурах, мишах та кролях. Протизапальну дію мазі вивчали на різних моделях гострого асептичного запалення (термічне запалення стопи у мишей, карагеніновий та зимозановий набряки стопи у щурів). Анагетичну активність досліджували на моделі “оцтовокислих корчів” у мишей. Репаративну активність досліджували на моделі лінійних різаних ран у щурів [1]. Вплив мазі “Естан” та препаратів порівняння на репаративні процеси оцінювали за результатами

випробування міцності зростання країв рани на ранотензіометрі та гістологічного дослідження морфоструктури клітин в ділянці рани [2]. Антимікробну активність мазі “Естан” *in vitro* вивчали на кафедрі мікробіології НФаУ під керівництвом проф. І. Л. Дикого загальноприйнятим в мікробіологічній практиці методом дифузії в агар у модифікації колодязів [3]. Місцевоанестезуючу дію мазі “Естан” вивчали за методом Regnier [4]. Визначали початок дії анестезії, тривалість повної (100 %) анестезії, загальну тривалість анестезії та індекс Regnier. На моделях фенолового і формалінового проктитів у щурів та експериментального тромбофлебиту у кролів досліджували лікувальну дію мазі “Естан”.

Враховуючи те, що мазь “Естан” не має на фармацевтичному ринку України аналога за складом діючих речовин, при вивченні фармакодинаміки мазі препаратами порівняння (ПП) були обрані аналоги за спектром прогнозованої фармакологічної дії та найбільш відповідні до її складу: мазь “Геморон” виробництва Фармасайнс Інк. (Канада), препарат “Венозний гель Др. Тайсс” виробництва Др. Тайсс Натурварен ГмБХ, (Німеччина) та мазь “Ауробін” виробництва Gedeon Richter (Угорщина).

Усі експерименти виконували у повній відповідності з вимогами комісії з біоетики НФаУ та “Загальними етичними принципами експериментів на тваринах” (Київ, 2001), що узгоджуються з положеннями Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та наукових цілей (Страсбург, 1986) [4]. Після закінчення періоду досліджень проводили евтаназію тварин відповідно до норм та правил біоетики: щурів декапітували під легким ефірним наркозом; мишей знеживлювали методом дислокації шийних хребців з використанням ефірного наркозу; кролів – методом повітряної емболії.

Отримані експериментальні дані статистично обробляли методом варіаційної статистики. Для проведення математичних розрахунків застосовували стандартний пакет статистичних програм "Statistica 6,0" [5].

**Результати й обговорення.** Оскільки у розвитку проктологічних патологій значну роль відіграє запальний процес, наші дослідження були спрямовані на поглиблене вивчення дії мазі. Першим кроком у цьому напрямку стало встановлення наявності у мазі "Естан" протизапальних властивостей. На моделі термічного запалення стопи у мишей мазь "Естан" проявила виражені антиексудативні властивості, про що свідчило достовірне зниження різниці між набряклом та ненабряклом стопами мишей у масі відносно позитивного контролю. Порівняльний аналіз ефективності досліджуваної мазі з ПП показав, що за виразністю протизапальної активності мазь "Естан" значно перевершує дію препаратів "Геморон", "Ауробін" та "Венозний гель Др. Тайсс".

На наступному етапі було проведено дослідження протизапальної дії мазі "Естан" на моделі гострого карагенінового та зимозанового набряків лапи у щурів. Результати цих експериментів певною мірою дозволяють судити про можливі механізми протизапальної активності досліджуваного об'єкта. За результатами досліджень встановлено, що мазь "Естан" пригнічує синтез гістаміну, серотоніну, кінінів та лейкотрієнів (ЛТ). За виразністю цієї дії досліджувана мазь не

поступається ПП "Геморон" і "Венозний гель Др. Тайсс". Вплив мазі "Естан" на простагландинову ланку запалення був сильнішим, ніж означені препарати. Досліджуваний об'єкт також перевершував пригнічуючий вплив на серотонін, гістамін, кініні та ЛТ мазі "Ауробін" і дещо поступався їй щодо впливу на ПГ. Узагальнення результатів дослідження протизапальної дії мазі "Естан" на різних моделях гострого асептичного запалення дозволяє стверджувати, що вона має виражену протизапальну активність. Цілком вірогідно, що ця дія обумовлена сумациєю протизапальних властивостей компонентів мазі. Механізм дії нової комбінованої мазі насамперед пов'язаний з пригніченням гістаміну, серотоніну, кінінів, ЛТ, та у значно меншій мірі з впливом на такий медіатор запалення, як ПГ. Відсутність значного впливу на простагландинову ланку запалення дозволяє припустити можливість уникнення при застосуванні досліджуваного об'єкта пригнічення репаративних процесів слизової оболонки прямої кишки.

Аналгетичні властивості мазі "Естан" та препаратів порівняння було досліджено на моделі оцтовокислих корчів у мишей. У результаті проведеного експерименту була встановлена виражена аналгетична дія досліджуваної мазі, яка за виразністю достовірно перевищувала аналгетичну активність препаратів порівняння – "Геморон" та "Венозний гель Др. Тайсс" (у 1,8 та 1,7 раза відповідно) та не поступалася ефективності мазі "Ауробін" (табл. 1).

Таблиця 1. Аналгетична активність мазі "Естан" та препаратів порівняння на моделі оцтовокислих корчів у мишей,  $\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$  (n=8)

Групи тварин	Доза мг/см <sup>2</sup>	Середня кількість корчів	Аналгетична активність, %
позитивний контроль	-	23,13±0,72	-
мазь "Естан"	25	5,63±0,60*	75,7
мазь "Геморон"	30	10,38±0,98*/**	55,1
мазь "Ауробін"	25	5,13±0,81	77,8
гель "Венозний гель Др. Тайсс"	20	9,75±0,59*/**	57,8

Примітки:

- \* – відхилення достовірне щодо позитивного контролю, p≤0,05;
- \*\* – відхилення достовірне щодо мазі "Естан", p≤0,05.

Цілком вірогідно, що аналгетична дія мазі "Естан" обумовлена впливом на периферійний компонент ноцицептивної системи та реалізується за рахунок мембраностабілізуючих і судинозміцнювальних властивостей екстракту кори дуба і екстракту каштана кінського та пригнічення медіаторів запалення [6, 7, 8].

Репаративні властивості мазі "Естан" було вивчено на моделі лінійних різаних ран у щурів,

яка дозволяє в короткий строк дослідити дію досліджуваних об'єктів на формування та дозрівання рубцевої тканини. Результати дослідження показали, що мазь "Естан" проявила виражену репаративну дію. Це характеризувалось значною міцністю рубцевої тканини (табл. 2), значним зменшенням запальної реакції у підшкірній клітковині та прискоренням повної епітелізації дефекту. За результатами клінічних



Таблиця 2. Репаративна активність мазі “Естан” та препаратів порівняння на моделі лінійної різаної рани шкіри у щурів на 6-й день експерименту,  $\bar{X} \pm S_x^-$  (n=7)

Групи тварин	Доза мг/см <sup>2</sup>	Показники тензіометрії, г	Репаративна активність, %
позитивний контроль	-	410,0±56,65	-
мазь ”Естан”	25	867,9±77,40*	111,7
мазь ”Геморон”	30	590,0±98,32**	43,9
гель „Венозний гель Др. Тайсс”	20	679,3±60,68*	65,7

Примітки:

- \* – відхилення достовірне щодо позитивного контролю,  $p \leq 0,05$ ;
- \*\* – відхилення достовірне щодо мазі ”Естан”,  $p \leq 0,05$ .

та патоморфологічних досліджень, мазь “Естан” за потужністю загоювання ран перевершує препарати порівняння – мазь “Геморон” та “Венозний гель Др. Тайсс”.

Вивчення антимікробних властивостей мазі “Естан” показало, що до мазі виявляють високу чутливість культури *Staphylococcus aureus*, *P.aeruginosa*, *B.subtilis* та *C.albicans*. Висока антимікробна активність мазі “Естан” цілком вірогідно може бути пов’язана з активністю дубильних речовин, які містяться у екстракті кори дуба, що входить до складу мазі [9].

Лікувальну дію мазі “Естан” досліджували на моделях фенолового та формалінового проктитів і експериментального тромбофлебиту. На моделях як формалінового, так і фенолового проктитів мазь “Естан” проявила більш виразну лікувальну дію, ніж препарати порівняння. Динаміка клінічних, гематологічних та біохімічних показників при лікуванні фенолового та формалінового проктитів у щурів маззю “Естан” були кращими, ніж результати, отримані при лікуванні маззю “Геморон” і “Ауробін” та супозиторіями “Гемороль”. Проведене морфологічне дослідження підтвердило більш виразну фармакотерапевтичну дію мазі “Естан”, ніж препаратів порівняння.

На моделі експериментального тромбофлебиту у кролів було встановлено, що мазь “Естан” проявляє виражену протизапальну, гіполіпідемічну та венопротективну дію та значно перевищує ефективність препарату, порівняння гелю “Венозний гель Др. Тайсс”. Це підтверджувалося клінічними, біохімічними, гематологічними та патоморфологічними дослідженнями.

Отже, проведений комплекс досліджень активності мазі “Естан” дозволив виявити широ-

кий спектр її фармакологічних властивостей: протизапальні, аналгетичні, репаративні, антимікробні, місцевоанестезуючі, венопротекторні. Досліджувана мазь “Естан”, порівняно зі всіма препаратами порівняння, має значні переваги, а саме: більш виразний позитивний вплив на біохімічні, клінічні, гематологічні та морфологічні показники на тлі формалінового, фенолового проктитів та експериментального тромбофлебиту і наявність антимікробних властивостей. Крім того, в порівнянні з маззю “Геморон” та гелем “Венозний гель Др. Тайсс” нова комбінована мазь має більш виразну аналгетичну, репаративну та протизапальну активність. Наведена фармакодинаміка відповідає вимогам до сучасних лікарських засобів, що призначені для симптоматичного лікування проктологічних захворювань. Результати експериментів є підставою для подальшого вивчення мазі “Естан” з метою впровадження в клінічну практику нового лікарського засобу для лікування проктологічних захворювань.

**Висновок.** Нова комбінована мазь “Естан” поєднує комплекс фармакологічних властивостей, що відповідають основним ланкам патогенезу проктологічних захворювань, а саме: протизапальну, аналгетичну, репаративну, антимікробну та місцевоанестезуючу дію. Фармакологічні властивості мазі “Естан” обумовлюють терапевтичну ефективність препарату при експериментальних проктитах.

**Перспективи подальших досліджень.** Отримані експериментальні дані обґрунтовують доцільність подальших досліджень мазі “Естан” з метою її впровадження у широку медичну практику для лікування проктологічних захворювань.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ: метод. рек. / под ред. Р. У. Хабриева. – М. : Медицина, 2005. – 832 с.

2. Матвієнко А. В. Морфологічні дослідження на етапі доклінічного вивчення лікарських засобів : метод. рек. ДФЦ МОЗ України / А. В. Матвієнко, Л. В. Степанова. – К., 2001. – 20 с.

3. Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибиотикам методом диффузии в агар с использованием дисков / под ред. Н. И. Гивенталя. – М., 1983. – 15 с.

4. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / за редакцією О. В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – 528 с.

5. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – 2001. – 320 с.

6. Яковлева Л. В. Можливості використання препарату дубильних речовин альтану для лікування

колітів / Л. В. Яковлева, І. В. Карбушева, Т. С. Сахарова. – Х. : Золоті сторінки, 2003. – 136 с.

7. Ferguson L. R. Role of plant polyphenols in genomic stability / L. R. Ferguson // Mutation Research. – 2001. – № 475. – P. 89-111. 59

8. Lin C. C. Antioxidant and free radical scavenging effects of the tannins / C. C. Lin, Y. F. Hsu, T. C. Lin // Anticancer Res. – 2001. – Vol. 21, № 1A. – P. 237-243.

9. Khan M. R. Antimicrobial activity of Evodia elleryana / M. R. Khan, M. Kihara, A. D. Omoloso // Fitoterapia. – 2000. – Vol. 71, № 1. – P. 72-74.

## PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF NEW FATHERLAND UNGUENT “ESTAN”: PRECLINICAL RESEARCH

ÓV. F. Moshchyts<sup>1</sup>, K. P. Bezditko, O. M. Shapoval

<sup>1</sup>PAT “CPZ “Chervona zirka”

National University of Pharmacy

SUMMARY. There are shown the study's results of pharmacological properties of new fatherland unguent “Estan”, which is based on extracts from the bark of oak and chestnut fruits. It was established that the unguent “Estan” is more pronounced than the reference drugs “Gemoron” and “Venous gel Dr. Tisse” analgesic, reparative, anti-inflammatory, antioxydative, venoprotective, anticoagulant and membranoprotective properties. Pharmacological wide spectrum action allows to use it as a means of symptomatic therapy of proctologic diseases.

KEY WORDS: proctologic diseases, symptomatic therapy, unguent “Estan”, extracts from the bark of oak and chestnut fruits, anti-inflammatory, analgesic, antimicrobial, venoprotective, reparative action.

УДК 612.461 : 612.017.2

## ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ МЕЛАТОНІНУ НА ХРОНОРИТМІЧНУ ОРГАНІЗАЦІЮ КИСЛОТОРЕГУЛЮВАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ НИРОК ПІД ВПЛИВОМ БЛОКАДИ МОНООКСИДУ НІТРОГЕНУ

ÓС. Б. Семененко

Буковинський державний медичний університет

РЕЗЮМЕ. У роботі досліджено вплив мелатоніну (МТ) на особливості циркадіанної організації кислото-регулювальної функції нирок на фоні блокади монооксиду нітрогену (NO). Встановлено, що блокада синтезу NO та уведення МТ знижують екскрецію іонів водню, аміаку, титрованих кислот, рН сечі. Отримані результати вказують на порушення фазової структури ритму екскреції кислот відносно хронограм контрольної групи щурів. КЛЮЧОВІ СЛОВА: мелатонін, циркадіанний ритм, нирки, монооксид нітрогену.

**Вступ.** Згідно із сучасними даними літератури відомо, що життєдіяльність організму забезпечується чітко скоординованою системою біологічних ритмів [1, 2]. Гормоном, який доносить інформацію про ритми до органів і тканин, є МТ [6,9]. Він забезпечує високу надійність функціонального стану організму [8].

Нирки, також, характеризуються чіткою часовою організацією функцій [7]. Особливо важливе значення в діагностиці і патології нирок мають циркадіанні функціональні підходи, пов'язані з порушенням кислото-основного гомеостазу [5]. Однак особливості хроноорганізації та механізму участі гормонів [4] у біоритмологічній регуляції

ниркових функцій залишаються недостатньо вивченими [3,10].

**Мета дослідження** – вивчити вплив МТ на добову організацію кислоторегулювальної функції нирок на фоні блокади NO.

**Матеріал і методи дослідження.** Досліди провели на 72 статевозрілих нелінійних самцях білих щурів масою 0,15-0,18 кг. Тварин утримували в умовах віварію при сталій температурі та вологості повітря на стандартному харчовому раціоні. Контрольну групу склали тварини (n=36), які перебували за умов звичайного світлового режиму (12.00С:12.00Т) упродовж семи діб. Досліджувану групу склали тварини (n=36), яким вводили Nw-нітро-L-аргінін (L-NNA) в дозі 20 мг/кг і паралельно МТ в дозі 0,5 мг/кг упродовж 7-ми днів. На 8-му добу тваринам проводили 5 % водне навантаження підігрітою до кімнатної температури водогінною водою і досліджували параметри кислоторегулювальної функції нирок за умов форсованого діурезу.

Експерименти проводили з 4-годинним інтервалом впродовж доби. Вивчали рН сечі, екскрецію іонів водню, титрованих кислот, аміаку, амонійний коефіцієнт. Результати обробляли статистично методом "Косинор-аналізу", а також параметричними методами варіаційної статистики. Отримані індивідуальні хронограми групували за принципом ідентичності максимальної акрофази і розраховували методом "Косинор-аналізу".

Дослідження в контрольних та експериментальних тварин у нічний період доби проводили

при слабкому (2 лк) червоному світлі, яке практично не впливає на біосинтез МТ шишкоподібною залозою (ШЗ). Всі етапи експерименту проведено з дотриманням основних вимог Європейської конвенції щодо гуманного ставлення до тварин.

Отримані експериментальні дані обробляли на персональних комп'ютерах пакетом програм EXCE-2003. Для всіх показників розраховували значення середньої арифметичної вибірки ( $\bar{x}$ ), її дисперсії і похибки середньої ( $S_x$ ). Для виявлення вірогідності відмінностей результатів використовували коефіцієнт Стьюдента (t). Вірогідними вважали значення, для яких  $p < 0,05$ .

**Результати й обговорення.** За стандартних умов добова організація кислоторегулювальної функції нирок відзначалася хроноритмічною періодичністю. Архітектоніка ритмів рН сечі та екскреції іонів водню мали обернено пропорційну залежність: із збільшенням екскреції іонів водню кислотність сечі зменшувалася. Динаміка екскреції титрованих кислот мала однофазний характер, а амплітуда ритму не перевищувала 25 %. Хроноритм екскреції аміаку двофазний. Середньодобовий рівень ритму становив  $37,9 \pm 1,43$  мкмоль/ 2 год.

За умов уведення МТ та блокади синтезу NO спостерігалось зниження екскреції іонів водню на фоні зниженої екскреції іонів натрію, що вказувало на пригнічення роботи натрій-водневого антипорту. Біоритмічно це віддзеркалилося зниженням у всі періоди доби рівня рН сечі (рис. 1).

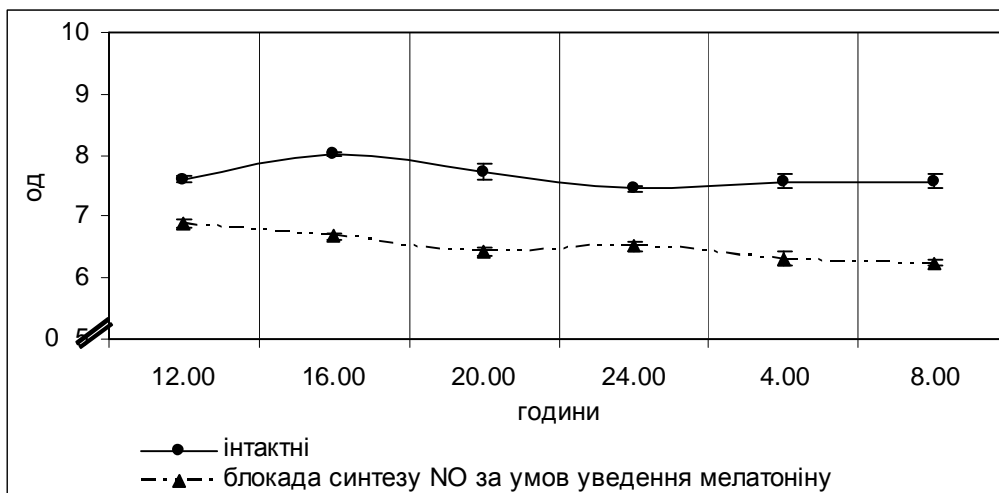


Рис. 1. Хроноритм рН сечі (од.) в білих щурів за умов уведення мелатоніну на фоні блокади синтезу монооксиду нітрогену.

Різке зниження кислотності сечі пов'язано також із зменшенням екскреції аміаку. Середньодобовий рівень та амплітуда ритму істотно знижувалися порівняно з контролем. Акрофазу екскреції аміаку виявляли о 16.00 год і 24.00, а батифазу о

20.00 год (рис. 1). Циркадіанна динаміка екскреції кислот, що титруються, відзначалася порушенням фазової структури ритму відносно хронограм контрольної групи щурів. При цьому мезор був вірогідно нижчим від контролю (табл. 1).

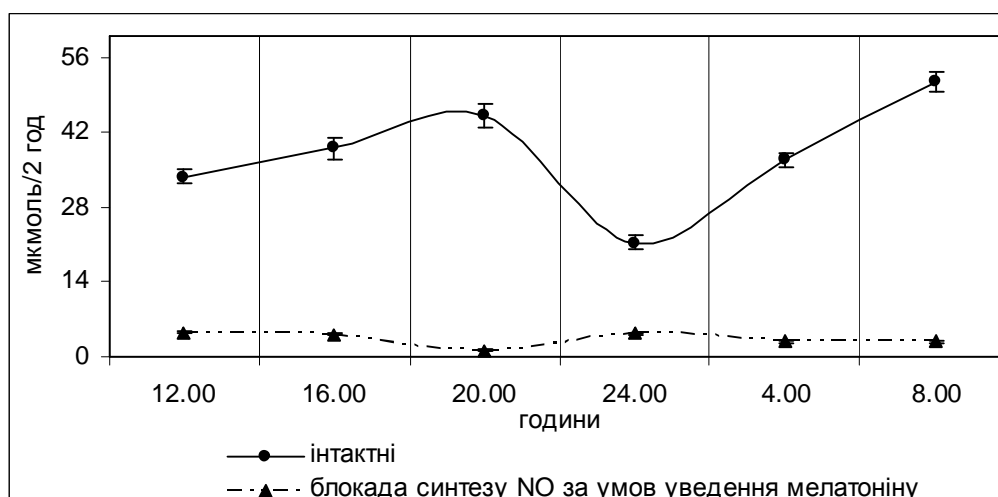


Рис. 2. Хроноритм екскреції аміаку (мкмоль/2год) в сечі білих щурів за умов уведення мелатоніну на фоні блокади синтезу монооксиду нітрогену.

Таблиця 1. Вплив мелатоніну та блокади монооксиду нітрогену на кислоторегулювальну функцію нирок білих щурів ( $\bar{x} \pm S_x$ )

Показник	Контрольні тварини		Блокада синтезу NO	
	мезор	амплітуда (%)	мезор	амплітуда (%)
pH сечі	7,7±0,08	2,5±0,61	6,5±0,07 p<0,001	3,6±0,41 p=0,165
Екскреція іонів водню, нмоль/2 год	2,8±0,25	19,5±1,71	1,7±0,11 p<0,002	21,6±0,72 p=0,264
Екскреція іонів водню, нмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,5±0,06	31,3±1,52	0,6±0,05 p=0,229	20,7±1,32 p<0,001
Екскреція кислот, що титруються, мкмоль/2 год	18,6±1,12	27,9±1,11	2,2±0,34 p<0,001	22,8±1,63 p=0,087
Екскреція кислот, що титруються, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	3,4±0,45	34,9±1,41	0,8±0,02 p<0,001	43,8±2,11 p<0,006
Екскреція аміаку, мкмоль/2 год	37,9±1,43	27,1±2,12	3,9±0,13 p<0,001	19,1±1,02 p<0,007
Екскреція аміаку, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	7,1±0,98	33,1±1,82	1,4±0,05 p<0,001	36,3±1,32 p=0,165
Амонійний коефіцієнт	2,1±0,15	13,2±1,82	1,9±0,08 p=0,267	13,8±0,91 P=0,774

**Висновки.** Уведення мелатоніну на фоні блокади монооксиду нітрогену призводило до істотних порушень хроноритмічної організації кислоторегулювальної функції нирок, порівняно з контрольною групою тварин. Основними проявами виявлених змін є:

1. У всі періоди доби рівень pH сечі та аміаку істотно знижувався.

2. Зниження екскреції іонів водню на фоні зниженої екскреції іонів натрію вказувало на пригнічення роботи натрій-водневого антипорту.

3. Циркадіанна динаміка екскреції кислот, що титруються, відзначалася порушенням фазової структури ритму зі зниженням середньодобового рівня та амплітуди ритму відносно хронограм контрольної групи щурів.

**Перспективи подальших досліджень.** У подальшому планується з'ясувати роль мелатоніну в циркадіанній організації екскреторної функції нирок.

ЛІТЕРАТУРА

1. Анисимов В. Н. Эпифиз, биоритмы и старение организма / В. Н. Анисимов // Успехи физиол. наук. – 2008. – Т. 39, № 4. – С. 40-65.
2. Арушанян Э. Б. Гормон эпифиза мелатонин и его лечебные возможности / Э. Б. Арушанян // Рос. мед. ж. – 2005. – Т. 13, № 26. – С. 1755-1760.
3. Гоженко А. І. Функціональний стан нирок при хронічній блокаді синтезу оксиду азоту в щурів / А. І. Гоженко, Н. І. Куксань, І. В. Погоріла // Мед. хім. – 2002. – Т. 4, № 4. – С. 65-66.
4. Горбач Т. В. Динамика содержания метаболита оксида азота и адениловых нуклеотидов в почках при экспериментальном гломерулонефрите / Т. В. Горбач, В. И Жуков // Клин. и эксперим. мед. – 2004. – Т. 13, № 1-2. – С. 97-99.
5. Коркушко О. В. Шишковидная железа: физиологическая роль в организме, функциональная недостаточность в пожилом возрасте, возможные пути коррекции / О. В. Коркушко, В. Б. Шатило // Мед. Всесвіт. – 2003. – № 2. – С. 84-93.
6. Лазаров С. Оксид азота, реактивные метаболиты азота и нитроксинергические процессы. Клиническое применение / С. Лазаров, Е. Янев, М. Пенев // Мед. прегл. медицинского университета. София. Центр. мед. библи. – 2005. – Т. 1, № 3. – С. 55-58.
7. Пішак В.П. Зміни циркадіанних ритмів функцій нирок за різної функціональної активності шишкоподібної залози / В. П. Пішак, Р. Є. Булик, Ю. М. Вепрюк // Клін. та експерим. патол. – 2004. – Т. 3, № 1. – С. 60-65.
8. Arendt J. Melatonin as a chronobiotic / J. Arendt, D. C. Srene // Sleep Med Rev. – 2005. – Vol. 9, № 1. – P. 25-39.
9. Corpas F. J. Constitutive arginine-dependent Nitric Oxide synthase activity in different organs of pea seedlings during plant development" / F. J. Corpas // Planta 2006. – Vol. 224, № 2. – P. 246-254.
10. Prata-Lima M. F. Effects of melatonin on the ovarian response to pinealectomy or continuous light in female rats: similarity with polycystic ovary syndrome / M. F. Prata-Lima, E. C. Bacarat, M. J. Simoness // Brazil J. Med. Biol. Res. – 2004. – Vol. 37. – P. 987-995.

**PECULIARITIES OF MELATONIN EFFECT ON THE CHRONORHYTHMICAL ORGANIZATION OF THE RENAL ACID-REGULATING FUNCTION UNDER THE INFLUENCE OF NITROGEN MONOXIDE BLOCK**

**ÓS. B. Semenenko**

*Bukovynian State Medical University*

**SUMMARY.** In the research there has been studied the effect of melatonin (MT) on the peculiarities of the chronoorganization of the acid-regulating function of kidneys under the influence of the nitrogen monoxide (NO) block. It has been found that NO block and the introduction of MT reduce the excretion of hydrogen ions, ammonia, titrated acids, urinary pH. The obtained results indicate on the disturbance of the phasic structure of the excretion rhythm of acids in regulation to the chronograms of the control group of rats.

**KEY WORDS:** melatonin, circadian rhythm, kidneys, nitrogen monoxide.

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ НОВИХ ПЕСАРІЇВ “КЛІМЕДЕКС”

О. К. Степанова, О. В. Должикова, Л. М. Малоштан, В. Є. Добрава

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

**РЕЗЮМЕ.** У статті наведені результати експериментального дослідження антиексудативної дії нових песаріїв “Клімедекс”. Доведено, що досліджувані песарії перевершують за виразністю антиексудативної активності препарати порівняння – вагінальні таблетки “Мікожинакс” та “Супозиторії з обліпиховою олією”. Отримані дані свідчать про доцільність поглибленого вивчення супозиторіїв “Клімедекс” як перспективного лікарського засобу для лікування запальних захворювань жіночих статевих органів.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** запальні захворювання жіночих статевих органів, песарії, протизапальні властивості.

**Вступ.** Вивчення проблеми запальних захворювань жіночих статевих органів (ЗЗЖСО) є стратегічно важливою, оскільки 60-65 % усіх гінекологічних хворих – пацієнтки з запаленням геніталій. Підвищення якості діагностики, введення в практику сучасних принципів лікування та профілактики може не тільки покращити якість життя таких пацієнток, але й зберегти репродуктивний потенціал [1, 2].

Для лікування захворювань в акушерстві та гінекології поряд з препаратами системної дії призначають вагінальні засоби для місцевого застосування (песарії, вагінальні креми та мазі, вагінальні капсули, тампони тощо). Враховуючи те, що саме запалення відіграє головну роль у патогенезі розвитку ЗЗЖСО, обов'язковим є вивчення протизапальних властивостей нових лікарських засобів, що пропонуються для лікування даної патології.

**Мета дослідження** – вивчення нових песаріїв, умовно названих “Клімедекс” (вміст: гідрофобна основа - вітепсол, загальна кількість діючих речовин 555 мг), що були розроблені на кафедрі ТЛ НФаУ під керівництвом професора Т. Г. Ярних [3], на лейкотриєнову ланку запалення.

**Матеріал і методи дослідження.** Досліди проводили на статевозрілих щурах-самцях вагою 180-200 г, яких відбирали у дослід в одній фазі естрального циклу. Тварин поділили на три групи: 1 група – контрольна (інтактний контроль); 2 група – група модельної патології; 3 група – дослідна група тварин, яким за годину до експерименту вводили досліджувані песарії “Клімедекс”; 4 група – тварини, яким вводили препарат порівняння – вагінальні таблетки “Мікожинакс”; 5 група – тварини, яким вводили препарат порівняння “Супозиторії з обліпиховою олією”. Дози препаратів порівняння розраховували за допомогою коефіцієнтів видової стійкості за Ю. Р. Риболовцевим [4].

Гострий зимозановий набряк викликали введенням у піхву 2 % розчину зимозану. Зимозан – структурний полісахарид клітинної оболонки дріжджів, який здатний викликати локальну гостру запальну реакцію. Лейкотрієни є одними з найбільш важливих медіаторів на ранній стадії зимозанового запалення, а інгібітори ферменту ліпооксигенази, що беруть участь в їх утворенні, здатні запобігати розвитку запалення, викликаного лейкотриєнами [5].

Дослідження впливу нових песаріїв “Клімедекс” проводили за допомогою розробленої нової методики визначення протизапальної активності вагінальних лікарських засобів, що дозволяє оцінити зміни стану запального процесу під впливом лікарських засобів, що досліджуються, за зміною локальної температури [6]. Згідно з вимогами стандарту GLP, методика дозволяє одержувати статистично доказову оцінку протизапальної активності вагінальних препаратів. Протизапальну активність досліджуваного засобу визначали за різницею між початковою локальною температурою у піхві та локальною температурою, зафіксованою через заданий проміжок часу. Результати експерименту статистично обробляли з використанням загальноприйнятих методів [7].

**Результати й обговорення.** Як свідчать результати досліджень, на тлі лікування песаріями “Клімедекс” набряк пригнічувався протягом всього експерименту (через півгодини, годину, півтори та дві години), а показник протизапальної активності становив 76,92 %, 74,03 %, 89,09 % та 45,75 % відповідно. У тварин, яким вводили препарат порівняння – вагінальні таблетки “Мікожинакс”, показник протизапальної активності становив 46,16 %, 64,93 %, 34,54 % та 43,75 % відповідно. В групі тварин, лікування яких проводили “Супозиторіями з обліпиховою олією”, протизапальна активність відповідала значенням 30,78 %, 61,04 %, 29,09 % та 35,42 % протягом експерименту.

Таблиця 1. Протизапальна активність досліджуваних засобів на моделі зимозанового набряку

Досліджуваний засіб	Протизапальна активність, %			
	Час вимірювання, годин			
	0,5	1	1,5	2
Песарії “Клімедекс”	76,92 %	74,03 %	89,09 %	45,75 %
Вагінальні таблетки “Мікожинакс”	46,16 %	64,93 %	34,54 %	43,75 %
“Супозиторії з обліпиховою олією”	30,78 %	61,04 %	29,09 %	35,42 %

Таким чином, нові песарії “Клімедекс” за виразністю протизапальної активності на моделі зимозанового набряку перевершують препарат порівняння – вагінальні таблетки “Мікожинакс” у 1,66, 1,14 та 2,41 раза через півгодини, годину та півтори години відповідно, лише на другій годині експерименту протизапальна активність достовірно не відрізнялась від показників досліджуваного засобу. “Супозиторії з обліпиховою олією” значно поступались за виразністю протизапальної активності досліджуваним песаріям “Клімедекс”, у 2,57, 1,21, 3,06 та 1,29 раза відповідно.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Антоненко І. В. Оптимізація комплексного лікування хворих з запальними захворюваннями жіночих статевих органів змішаної етіології : дис. канд. мед. наук: 14.01.01 / Антоненко Інса Володимирівна. – О., 2006. – 144 с.

2. Чайка В. К. Заноцин ОД: Комплаєнтність і ефективність в ліченні хронічних воспалительних захворювань органів малого таза у жінок / В. К. Чайка, О. Н. Долгошапка // Здоровье женщины. – 2006. – № 3 (27). – С. 56-60.

3. Заявка на винахід Україна, МПК (2010) А61К 9/02 А61К 31/00 А61К 36/72 А61Р 15/02 Засіб у формі песаріїв для лікування інфекційно-запальних гінекологічних захворювань / Степанова К. О., Должикова О. В., Маллоштан Л. М., Левачкова Ю. В., Чушенко В. М.; заявник і патентовласник Національний фармацевтичний університет. – № а 2010 13756; заявл. 19.11.2010.

**Висновок.** Експериментальні дані дозволяють стверджувати, що нові песарії “Клімедекс” активно попереджують вивільнення лейкотрієнів та знижують гостру запальну реакцію на ранніх стадіях ураження. Досліджувані песарії мають виразну протизапальну активність та достовірно перевищують за протизапальною активністю препарати порівняння – вагінальні таблетки “Мікожинакс” та “Супозиторії з обліпиховою олією”.

#### Перспективи подальших досліджень.

Отримані результати свідчать про доцільність подальшого поглибленого вивчення песаріїв “Клімедекс” в якості перспективного лікарського засобу для лікування запальних захворювань жіночих статевих органів.

4. Рыболовлев Ю. Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности [Текст] / Ю. Р. Рыболовлев, Р. С. Рыболовлев // Доклады АН СССР, 1979. – Т. 247, № 6. – С. 1513-1516.

5. Доклінічні дослідження лікарських засобів : методичні рекомендації / за ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – 528 с.

6. Заявка на винахід Україна, МПК (2011) G01 № 25/00 А61 В 17/42 А61 К 9/00 А61 Р 15/02 Спосіб визначення протизапальної активності вагінальних лікарських засобів на моделі гострого запалення піхви / Степанова К. О., Должикова О. В., Добрава В. Є., Маллоштан Л. М.; заявник і патентовласник Національний фармацевтичний університет. – № а 2011 05765; заявл. 10.05.2011.

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

## EXPERIMENTAL STUDY OF ANTIINFLAMMATORY PROPERTIES OF NEW PESSARIES “KLIMEDEKS”

Ó. O. Stepanova, O. V. Dolzhykova, L. M. Maloshtan, V. Ye. Dobrova

National University of Pharmacy, Kharkiv

**SUMMARY.** The article presents the results of experimental study of the anti-exudative effect of the new pessaries “Klimedeks”. It was proved that examined pessaries exceed the effectiveness expressed of the reference medicine in anti-exudative effect – the vaginal tablets “Mycogynax” and «Hippopheae oleum suppositories». The received results testify to expediency of the further profound study of new combined suppositories “Klimedeks” as a perspective medicine of inflammatory diseases of female genitals.

**KEY WORDS:** inflammatory diseases of female genitals, pessaries, anti-exudative effect.

## **ЕКСПРЕСІЯ CD-РЕЦЕПТОРІВ У СУБПОПУЛЯЦІЯХ CD4<sup>+</sup> ТА CD8<sup>+</sup>-ЛІМФОЦИТІВ ТИМУСА ЩУРІВ ЗІ СТРЕПТОЗОТОЦИН-ІНДУКОВАНИМ ДІАБЕТОМ, УСКЛАДНЕНИМ ІШЕМІЧНО-РЕПЕРFUЗІЙНИМ ПОШКОДЖЕННЯМ ГОЛОВНОГО МОЗКУ**

**О. В. Ткачук**

*Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці*

**РЕЗЮМЕ.** Проведено імуногістохімічне дослідження поєданого впливу експериментального цукрового діабету та ішемії-реперфузії головного мозку на експресію CD-рецепторів із використанням моноклональних антитіл до CD4 і CD8-антигенів щурів. Встановлено, що ішемія-реперфузія головного мозку в контрольних щурів і тварин із діабетом має різноспрямований вплив на експресію рецепторів CD4<sup>+</sup> в обох зонах тимуса і CD8<sup>+</sup> – у кірковій зоні цієї залози.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** стрептозотоцин, цукровий діабет, тимус, ішемія-реперфузія головного мозку, експресія рецепторів CD4, CD8/

**Вступ.** Роль тимуса в порушенні процесів автотолерантності при формуванні автоімунних захворювань є провідною [1, 2]. Немає сумнівів стосовно того, що в механізмах розвитку цукрового діабету 1 типу порушенням автотолерантності належить тригерна роль [3, 4, 5]. У подальшому автоімунні розлади призводять до системних уражень нервової, ендокринної систем, внутрішніх органів, імунорегуляторних розладів [1, 6]. Цукровий діабет із часом стає фоном захворюванням, на тлі якого має місце ускладнений перебіг багатьох інших патологічних станів, зокрема, порушення мозкового кровообігу та інсульту [7]. Останні стають причиною пошкодження гематоенцефалічного бар'єру, виходу в кров нейроспецифічних білків, які ініціюють автоімунні механізми, а поява нейроантитіл поглиблює пошкодження нервової тканини [8, 9]. Взаємне обтяження двох патологічних станів, у природі яких не останнє місце належить автоімунним процесам, потребує вивчення імунної дисфункції, яка виникає за цих умов, що обґрунтовує актуальність подібних досліджень.

**Мета дослідження** – вивчити експресію CD-рецепторів у субпопуляціях CD4<sup>+</sup> та CD8<sup>+</sup>-лімфоцитів тимуса щурів зі стрептозотоцин-індукованим цукровим діабетом, ускладненим ішемією-реперфузією головного мозку.

**Матеріал і методи дослідження.** У шестимісячних білих нелінійних самців-щурів (контрольних та тих, яким у віці два місяці моделювали цукровий діабет шляхом однократного внутрішньоочеревинного уведення стрептозотоцину (Sigma, США, 60 мг/кг маси тіла)) [5, 7] здійснювали двобічне припинення кровотоку по сонних артеріях протягом 20 хв із наступною реперфузією [10]. У дослід відбирали щурів із рівнем глікемії вище 10 ммоль/л. Контрольні групи формували з щурів без та з цукровим діабетом,

у котрих сепарували сонні артерії, подразнювали їх стінку не припиняючи кровотоку. Тварин виводили з експерименту на 12 добу після моделювання ішемії декапітацією під наркозом. Тимус 18 год фіксували в розчині Буена, здійснювали стандартну гістологічну обробку, заливали в парафін, готували серійні зрізи товщиною 5 мкм після їх регідрування і 24-годинної інкубації з IgG1 мишей до CD4 та CD8 щура, кон'югованими з FITS (Beckman Coulter, США). Імуногістохімічним методом прямої імунофлуоресценції визначали експресію CD4- та CD8-маркерів Т-лімфоцитів.

На флуоресцентному мікроскопі AXIOSKOP вивчали CD4<sup>+</sup>- і CD8<sup>+</sup>-клітини кіркової та мозкової зон тимуса. Зображення вводили в комп'ютерну систему цифрового аналізу VIDAS-386 (Kontron Elektronik, Німеччина). Ідентифікацію клітин в отриманому зображенні проводили за допомогою пакета прикладних програм VIDAS-2.5, розробленого на основі макромови програмування VIDAS [11,12].

Результати досліджень опрацьовано за допомогою пакета прикладних програм Statistica (Statsoft, США). Статистичну значимість відмінностей оцінювали з використанням t-критерію Стьюдента для незалежних вибірок. Дані представлені у вигляді середніх арифметичних та стандартного відхилення.

**Результати й обговорення.** Ішемічно-реперфузійне пошкодження головного мозку в контрольних щурів достовірно збільшило експресію CD-рецепторів у субпопуляціях великих та середніх CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів кіркової зони тимуса (табл. 1). Чотиримісячний цукровий діабет посилює експресію рецепторів даного маркера у всіх досліджених субпопуляціях лімфоцитів кіркової зони, а реакція тварин даної групи на ішемію-реперфузію докорінно відрізнялася від



Таблиця 1. Щільність CD-рецепторів ( $E_{\text{Ф}}$ ) CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів тимуса щурів зі стрептозотоцин-індукованим діабетом, ускладненим ішемічно-реперфузійним пошкодженням головного мозку ( $M \pm m$ )

Група спостереження	CD4 <sup>+</sup> лімфобласти	CD4 <sup>+</sup> великі лімфоцити	CD4 <sup>+</sup> середні лімфоцити	CD4 <sup>+</sup> малі лімфоцити
Кіркова зона				
Контроль	1,029±0,029	0,976±0,013	0,890±0,006	0,771±0,004
Ішемія-реперфузія	1,024±0,050	1,114±0,029*	1,076±0,012*	0,788±0,007
Діабет	1,140±0,024*	1,095±0,018*	1,008±0,009*	0,801±0,005*
Діабет та ішемія-реперфузія	1,035±0,053	1,028±0,030	0,969±0,012^	0,719±0,005^
Медулярна зона				
Контроль	1,106±0,031	1,112±0,016	0,952±0,007	0,871±0,005
Ішемія-реперфузія	1,284±0,048*	1,287±0,022*	1,189±0,012*	0,947±0,007*
Діабет	1,316±0,016*	1,232±0,014*	1,158±0,008*	0,977±0,005*
Діабет та ішемія-реперфузія	1,181±0,046^	1,257±0,025	1,164±0,013	0,890±0,007^

Примітки тут та в наступній таблиці:

- \* – вірогідність змін щодо показників у контрольних тварин;
- ^ – вірогідність змін щодо показників у тварин із цукровим діабетом.

такої в контрольних щурів – у них виявлено зниження експресії CD-рецепторів в CD4<sup>+</sup>- середніх та CD4<sup>+</sup>- малих лімфоцитах.

У мозковій зоні тимуса зростання експресії CD-рецепторів у тварин контрольної групи, яким було виконано двобічну каротину ішемію-реперфузію, виявлено в усіх субпопуляціях тимоцитів. Такою ж була реакція даного показника і у тварин із цукровим діабетом. На 12 добу ішемічно-реперфузійного періоду в щурів із діабетом відбулося зниження експресії CD-рецепторів у CD4<sup>+</sup>-лімфобластах та CD4<sup>+</sup>- малих лімфоцитах.

Таким чином, обидві патології, в патогенезі яких присутній автоімунний компонент, спричиняють зростання експресії CD-рецепторів у CD4<sup>+</sup>-лімфоцитах як кіркової, так і мозкової зон тимуса, однак, у цілому, цукровий діабет спричиняє більш потужні зміни. Проте стан експресії CD4-рецепторів може бути інформативним лише при сукупній оцінці з кількістю клітин із фенотипом CD4<sup>+</sup>. Нашими попередніми дослідженнями встановлено [13], що цукровий діабет, ішемія-реперфузія мозку в контрольних тварин та щурів із діабетом супроводжуються зниженням сумарної щільності лімфоцитів із фенотипом CD4<sup>+</sup> та окремих їх субпопуляцій. Тому посилення експресії CD4-рецепторів у лімфоцитах тимуса після ішемії-реперфузії мозку в контрольних тварин та при цукровому діабеті може бути компенсаторною реакцією, яка виникає на зниження загальної кількості CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів, а зниження експресії даних рецепторів на тлі зменшення кількості CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів, що має місце при поєднанні

цукрового діабету та ішемії-реперфузії мозку, характеризує зниження CD4<sup>+</sup>-хелперної функції.

Однак така інформація без урахування кількості та функціонального стану CD8<sup>+</sup>-лімфоцитів, яким притаманна супресорна функція, є досить однобічною. Тому наступним етапом нашого дослідження стало вивчення експресії їх рецепторів у тимусі за зазначених вище патологічних станів (табл. 2). Воно показало, що в кірковій зоні тимуса контрольних тварин після ішемії-реперфузії мозку та щурів із цукровим діабетом відбулося посилення експресії CD-рецепторів у всіх субпопуляціях CD8<sup>+</sup>-лімфоцитів. Однак ішемія-реперфузія мозку в щурів із діабетом призвела до тотального зниження даного показника.

Що стосується мозкової зони, то в CD8<sup>+</sup>-лімфоцитах тимуса щурів усіх експериментальних груп тут мало місце пригнічення експресії CD-рецепторів. Слід зазначити, що посилення експресії CD-рецепторів в кірковій зоні тимуса контрольних тварин після ішемії-реперфузії мозку та щурів із цукровим діабетом і зниження її при поєднанні діабету з ішемічно-реперфузійним пошкодженням мозку відбулося на тлі зменшення сумарної щільності та щільності всіх субпопуляцій CD8<sup>+</sup>-лімфоцитів [13]. У цілому, це свідчить на користь зниження супресорної функції лімфоцитів даної зони тимуса, особливо у тварин із діабетом та поєднанням діабету й ішемії-реперфузії, де нами раніше встановлено зростання імунорегуляторного індексу [13]. Сукупний аналіз стану даної функції в мозковій зоні тимуса також

Таблиця 2. Щільність CD-рецепторів ( $E_{\text{тф}}$ ) CD8<sup>+</sup>-лімфоцитів тимуса щурів зі стрептозотоцин-індукованим діабетом, ускладненим ішемічно-реперфузійним пошкодженням головного мозку ( $M \pm m$ )

Група спостереження	CD8 <sup>+</sup> лімфобласти	CD8 <sup>+</sup> великі лімфоцити	CD8 <sup>+</sup> середні лімфоцити	CD8 <sup>+</sup> малі лімфоцити
Кіркова зона				
Контроль	0,940±0,011	0,967±0,007	0,896±0,005	0,770±0,004
Ішемія-реперфузія	1,110±0,024*	1,110±0,012*	1,037±0,006*	0,813±0,003*
Діабет	1,131±0,017*	1,170±0,017*	1,081±0,010*	0,885±0,007*
Діабет та ішемія-реперфузія	0,676±0,024^	0,825±0,030^	0,780±0,014^	0,649±0,006^
Медулярна зона				
Контроль	1,041±0,012	1,063±0,007	0,941±0,005	0,832±0,005
Ішемія-реперфузія	0,975±0,016*	0,988±0,014*	0,943±0,008	0,773±0,004*
Діабет	0,888±0,014*	0,952±0,013*	0,926±0,009	0,806±0,005*
Діабет та ішемія-реперфузія	0,823±0,015^	0,863±0,016^	0,830±0,009^	0,691±0,005^

показав, що у тварин із діабетом та після ішемії-реперфузії в контролі відбувається паралельне зниження щільності CD8-рецепторів та CD8<sup>+</sup>-лімфоцитів, проте при поєднанні діабету та ішемії-реперфузії результати не настільки однозначні. У щурів даної експериментальної групи сумарна щільність CD8<sup>+</sup>-лімфоцитів не змінилася, а CD8<sup>+</sup>-малих – навіть зросла, хоча експресія рецепторів клітин даного фенотипу достовірно знизилася. Імунорегуляторний індекс при цьому стані зменшився, що нібито мало б характеризувати посилення супресорної функції, однак якщо зіставити експресію CD4<sup>+</sup>- та CD8-рецепторів, то в контрольних тварин їх співвідношення становить 1,06, а при поєднанні діабету та ішемії-реперфузії – 1,34, що свідчить про переважання експресії рецепторів CD-хелперів. Таким чином, проведені нами дослідження свідчать, що вирахування імунорегуляторного індексу лише на підставі загальної кількості CD4<sup>+</sup>- та CD8<sup>+</sup>-лімфоцитів без урахування інтен-

сивності експресії їх рецепторів є некоректним і може призвести до помилкових висновків.

**Висновки.** 1. Чотиримісячний цукровий діабет та ішемія-реперфузія головного мозку у тварин контрольної групи посилюють експресію CD-рецепторів кіркової та мозкової зон тимуса, а поєднання цукрового діабету та ішемії-реперфузії призводить до зниження експресії даних рецепторів в CD4<sup>+</sup>-лімфоцитах обох зон тимуса.

2. Ішемічно-реперфузійне пошкодження головного мозку в контрольних щурів та цукровий діабет посилюють експресію в CD8<sup>+</sup>-лімфоцитах кіркової зони тимуса, пригнічують її у тварин із поєднаним впливом діабету та ішемії-реперфузії та у тварин усіх експериментальних груп – у мозковій зоні залози.

**Перспективи подальших досліджень.** У подальшому планується дослідити морфометричні параметри клітин тимуса, що експресують CD-рецептори, в щурів із поєднаним впливом цукрового діабету та ішемії-реперфузії головного мозку.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Иммунологические особенности органоспецифических аутоиммунных эндокринных заболеваний / Е. А. Селиванов, Т. В. Глазанова, Л. Н. Бубнова, В. И. Мазуров // Мед. акад. журн. – 2008. – Т. 8, № 1. – С. 237-242.
2. Кравчун Н. А. Современный взгляд на сочетанную аутоиммунную эндокринную патологию / Н. А. Кравчун, И. В. Чернявская // Пробл. эндокринной патол. – 2008. – № 1. – С. 84-91.
3. Камышный А.М. Влияние экспериментального сахарного диабета на процессы дифференцировки лимфоцитов в тимусе у крыс со спонтанной гипертензией / А. М. Камышный // Вісник морфології. – 2007. – № 13 (1). – С. 48-52.

4. Любомирская В. А. Динамика лимфоидной популяции тимуса при экспериментальном сахарном диабете у крыс // Укр. мед. альманах. – 2002. – № 3. – С. 80-82.

5. Importance of a thymus dysfunction in the pathophysiology of type 1 diabetes / V. Geenen, F. Brilot, C. Louis [et al.] // Rev. Med. Liege. – 2005. – Vol. 60, № 5-6. – P. 291-295.

6. Geenen V. Role the thymus in the development of tolerance and autoimmunity towards the neuroendocrine system / V. Geenen, F. Brilot // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2003. – Vol. 992. – P. 186–195; Impaired wound healing after cerebral hypoxia-ischemia in the diabetic mouse / R. Kumari, L. B. Willing, J. K. Krady [et al.] // J. Cereb. Blood Flow. Metabol. – 2007. – Vol. 27, № 4. – P. 710–718.

7. Аутоиммунные механизмы при ишемии / Н. Константинова, В. И. Скворцова, И. Еремин [и др.] // Аллергол. и иммунология. – 2005. – Т. 6, № 2. – С. 147–149.
8. Цимбалюк В. И. Роль некоторых нейроиммунных и сосудистых факторов при ишемических повреждениях головного мозга / В. И. Цимбалюк, М. С. Бровченко // Укр. мед. часопис. – 2005. – № 4 (48). – С. 25–28.
9. Прогностическое значение маркеров воспаления и аутоантител к нейроспецифическим антигенам у больных с острым ишемическим инсультом / Н. Ю. Рулева, П. Р. Камчатнов, Т. К. Люкова [и др.] // Аллергол. и иммунология. – 2004. – Т. 5, № 1. – С. 211.
10. Скибо Г. Н. Использование различных экспериментальных моделей для изучения клеточных механизмов ишемического поражения мозга / Г. Н. Скибо // Патология. – 2004. – Т. 1, № 1. – С. 22–30.
11. Алгоритм автоматичного аналізу лімфоїдної популяції тимуса / А. В. Абрамов, Ю. М. Колесник, В. А. Любомирська, О. М. Камишний // Вісн. морфол. – 2002. – № 2. – С. 361–362.
12. Эффекты многократного введения нейропептида Y на структуру лимфоидной популяции тимуса в норме и при экспериментальном сахарном диабете / А. В. Абрамов, А. М. Камишный, В. А. Любомирская, Ю. М. Колесник // Запорож. мед. журн. – 2003. – № 5. – С. 4–6.
13. Ткачук О. В. Диференціація лімфоцитів у тимусі щурів зі стрептозототин-індукованим діабетом, ускладненим ішемічно-реперфузійним пошкодженням головного мозку // Клінічна та експериментальна патологія. – 2010. – Т. IX, № 1. – С. 77–81.

## EXPRESSION OF CD-RECEPTORS IN CD4<sup>+</sup>- AND CD8<sup>+</sup>- LYMPHOCYTES SUBPOPULATION IN THYMUS OF RATS WITH STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETES COMPLICATED WITH ISCHEMIA-REPERFUSION OF BRAIN

Ó. V. Tkachuk

*Bukovynian State Medical University, Chernivtsi*

SUMMARY. There was conducted an immunohistochemical investigation of the combined influence of streptozotocin-induced diabetes and brain ischemia-reperfusion on the expression of CD-receptors in CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup>- lymphocytes subpopulation in thymus with used of monoclonal antibodies to CD4 and CD8 rats antigens. It was ascertained that the brain ischemia-reperfusion has contrary influence on the expression of CD-receptors in CD4<sup>+</sup> in both timic zones and CD8<sup>+</sup> – in cortical zone.

KEY WORDS: streptozotocin, diabetes mellitus, thymus, brain ischemia-reperfusion, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>-receptors expression.

УДК 615–099+615.75+615.739.15–577.1]–001.5

## ЗМІНИ АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ У ЩУРІВ ПРИ КОМБІНОВАНОМУ ТОКСИЧНОМУ УРАЖЕННІ ПАРАЦЕТАМОЛОМ ТА СОЛЯМИ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ

Ó. Н. Я. Трубич

*Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського*

РЕЗЮМЕ. Досліджено вплив окремого та поєданого введення парацетамолу та солей важких металів на показники антиоксидантної системи за комбінованої дії парацетамолу і солей кадмію та свинцю. Показано, що інтоксикацію парацетамолом на тлі тривалого уведення кадмію хлориду та свинцю ацетату супроводжується змінами в антиоксидантній системі, що проявляється зниженням антиоксидантного статусу.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: парацетамол, важкі метали, антиоксидантна система, печінка, інтоксикація, комбінована дія.

**Вступ.** На сьогодні захворювання печінки займає одне з перших місць серед гострих захворювань органів черевної порожнини, характеризується тяжкістю ускладнень та високим рівнем летальності, зокрема при деструктивних формах [2, 4, 6]. Перебіг даної патології може суттєво обтяжуватись при ураженні внутрішніх органів, яке завдячує токсичній дії препаратів.

Серед низки медичних засобів велику роль відіграють аналгетики.

Парацетамол є добре відомим аналгетиком-антипіретиком і, при правильному використанні, одним із найбільш безпечних лікарських засобів [14,18]. Тим не менше, при його передозуванні можуть виникнути централобулярні некрози печінки, що нерідко закінчуються летально.

Встановлено, що гепатотоксичність парацетамолу проявляється в процесі його метаболізму в печінці. Більша частина препарату в результаті кон'югації з цистеїном, глюкуроною і сірчаною кислотами перетворюється в неактивні метаболіти, а невелика кількість зв'язується з цитохромом Р-450 із подальшим неспецифічним гідроксидуванням в хімічно активні метаболіти, одним з яких є N-оксиацетомінофен [13]. Цей метаболіт в дегідрованій ацетомідохінонній формі має значну гепатотоксичність, або вступає в взаємозв'язок з життєво важливими макромолекулами гепатоцитів – білками, ферментами. Отже, гепатотоксичність парацетамолу визначається не тільки ступенем передозування, але і інтенсивністю метаболізму його в печінці [17].

Для виявлення особливостей перебігу гострого ураження парацетамолом велике значення мають дослідження його впливу в комбінації з іншими токсичними чинниками. Серед останніх провідна роль належить важким металам, особливо солям кадмію та свинцю. Ці метали належать до другого класу небезпечності й характеризуються не лише великою міграційною здатністю у системі ґрунт-рослина-тварина-людина, а й високою кумулятивністю [5, 6]. Даних щодо впливу парацетамолу на стан антиоксидантної системи в доступній нам літературі недостатньо, а робіт, в яких було б досліджено поєднану дію парацетамолу, свинцю та кадмію, ми взагалі не знайшли.

**Мета дослідження** – вивчити динаміку показників антиоксидантної системи у тварин з гострим отруєнням парацетамолом на тлі хронічного ураження солями кадмію та свинцю.

**Матеріал і методи дослідження.** Досліди проводились на білих безпородних щурах-самцях масою 180-200 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію. У роботі використовувались солі важких металів – свинцю ацетат в дозі 11 мг/кг і кадмію хлорид в дозі 3,3 мг/кг маси тіла, що становить відповідно 0,05 LD<sub>50</sub>, які вводили внутрішньошлунково щоденно протягом 30 діб. Гостре отруєння парацетамолом моделювали шляхом дворазового внутрішньошлункового введення АФ в дозі 1250 мг/кг маси тіла (1/2 LD<sub>50</sub>) у вигляді суспензії на 2 % розчині крохмалю на 31-шу і 32-гу доби експерименту. Інтактним тваринам вводили відповідну кількість 2 % розчину крохмалю. Піддослідні тварини були поділені на 4 групи: 1 – інтактні, 2 – уражені парацетамолом, 3 – уражені кадмію хлоридом і свинцю ацетатом, 4 – тварини, яким після 3-денного уведення кадмію хлориду і свинцю ацетату вводили парацетамол. Щурів декапітували під тіопенталовим наркозом на 1-шу, 3-тю та 5-ту доби після введення парацетамолу. Для дослідження брали плазму крові. Для вивчення анти-

оксидантної системи використовували такі методики. Глутатіонредуктазну активність визначали за кількістю НАДФ·Н, що використовується у ферментативній реакції відновлення окисленого глутатіону [9]. Активність ГП визначали за методом, описаним у роботах [7, 9]. Принцип методу для визначення відновленого глутатіону полягає в тому, що при взаємодії 5,5'-дитіобіс (2-нітробензойної) кислоти (реактив Елмана) з вільними SH-групами відновленого глутатіону відбувається утворення тіонітрофенільного аніону, кількість якого прямо пропорційна вмісту SH-груп. Активність СОД визначали за методом [12]. Отримані цифрові дані обробляли методом варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента.

**Результати й обговорення.** Досить важливою у системі антиоксидантного захисту є глутатіонова ланка, яка включає ферменти глутатіонпероксидазу (ГП) та глутатіонредуктазу (ГР), а також неферментний компонент – відновлений глутатіон (G-SH). Результати дослідження цих компонентів представлено в таблиці 1. Встановлено, що за умов гострого отруєння парацетамолом на фоні 30-денного введення кадмію хлориду та свинцю ацетату значно змінюються показники глутатіонової ланки антиоксидантної системи плазми крові. Введення парацетамолу призвело до достовірного зменшення активності глутатіонпероксидази у другій групі тварин порівняно з інтактними. Зниження активності ГП на 1-шу добу досліді складало 63,8 %, на 3-тю – 68,1 %, на 5-ту – 80,9 % відносно контролю. У 4-й групі тварин даний показник знизився на 1-шу добу найбільш виражено і склав (0,017±0,002) ммоль/(хв×кг), тобто був у 2,8 раза нижчим за рівень інтактних тварин, а на 3-тю та 5-ту доби в 2,4 та 2 раза відповідно. Зміни виявились достовірними як відносно інтактних тварин, так і щодо тварин, яким проводили окреме уведення парацетамолу і солей важких металів.

Активність ГР в плазмі крові інтактних тварин становила (0,084±0,003) ммоль/(хв×кг). У тварин з гострим отруєнням парацетамолом рівень ГР достовірно знижувався і становив (0,060±0,002) ммоль/(хв×кг) на першу добу, (0,064±0,002) на третю добу, (0,066±0,002) – на п'яту добу. Найбільших змін активність ферменту зазнала у тварин, яким парацетамол вводили після 30-денної інтоксикації солями важких металів. Так, на першу добу показник становив 45,2 % від рівня інтактних тварин, на 3-тю та 5-ту доби відповідно 32,1 % та 39,3 %. Між наведеними цифровими величинами існувала статистично достовірна різниця (p<0,001).

Вміст відновленого глутатіону в плазмі крові тварин 2-ї групи на 1-шу добу експерименту зменшився з (2,27±0,04) до (1,06±0,08) ммоль/л,

Таблиця 1. Динаміка показників глутатионової ланки антиоксидантної системи щурів з гострим отруєнням парацетамолом на тлі інтоксикації кадмію хлоридом та свинцю ацетатом, (M±m)

Показник	Інтактні n=6	Група тварин								
		уражені парацетамолом, група I			уражені кадмію хлоридом та свинцю ацетатом, група II			уражені парацетамолом, кадмію хлоридом та свинцю ацетатом, група III		
		1 доба n=6	3 доба n=6	5 доба n=6	1 доба n=6	3 доба n=6	5 доба n=6	1 доба n=6	3 доба n=6	5 доба n=6
G-SH, ммоль/г	2,27 ± 0,04	1,06± 0,08 p <sub>1</sub> <0,001	1,37 ± 0,07 p <sub>1</sub> <0,001	1,58± 0,05 p <sub>1</sub> <0,001	1,53 ± 0,05 p <sub>1</sub> <0,001	1,81± 0,05 p <sub>1</sub> <0,001	1,76± 0,05 p <sub>1</sub> <0,001	0,76± 0,07 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,001	0,98 ± 0,04 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001	1,44 ± 0,1 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001
ГП, ммоль/ (хв×кг)	0,047 ± 0,004	0,030 ± 0,002 p <sub>1</sub> <0,001	0,032 ± 0,002 p <sub>1</sub> <0,02	0,038± 0,002 p <sub>1</sub> <0,05	0,020 ± 0,002 p <sub>1</sub> <0,001	0,025± 0,002 p <sub>1</sub> <0,001	0,031± 0,001 p <sub>1</sub> <0,001	0,017± 0,002 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,1	0,020 ± 0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,05	0,023 ± 0,002 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,02
ГР, ммоль/ (хв×кг)	0,084 ± 0,003	0,060± 0,002 p <sub>1</sub> <0,001	0,064± 0,002 p <sub>1</sub> <0,001	0,066± 0,009 p <sub>1</sub> <0,05	0,033 ± 0,002 p <sub>1</sub> <0,001	0,036± 0,002 p <sub>1</sub> <0,001	0,043± 0,002 p <sub>1</sub> <0,001	0,038± 0,002 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,05	0,027± 0,002 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,02	0,033± 0,003 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,02 p <sub>3</sub> <0,05

Примітки: 1. p<sub>1</sub> – відмінності достовірні в порівнянні з інтактними тваринами;  
2. p<sub>2</sub> – відмінності достовірні між I та III групами уражених тварин;  
3. p<sub>3</sub> – відмінності достовірні між II та III групами уражених тварин.

що становить 46,7 %. На 3-тю добу досліджу G-SH у крові становив (1,37±0,07) ммоль/л, що було менше за аналогічну контрольну величину на 60,4 %. На 5-ту добу експерименту досліджувані показник знизився на 69,6 %. У четвертій групі вміст відновленого глутатіону, порівняно з контролем, зазнав найбільших змін. На 1-шу добу він знизився в 3 рази, на 3-тю – в 2,3 та 5-ту – в 1,6 рази відповідно.

Про інтенсивність ферментної ланки антиоксидантної системи судили також за рівнем супероксиддисмутази. Як видно з табл. 2, активність СОД у плазмі крові за дії парацетамолу вірогідно знижувалась відносно аналогічного показника у контролі на 1-шу, 3-тю та 5-ту доби експерименту на 60,3; 58,6 та 74,3 % відповідно. Причому найнижча активність ферменту спостерігалась на 3-тю добу експерименту. Зниження

Таблиця 2. Динаміка активності СОД плазми крові щурів з гострим отруєнням парацетамолом на тлі інтоксикації кадмію хлоридом та свинцю ацетатом, (M±m)

Показник	Інтактні n=6	Група тварин								
		уражені парацетамолом, група I			уражені кадмію хлоридом та свинцю ацетатом, група II			уражені парацетамолом, кадмію хлоридом та свинцю ацетатом, група III		
		1 доба n=6	3 доба n=6	5 доба n=6	1 доба n=6	3 доба n=6	5 доба n=6	1 доба n=6	3 доба n=6	5 доба n=6
СОД мкмоль/л	0,459± 0,01	0,277± 0,02 p <sub>1</sub> <0,001	0,269± 0,02 p <sub>1</sub> <0,001	0,341± 0,08 p <sub>1</sub> <0,05	0,262± 0,01 p <sub>1</sub> <0,001	0,265± 0,01 p <sub>1</sub> <0,001	0,251± 0,009 p <sub>1</sub> <0,001	0,226± 0,02 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,1	0,299± 0,01 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,1 p <sub>3</sub> <0,05	0,373± 0,02 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,1 p <sub>3</sub> <0,001

Примітки: 1. p<sub>1</sub> – відмінності достовірні в порівнянні з інтактними тваринами;  
2. p<sub>2</sub> – відмінності достовірні між I та III групами уражених тварин;  
3. p<sub>3</sub> – відмінності достовірні між II та III групами уражених тварин.

активності СОД, ймовірно, є ознакою пригнічення синтезу ферменту під впливом отруєння парацетамолом. За комбінованого ураження тварин парацетамолом та солями свинцю і кадмію активність СОД вірогідно знижувалась протягом всього дослідження і становила на 1-шу добу 49,2 %; на 3-тю добу 65,1 % та на 5-ту – 81,3 % від контрольної групи тварин.

На основі одержаних результатів та даних літератури можна вважати, що виявлені зміни показників АОС у крові зумовлені зв'язуванням свинцем функціональних груп ферментів.

**Висновки.** 1. За комбінованої дії на організм щурів солей кадмію, свинцю та парацетамолу відбувається істотне пригнічення антиоксидантної системи.

#### ЛІТЕРАТУРА

- Абрагамович О. О. Процеси ліпідної пероксидації при хронічних ураженнях печінки / О. О. Абрагамович, О. І. Грабовська, О. І. Дерлецька // Мед. хімія. – 2000. – Т.2, № 1. – С. 5-8.
- Болезни печени и желчевыводящих путей : руководство для врачей / под. ред. В. Т. Ивашкина. – М. : 000 “Издательский дом “М-Вести”, 2002. – 416 с.
- Гонський Я. І. Стан захисних систем організму за умов поєднаної дії солей кадмію та свинцю / Я. І. Гонський, Л. Л. Головка // Мед. хімія. – 2004. – № 1. – С. 10-13.
- Гонський Я. І. Вікові особливості ліпідного статусу печінки щурів за умов токсичного ураження печінки тетрахлорметаном / Я. І. Гонський, І. М. Кліщ, Н. П. Саюк // Здобутки клініч. та експерим. медицини. – Тернопіль, 1997. – С. 539–542.
- Оценка комбинированного действия бинарных смесей свинец-медь и свинец-цинк / Т. И. Герасименко, С. Г. Домнин, О. Ф. Рослый, А. А. Федорук // Медицина труда и промышленная экология. – 2001. – № 8. – С. 36-39.
- Демків І. Я. Стан захисних систем організму при комбінованому введенні спирту етилового та солей важких металів / І. Я. Демків, Я. І. Гонський, І. М. Кліщ // Мед. хім. – 2007. – Т. 9, № 2. – С. 14-20.
- Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. – М. : МЕДпресс-информ, 2004. – 920 с.
- Криворучко И. А. Роль оксида азота и перекисного окисления липидов в патогенезе экспериментального острого гепатита / И. А. Криворучко, А. А. Федорович // Клініч. хірургія. – 2005. – № 1. – С. 58-62.
- Круглікова Г. О. Методи визначення активності глутатіонпероксидази та глутатіонредуктази / Г. О. Круглікова, У. М. Штутман // Український біохімічний журнал. – 1976. – Т. 68, № 2. – С. 223-228.
- Русаква Н. В. Оценка опасности промышленных отходов, содержащих тяжелые металлы / Н. В. Русаква, Л. Х. Мухабетова, Н. В. Пиртахия // Гиг. и сан. – 1998. – № 4. – С. 27-30.
- Шалимов С. А. Руководство по экспериментальной хирургии / С. А. Шалимов, Ф. П. Радзиховская, Л. В. Кейсевич. – М. Медицина, 1989. – 272 с.
- Чевари С. Роль супероксидредуктази в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологическом материале / С. Чевари, И. Чаба, Й. Секей // Лаб. дело. – 1985. – № 11. – С. 678-681
- A cetaminophen metabolism in patients with different cytochrome P-450E1 genotypes / Y. Ueshima, M. Tsutsumi, S. Takase [et al.] // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 1996. – Vol. 20. – P. 25–28.
- Mohd Zain Z. Characteristics and outcomes of paracetamol poisoning cases at a general hospital in Northern Malaysia / Z. Mohd Zain, A. I. Fathelrahman, A. F. Rahman // *Singapore Med. J.* – 2006. – Vol. 47(2). – P. 134-137.
- Principles of intensive care in severe acute in 2008 / K. Darvas, J. Futo, I. Okros [et al.] // *Orv. Hetil.* – 2008. – №149(47). – P. 2211–2220.
- Ellman G.L. Tissue sulfhydryl groups / G. L. Ellman // *Arch. of Bioch. and Biophys.* – 1959. – № 82. – P. 70–77.
- Friedman A. D. Efficacy of sponging vs acetaminophen for reduction of fever. Sponging study group / A. D. Friedman, L. L. Barton // *Pediatr. Emerg. Care.* – 1990. – Vol. 6. – P. 6–7.
- Rogers L. K. Acetaminophen binds to mouse hepatic and renal DNA at human Therapeutic doses / L. K. Rogers, B. Moorthy, C. V. Smith // *Chem. Res. Toxicol.* – 1997. – Vol. 10, № 4. – P. 470–476.
- Prescott L. F. Paracetamol overdose. Pharmacological considerations and clinical management // *Drugs.* – 1983. – Vol. 25. – P. 290–314.
- Paracetamol toxicity: epidemiology, prevention and costs to the health-care system / C. L. Sheen, J. F. Dillon, D. N. [et al.] // *Q.J. Med.* – 2002. – Vol. 95, № 9. – P. 609–619.
- Stamm D. Paracetamol and other antipyretic analgesics: optimal doses in pediatrics / D. Stamm // *Arch. Pediatrics.* – 1994. – Vol. 1(2). – P. 193–201.

## CHANGES OF ANTIOXIDANT SYSTEM IN RATS AT COMBINED TOXIC LESION WITH PARACETAMOL AND WITH SALTS OF HEAVY METALS

Ó. N. Ya. Trubych

*Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky*

**SUMMARY.** There was studied the effect of separate and combined introduction of paracetamol and the salts of heavy metals on the indices of antioxidant system at combined action of paracetamol and salts of cadmium and plumbum. There was shown that intoxication with paracetamol on the background of durable introduction of chloride cadmium and acetate plumbum was accompanied by changes in antioxidant system, that manifested with reduction of antioxidant status.

**KEY WORDS:** paracetamol, heavy metals, antioxidant system, liver, intoxication, the combined effect.

УДК 616.12 – 008.1 – 02: 616.379 – 008.64] – 092.9 – 055

## СТАТЕВІ ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ВЕГЕТАТИВНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ СЕРЦЯ ТА ЧУТЛИВОСТІ ХОЛІНОРЕЦЕПТОРІВ У ЩУРІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

Ó. М. Р. Хара, О. О. Бандрівська

*Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського*

**РЕЗЮМЕ.** В експериментах на статевозрілих самцях і самках лабораторних щурів моделювали цукровий діабет 1 типу. Тваринам одночасно вводили стрептозотозин (60 мг/кг) в черевну порожнину і досліджували через 1 місяць від початку експерименту. Вивчали статеві відмінності вегетативної регуляції серця, чутливість холінорецепторів синусового вузла за інтенсивністю брадикардії при внутрішньовенному введенні ацетилхоліну та електричному подразненні периферійного відрізка блукаючого нерва. Встановили, що через 30 днів від початку відтворення цукрового діабету у піддослідних тварин, незважаючи на суттєву гіперглікемію, значних порушень регуляції ритмічної діяльності серця з боку автономної нервової системи (АНС) не відбулося. У самців реакція АНС свідчила про обмеження адренергічних та посилення холінергічних впливів на серцевий ритм, а в самок – про посилення лише адренергічних впливів, що могло свідчити про стрес. Пригнічення стрептозотозином інсулінопродукуючої функції щитоподібної залози через 30 днів після введення препарату викликало зменшення чутливості холінорецепторів постсинаптичної мембрани та порушення вивільнення ацетилхоліну з пресинаптичного відділу, що у самок проявлялося суттєвіше, ніж у самців.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** цукровий діабет, стать, серце, холінергічна регуляція.

**Вступ.** За останні роки частота захворювань, пов'язаних із недостатністю інсулінопродукуючої функції підшлункової залози, значно зросла в усьому світі. Чільне місце в патогенезі діабетичних уражень системи кровообігу належить порушенням нейрогормональної регуляції [1, 2, 3, 4]. За даними найновіших досліджень, цьому сприяло декілька причин. Серед них слід виділити особливості харчування сучасної людини, спосіб життя, недосконалу профілактику та моніторинг даної патології зокрема в нашій державі, постаріння населення, що характеризуються накопиченням вікових змін. Роботами останніх років доведено, що до найхарактерніших проявів діабету належать розлади ритму внаслідок кардіоміопатії, ступінь якої залежить від тяжкості ендокринопатії

[5]. При легкому та середньої важкості перебігу цукрового діабету спостерігається збільшення виразності М-холінергічних і бета-адренергічних реакцій розширення коронарних судин, послаблення негативних рефлексорних холінергічних і посилення позитивних адренергічних іно- і хронотропних реакцій серця. За умов важкого перебігу діабету послаблюються М-холінергічні і бета-адренергічні реакції серця і коронарних судин, а також обмежуються або повністю відсутні від'ємні іно- і хронотропні реакції серця. Є докази суттєвої ролі порушень симпатичної нервової системи у патогенезі розладів функціональної активності підшлункової залози [6, 7, 8].

На сьогодні встановлена статева залежність захворюваності на серцево-судинну патологію,

про що свідчать щорічні звіти ВООЗ. Така ж залежність прослідковується і за показником захворюваності на цукровий діабет [9, 10, 11]. Разом з тим, залишаються незрозумілими окремі ланки патогенезу розвитку діабетичної міокардіопатії в частині трактування статевих особливостей холінергічної регуляції серця та її порушень при прогресуванні цукрового діабету.

**Мета дослідження** – встановити статеві відмінності холінергічної регуляції серця за умов експериментального цукрового діабету.

**Матеріал і методи дослідження.** Досліди провели на 24 статевозрілих самцях та самках щурів, у яких моделювали цукровий діабет одномоментним введенням стрептозотоцину в черевну порожнину (60 мг/кг). Тварин досліджували через 1 місяць від початку експерименту. Стан автономної нервової системи (АНС) оцінювали за показниками кардіоінтервалометрії [12], які отримували при математичній обробці 1000 кардіоінтервалів. Для цього використовували комп'ютерний комплекс "Кардіолаб-СЕ" (виробництво ХАІ "Медика"). Аналізували величину моди ( $M_0$ , с), амплітуди моди ( $AM_0$ , %), варіаційного розмаху кардіоінтервалів ( $\Delta X$ , с), індексу напруження (ІН). Чутливість міокардіальних холінергических рецепторів вивчали шляхом аналізу показника

інтенсивності ( $IB_{Ax}$ ) та тривалості брадикардії, яка виникала при внутрішньовенному введенні ацетилхоліну (АХ, 50 мкг/кг), та реакцію серця на електричне подразнення периферійного відрізка блукаючого нерва (БН) за величиною інтенсивності брадикардії ( $IB_{Bn}$ ), яка реєструвалася протягом 60 с стимуляції нерва. Усі дослідження провели з дотриманням принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1985), ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001). Статистичний аналіз отриманих результатів передбачав використання параметричних методів із визначенням критерію Ст'юдента.

**Результати й обговорення.** Для підтвердження факту розвитку цукрового діабету у кожної тварини визначали рівень глюкози в крові. Тварин, у яких була відсутня гіперглікемія, в подальших дослідженнях не використовували. Як видно з таблиці 1, через 30 днів від моменту введення стрептозотоцину рівень глюкози в крові суттєво збільшувався, зокрема у самців даний показник зріс у 3,8 раза, а в самок – в 3,2 раза. Порівняльний аналіз не виявив статевих відмінностей за даним параметром життєдіяльності тварин.

Таблиця 1. Зміни рівня глюкози в крові піддослідних тварин через 1 місяць після введення 60 мг/кг стрептозотоцину, ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )

Показник	Стать	Період спостереження	
		контроль	1 місяць
Глюкоза, ммоль/л	самці	6,51±0,22	24,76±1,72*
	самки	6,59±0,24	21,36±2,03*

Примітка. Тут і в наступних таблицях: \* – достовірна відмінність відносно контролю, # – достовірна відмінність між тваринами різної статі.

Частота серцевих скорочень за таких умов у самців дещо зменшилася, що становило 6 %, а в самок зросла на 8 %, що свідчило про порушення умов регуляції ритмічної діяльності серця (табл. 2). Для встановлення механізмів таких змін провели аналіз основних параметрів діяльності АНС. Величина  $M_0$  у піддослідних тварин змінювалася обернено пропорційно до величини ЧСС. Так, у самців збільшення даного показника склало 6 %, а в самок зменшення становило 9 %. Така динаміка відображала зменшення у самців та посилення у самок гуморального контуру регуляції серця, що, найімовірніше, могло відображати участь надниркових залоз [13]. Значення  $AM_0$  за змодельованих умов у самців зменшилося на 20 %, а в самок достовірно не змінилося. Величина варіаційного розмаху кардіоінтервалів  $\Delta X$  достовірних змін зазнала також лише в самців, про що свідчило її зростання на

40 %. Цікаво, що інтегральний показник, яким є ІН, достовірних змін не зазнав ні у самців, ні у самок.

Останній факт свідчить про те, що незважаючи на суттєві порушення обміну вуглеводів у піддослідних тварин, значних порушень регуляції ритмічної діяльності серця з боку АНС через 30 днів від початку відтворення цукрового діабету у щурів не відбулося. Відмінність динаміки  $M_0$ ,  $AM_0$  та  $\Delta X$  відображала лише різні механізми адаптації регуляторних систем самців і самок в умовах гіперглікемії. Так, у самців зменшення ЧСС відбувалося на тлі як обмеження адренергічних впливів на діяльність серця через гуморальні та нервовий канали, так і посилення холінергічних. У самок розвиток метаболічного дисбалансу викликав посилення адренергічних впливів АНС через гуморальні канали, що могло бути свідченням активнішої ролі надниркових залоз [13] та відображенням потужнішого



Таблиця 2. Показники варіаційної кардіоінтервалометрії у щурів із цукровим діабетом ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )

Показник	Стать	Період спостереження	
		контроль	1 місяць
ЧСС, абс. ч.	самці	476±5	449±5*#
	самки	480±11	518±8*
Мо, с	самці	0,126 ± 0,001	0,134 ± 0,001*#
	самки	0,126 ± 0,003	0,116 ± 0,002*
АМо, %	самці	34,9±2,9	29,0 ± 1,1#
	самки	34,4± 2,6	37,7± 1,6
ΔХ, с	самці	0,0048±0,0003	0,0067±0,0005*#
	самки	0,0052±0,0003	0,0052±0,0003
ІН, абс. число	самці	28 982±4969	17 014±2109#
	самки	27 369±3597	32 644±3426

стресу для тварин цієї статі, що й могло пояснити збільшення у них ЧСС та майже удвічі більше значення індексу напруження регуляторних систем.

Аналіз показників математичного аналізу ритму серця показав, що розвиток експериментального цукрового діабету викликає різні за спрямуванням пристосувальні реакції АНС у самців і самок щурів. Зважаючи на те, що серед механізмів їх реалізації важлива роль відводиться стану холінорецепторів, наступним кроком проведених досліджень було вивчення реакції серця тварин обох статей на внутрішньовенне введення АХ та стимуляцію блукаючого нерва.

Отримані дані показали, що при розвитку цукрового діабету величина ІБах, яка відображає чутливість постсинаптичних холінорецепторів, зменшувалася. У самців ця динаміка становила 13 %, а в самок – 2,1 раза. На ступінь змін даного показника може впливати швидкість ферментативного гідролізу АХ в синаптичній щілині та ефект функціональної десенситизації, про що може свідчити тривалість негативного хронотропного ефекту АХ і оцінюється за величиною ТБах. Цікаво, що даний показник не зазнав достовірних змін у тварин обох статей, що свідчило про відсутність виражених порушень згаданих процесів. Разом з тим, і в самців і в самок спостерігали зростання показника ІБн.

У самців воно склало 88 %, а в самок – 4,4 раза. Враховуючи зменшення чутливості холінорецепторів, такі зміни могли бути наслідком значного накопичення АХ в пресинаптичних терміналях через порушення виділення медіатора при реалізації нервових імпульсів. Зважаючи на більш суттєві зміни в самок, можна зрозуміти відсутність реакції холінергічної ланки АНС на розвиток патології при формуванні адаптаційних змін, спрямованих на підтримання регуляторного гомеостазу.

Підсумовуючи отримані результати, можна стверджувати про те, що розвиток стрептозототицинового діабету викликає різну за характером участь АНС в регуляції діяльності серця самців і самок щурів, зниження чутливості постсинаптичних холінорецепторів та накопичення АХ в пресинаптичному відділі. Згадані вище зміни інтенсивніше проявлялися в самок.

**Висновки.** 1. Розвиток стрептозототицинового цукрового діабету у щурів викликає залежну від статі зміну активності ланок автономної нервової системи у підтриманні регуляторного балансу, що у самців характеризується зменшенням ролі адренергічних та посиленням холінергічних впливів, а в самок – лише посиленням адренергічних.

2. Пригнічення стрептозототицином інсулінопродукуючої функції підшлункової залози супроводжується зменшенням чутливості холінорецеп-

Таблиця 3. Чутливість міокардіальних холінорецепторів у щурів із цукровим діабетом ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )

Показник	Стать	Період спостереження	
		контроль	1 місяць
ІБах, абс. число	самці	4,64±0,17	4,11±0,05*#
	самки	4,26±0,14	2,04±0,04*
ТБах, с	самці	18,6±0,3#	19,7±1,0#
	самки	23,0±1,1	23,2±0,6
ІБн, абс. число	самці	9,13±0,12#	17,21±0,78*#
	самки	7,97±0,09	34,82±1,18*

торів постсинаптичної мембрани та порушенням вивільнення ацетилхоліну з пресинаптичного відділу, що в самок проявлялося суттєвіше, ніж у самців.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Гончар І. В. Порушення адренергічної регуляції енергетичного метаболізму міокарда при експериментальному цукровому діабеті / І. В. Гончар, О. П. Нещерет, А. І. Хомазюк // Ендокринологія. – 1996. – № 1. – С. 30 – 39.
2. Урбанович А. М. Метаболічні порушення при автономній нейропатії серця у хворих на цукровий діабет першого і другого типу та їх корекція : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук / А. М. Урбанович. – К., 2002. – 20 с.
3. Сергієнко О. О. Діабетична автономна нейропатія серця / О. О. Сергієнко, А. М. Урбанович. – Львів : Атлас, 1999. – 94 с.
4. Морфологічна верифікація патології міокарда: аналітичний огляд сучасних методик / В. П. Терещенко, Є. С. Самусева, Л. М. Гаврилей [та ін.] // Патологія. – 2004. – Т. 1, № 1. – С. 74-77.
5. Багданова Т. І. Ультраструктурні зміни в лівому шлуночку міокарда щурів в умовах експериментального цукрового діабету 1 типу / Т. І. Багданова, Л. Г. Воскобойник // Ендокринологія. – 1997. – № 1. – С. 27 – 36.
6. Нещерет О. П. Особливості реакції серцево-судинної системи на інсулінову гіпоглікемію при цукровому діабеті / [О. П. Нещерет, І. В. Гончар, Н. В. Охрименко, А. І. Хомазюк] // Ендокринологія. – 1999. – № 1. – С. 262 – 263.
7. A case of atropine-resistant bradycardia in a patient on long-term lithium medication / Y. Uchiyama, S. Nakao,

**Перспективи подальших досліджень.**  
Для з'ясування сутності встановлених змін доцільним є дослідження описаних процесів у більш віддалені терміни розвитку цукрового діабету.

- T. Asai, K. Shingu // Masui. – 2001. – V. 50, N 11. – P. 1229-1231.
8. Scognamiglio R. Miocardial dysfunction and adrenergic cardiac innervation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus / R. Scognamiglio, A. Avogaro, D. Casara // J. Am. Coll. Cardiol. – 1998. – 31, N 2. – P. 404-412.
9. Burachinsky B. Myofibrillar degeneration in older patients with diabetes mellitus / B. Burachinsky, J. Kiyak // 16<sup>th</sup> Osterreichischer Geriatriekongress. Salzburg (Austria). – 1997. – P. 7.
10. Phillips G.B. Relationships in men of sex hormones, insulin, adiposity, and risk factors for myocardial infarction / G. B. Phillips, T. Jing, S. B. Heymsfield // Metabolism. – 2003. – V. 52, N 6. – P. 784-790.
11. Зубкова С. Т. Роль порушень вегетативної регуляції ритму серця та коронарного кровообігу у зниженні толерантності до фізичних навантажень у хворих на цукровий діабет / С. Т. Зубкова, С. Я. Варгатий // Ендокринологія. – 2001. – № 1. – С. 31 – 37.
12. Баевский Р. М. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе / Р. М. Баевский, О. И. Кириллов, С. З. Клецкин. – М. : Наука, 1984. – 221 с.
13. Анищенко Т. Г. Половые различия в стресс-реактивности у бодрствующих и анестезированных крыс при хирургическом стрессе / Т. Г. Анищенко, И. Б. Игошева // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 1992. – Т. 113, № 1. – С. 26-28.

## SEXUAL PECULIARITIES OF CHANGES OF THE HEART VEGETATIVE REGULATION AND SENSITIVITY CHOLINERGIC RECEPTOR IN RATS WITH DIABETES MELLITUS

Ó **M. R. Khara, O. O. Bandrivska**

*Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky*

**SUMMARY.** In the experiments on sexually mature male and female laboratory rats, diabetes mellitus of the 1<sup>st</sup> type was simulated. Animals were injected with Streptozotocin (60 mg / kg) into the abdominal cavity per saltum and examined in a month from the moment of the experiment beginning. Sex differences of heart vegetative regulation and sensitivity cholinergic receptors of sinoatrial node on bradycardia intensity by intravenous injection of acetylcholine and electric stimulation of peripheral segment of vagus nerve were studied. There was found that after 30 days from beginning of diabetes mellitus reproduction by experimental animals, there were occurred no significant violations of heart rhythmic activity regulation by the autonomic nervous system despite of significant hyperglycemia. Reaction of the autonomic nervous system by males showed limit of adrenergic and increase of cholinergic effects on the heart rate, and by females – to strengthen of adrenergic influences, which could indicate stress, only. Inhibition of insulin-productive function of thyroid gland with the Streptozotocin in 30 days after the injection caused decrease of sensitivity of post-synaptic membrane cholinergic receptors and disturbance of acetylcholine release from presynaptic section, that was manifested deeper by females than by males.

**KEY WORDS:** diabetes mellitus, sex, heart, cholinergic regulation.

## ХОЛІНЕРГІЧНА РЕГУЛЯЦІЯ СЕРЦЯ САМЦІВ І САМОК ЩУРІВ З ГІПЕРТИРЕОЗОМ

О М. Р. Хара, В. А. Гаврицьо

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

**РЕЗЮМЕ.** В експериментах на статевозрілих самцях і самицях білих лабораторних щурів вивчено особливості вегетативної регуляції серця та чутливість холінорецепторів синусового вузла в динаміці розвитку гіпертиреозу, який відтворювали щоденним внутрішньошлунковим уведенням L-тироксину (500 мг/кг) протягом 15 днів. Було встановлено, що особливістю реакції автономної нервової системи самців на розвиток гіпертиреозу є поступове і помірне наростання впливу адренергічної ланки у регуляції діяльності серця та зменшення холінергічної. Адаптація організму самок до підвищеного рівня тироксину у крові на ранніх етапах розвитку експериментального гіпертиреозу (5 та 10 днів введення L-тироксину) характеризується суттєвим зростанням активності холінергічної ланки вегетативної регуляції з наступним її виснаженням через 15 днів експерименту та значною на даному етапі розвитку патології активацією адренергічних впливів. Незалежно від статі щурів розвиток експериментального гіпертиреозу викликає напруження систем регуляції діяльності серця. Розвиток гіпертиреозу у щурів незалежно від статі викликає зменшення чутливості постсинаптичних холінорецепторів, а виснаження запасів ацетилхоліну в пресинаптичному відділі за таких умов є суттєвішим у самок, ніж у самців, як результат більш активної участі холінергічних механізмів у збереженні ритму серця на ранніх етапах маніфестації патології.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** гіпертиреоз, стать, серце, регуляція, холінорецептори.

**Вступ.** За останні роки частота захворювань, пов'язаних із патологією щитоподібної залози, у світі та, особливо, в Україні, зростає. За даними останніх досліджень, цьому сприяло декілька причин, серед яких зменшення уваги до вказаної проблеми, звуження мережі ендокринологічних диспансерів та недостатнє виявлення порушень функції щитоподібної залози на ранніх етапах [1–4], а найбільший спалах тиреоїдної патології стався після катастрофи на Чорнобильській АЕС [5, 6]. Роботами останніх років доведено, що до найхарактерніших проявів гіпертиреозу належать розлади серцевого ритму, ступінь вираженості яких тісно пов'язаний із тяжкістю ендокринопатії [7, 8] і ґрунтується на порушенні балансу адренергічних та холінергічних впливів, з переважанням останніх [9, 10]. Встановлена на сьогодні чітка статева різниця захворюваності на серцево-судинну патологію прослідковується і за умов гіпертиреозу. Разом з тим, на сьогодні залишаються невідомими механізми, які лежать в її основі, та невивченими залишаються механізми холінергічної регуляції серця за умов гіпертиреозу залежно від статі.

**Мета дослідження** – вивчити особливості автономної регуляції серця та чутливості холінорецепторів за умов гіпертиреозу залежно від статі.

**Матеріал і методи дослідження.** Досліди провели на 24 статевозрілих самцях та 24 статевозрілих самицях щурів, у яких моделювали гіпертиреоз щоденним протягом 15-ти днів згодовуванням через зонд L-тироксину (500 мг/кг). Тварин досліджували через 5, 10 та 15 діб від початку експерименту. Реакцію автономної нервової системи (АНС) вивчали шляхом математичного аналізу серцевого ритму [11]. Електро-

кардіограму реєстрували у II стандартному відведенні. Математично обробляли 1000 кардіоінтервалів, використовуючи комп'ютерний комплекс "Кардіолаб-СЕ" (виробництво ХАІ "Медика") і аналізували величину моди ( $M_0$ , с), амплітуди моди ( $AM_0$ , %), варіаційного розмаху кардіоінтервалів ( $\Delta X$ , с), індексу напруження (ІН). Чутливість холінорецепторів синусового вузла досліджували при внутрішньовенному введенні ацетилхоліну (АХ, 50 мкг/кг), оцінюючи інтенсивність брадикардії ( $IB_{AX}$ ) за формулою:  $L_1/L_0$  ( $L_1$  – максимальна тривалість кардіоінтервалу після введення препарату,  $L_0$  – середня тривалість кардіоінтервалів до введення АХ) та її тривалість ( $T_{Bax}$ ) в секундах, що дорівнювало часу (с) між появою та зникненням негативного хронотропного ефекту. Реакцію серця на 60-секундне електричне подразнення блукаючого нерва (БН) оцінювали за величиною інтенсивності брадикардії ( $IB_{bn}$ ), яку визначали за формулою:  $S_1/S_0$  ( $S_1$  – максимальне значення кардіоінтервалу при стимуляції БН,  $S_0$  – середнє значення величини кардіоінтервалів до електричного подразнення нерва). Усі втручання проводили з дотриманням принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1985), ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001) [3]. Результати дослідження піддавали математичній обробці з використанням параметричних методів статистичного аналізу з визначенням критерію Стьюдента.

**Результати й обговорення.** Експериментальне відтворення гіпертиреозу зазначеною вище дозою L-тироксину викликало не однакові

зміни функціонування синусового вузла самців і самок щурів. Зважаючи на те, що до найголовніших ознак розвитку гіперфункції щитоподібної залози належить тахікардія, цей вид аритмії був важливим методом контролю ефективності застосованої дози L-тироксину. У самців зміни діяльності серця реєструвалися вже через 5 днів згодовування L-тироксину. Приріст частоти серцевих скорочень (ЧСС) у них склав 18 %, через 10 днів спостереження – 16 %, а через 15 днів достовірно не відрізнявся від показника контролю, хоча й прослідковувалася попередня тенденція (табл. 1). У самок за аналогічних умов достовірно збільшення ЧСС, яке становило 6 %, виникало лише через 15 днів згодовування L-тироксину.

Зважаючи на таку відмінність у реакції синусового вузла самців і самок на розвиток гіпертиреозу, вирішено було вивчити баланс активності адренергічної та холінергічної ланок АНС. За результатами математичного аналізу кардіоінтервалограм було встановлено, що величина  $M_0$  і в самців і в самок змінювалася обернено пропорційно до величин ЧСС. У самців через 5 днів експерименту це значення було на 18 % меншим за контроль, через 10 днів – на 15 %, а через 15 днів достовірно не відрізнялося від порівнюваного значення. У самок достовірно зменшення величини  $M_0$ , що становило 6 %, реєстрували лише через 15 днів згодовування L-тироксину.

За створених експериментальних умов величина  $A_{M_0}$ , яка відображає активність адренергічної ланки АНС та ступінь централізації регуляції ритму серця, як у самців, так і в самок достовірно зросла лише через 15 днів від початку згодовування L-тироксину, що становило

24 та 24 % відповідно. Ці дані свідчили про посилення адренергічного контролю ритму серця з боку АНС незалежно від статі на даному етапі розвитку гіпертиреозу.

Адаптація організму до змінених умов функціонування передбачає також участь холінергічної ланки АНС у регуляції діяльності серця, активність якої оцінюється за величиною варіаційного розмаху кардіоінтервалів. Значення  $\Delta X$  у самців достовірно зменшилося лише через 15 днів експерименту, що становило 36 % і свідчило про зменшення ролі блукаючого нерва у формуванні серцевого ритму. У самок через 5 днів спостереження за розвитком гіпертиреозу даний показник зріс на 40 %, що відображало зростання впливу блукаючого нерва на серцевий ритм. Проте вже через 10 днів експерименту даний показник зменшився до величини контролю, через 15 днів згодовування L-тироксину був меншим за вихідне значення на 45 %, а порівняно з 5-м днем експерименту дана динаміка становила 2 рази, що свідчить про потужніший, ніж у самців, дефіцит активності даної ланки автономної регуляції функцій серця.

Важливо, що інтегральний показник, яким є ІН і який відображає напруження регуляторних систем [11], змінювався за величиною абсолютного значення залежно від статі тварин. Так у самців ІН поступово наростав і через 15 днів згодовування L-тироксину переважав величину контролю на 55 %. У самок через 5 днів експерименту величина ІН зменшилася на 64 %, у наступний термін спостереження через зростання вже не відрізнялася від контролю, а через 15 днів переважала вихідне значення на 93 %. Порівняно з 5-м днем експерименту приріст показника склав 3,2 рази. Слід зауважити, що ди-

Таблиця 1. Показники варіаційної кардіоінтервалометрії у самців і самиць щурів з експериментальним гіпертиреозом ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )

Показник	Стать	Період спостереження			
		контроль	5 діб	10 діб	15 діб
ЧСС, абс. ч.	самці	478±3	565±9*#	554±25*#	489±6
	самки	468±7	463±14	457±7	495±5*
$M_0$ , с	самці	0,1252±0,0008	0,1060±0,0019*#	0,1090±0,0055*#	0,1228±0,0015
	самки	0,1283±0,0018	0,1300±0,0040	0,1313±0,0021	0,1210±0,0011*
$A_{M_0}$ , %	самці	37,1±1,9	43,9±2,8#	41,1±1,0#	46,0±2,3*
	самки	37,4±2,8	31,4±1,6	33,7±2,4	46,3±1,4*
$\Delta X$ , с	самці	0,0045±0,0002	0,0047±0,0005#	0,0043±0,0002	0,0037±0,0002*
	самки	0,0048±0,0002	0,0067±0,0003*	0,0048±0,0003	0,0033±0,0002*
ІН, абс. ч.	самці	33 692±2939	48 055±6945#	44 170±2070#	52 162±4920*
	самки	30 561±3306	18 643±1938*	28 023±3292	58 974±4870*

Примітка. \* – достовірна відмінність відносно контролю у різні періоди спостереження, # – достовірна відмінність між тваринами різної статі.

наміка ІН у самців була прямо аналогічною до такої за величиною АМо, у самок відповідала такій за величиною ΔХ, що є підтвердженням раніше доведеним фактам суттєвішої у тварин цієї статі ролі холінергічних механізмів у регуляції діяльності серця з боку АНС [12].

Вищенаведений аналіз показників математичного аналізу ритму серця показав, що розвиток експериментального гіпертиреозу викликає різну за часом патогенного впливу L-тироксину та спрямуванням пристосувальних реакцій АНС у самців і самок щурів. Зважаючи на дані літератури про те, що порушення діяльності серця при гіперфункції щитоподібної залози більшою мірою є результатом дефіциту холінореактивності серця [7], наступний етап дослідження було присвячено вивченню реакції серця тварин обох статей на внутрішньовенне введення АХ та стимуляцію БН. Отримані дані показали, що за динамікою величин ІБах та ТБах можна було говорити про зменшення чутливості постсинаптичних холінорецепторів (табл. 2). У самців величина ІБах через 5 днів згодовування L-тироксину зменшилася на 28 %, через 10 днів – на 100 %, а через 15 днів експерименту на 94 % була меншою за вихідне значення. У самок дефіцит холінореактивності розвивався повільніше. Важливо зазначити, що через 5 днів від початку експерименту величина ІБах у них достовірно зросла на 14 %, через 10 днів спостереження в результаті зменшення не відрізнялася від величини контролю, а через 15 днів була меншою на 79 %. Порівняння величин даного показника у тварин різної статі показало, що попри різну динаміку, яка відображає різні механізми пристосування холінорецепторів серця до умов високої концентрації L-тироксину, через 15 днів спостереження достовірної різниці між самцями і самками за даним показником не було.

Динаміка величини ТБах була аналогічною у тварин обох статей і свідчила про її зменшен-

ня (табл. 2). Через 15 днів експерименту в самцях це склало 43 %, а в самок – 64 %. Більш інтенсивні зміни у самок сприяли тому, що вихідна різниця, яку спостерігали у контрольних самців і самок, на даному етапі експерименту була відсутньою.

Розвиток експериментального гіпертиреозу викликав зменшення величини ІБбн (див. табл. 2). Важливо зазначити, що характер динаміки даного показника залежав від статі тварин. Так, у самців через 5 днів від початку згодовування L-тироксину ІБбн була меншою за вихідне значення на 39 %, через 10 днів – в 2,2 раза. Через 15 днів спостерігали достовірне збільшення даного показника відносно попереднього етапу спостереження. Це сприяло зменшенню його різниці відносно контролю до 45 %. Достовірні зміни даного показника у самок вперше були зафіксовані лише через 10 днів експерименту і свідчили про зменшення, яке склало 20 %, а через 15 днів становило 2,3 раза.

Порівняльний аналіз отриманих значень засвідчив, що реакція на подразнення блукаючого нерва через 5 та 10 днів експерименту була достовірно більшою у самок на 18 та 59 % відповідно. Через 15 днів від початку відтворення гіпертиреозу величина ІБбн у самок виявилася на 77 % меншою, ніж у самців. Зважаючи на те, що ступінь вираженості даної реакції залежить як від запасів АХ в пресинаптичному відділі, так і чутливості холінорецепторів, та той факт, що чутливість постсинаптичного відділу холінорецепторів за величиною ІБах та ТБах через 15 днів експерименту у тварин обох статей була аналогічною, менше значення ІБбн у самок дозволяє стверджувати про інтенсивніше виснаження запасів АХ в холінорецепторах синусового вузла цих тварин. Найімовірніше, включення компенсаторних акцій, які у самок були спрямовані на підтримання сталого ритму серця за умов потужної симпатоміметичної дії L-тироксину, передбачало більш активну участь контррегуляторних холінергічних

Таблиця 2. Реакція серця самців і самиць щурів з експериментальним гіпертиреозом на внутрішньовенне введення ацетилхоліну та електричну стимуляцію блукаючого нерва ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )

Показник	Стать	Період спостереження			
		контроль	5 діб	10 діб	15 діб
ІБах	самці	4,59±0,14	3,58±0,11*#	2,30±0,16*#	2,37±0,18*
	самки	4,27±0,16	4,86±0,10*	4,36±0,12	2,39±0,13*
ТБах	самці	19,1±0,4#	15,6±0,6*#	14,0±1,0*	13,4±0,6*
	самки	23,6±1,0	19,5±0,9*	14,3±1,0*	14,4±0,8*
ІБбн	самці	8,81±0,09#	6,33±0,14*#	4,06±0,20*#	6,07±0,11*#
	самки	7,78±0,08	7,46±0,14	6,47±0,15*	3,43±0,17*

Примітка. \* – достовірна відмінність відносно контролю у різні періоди спостереження, # – достовірна відмінність між тваринами різної статі.

ефектів. Про це свідчило збільшення розмаху величин кардіоінтервалів на ЕКГ, яке відображає зростання ролі блукаючого нерва у формуванні ритму серця, через 5 днів згодовування L-тироксину та зменшення величини ІН регуляторних систем через 5 та 10 днів. Ефективність таких пристосувань була очевидною. Тахікардія в самок виникла лише через 15 днів від початку спостереження, натомість у самців збільшення ЧСС реєстрували вже через 5 днів. Інший характер пристосувально-компенсаторних реакцій організму самців, який відображав меншу роль холінергічних механізмів у діяльності серця, сприяв збереженню запасів АХ. Зменшення чутливості холінорецепторів у цих тварин через 15 днів від початку згодовування L-тироксину компенсувалося більшим вмістом АХ у пресинаптичному відділі, завдяки чому, ймовірно, відбувалося зменшення ступеня тахікардії. Важливо зазначити, що, незважаючи на різні пристосувальні механізми, величина ІН як в самців, так і в самок через 15 днів від початку відтворення гіпертиреозу суттєво збільшилася, що свідчило про значне напруження систем регуляції.

**Висновки.** 1. Особливістю реакції автономної нервової системи самців на розвиток гіпертиреозу є поступове і помірне наростання впливу адренергічної ланки у регуляції діяльності

серця та зменшення холінергічної. У самок процес адаптації до підвищеного рівня тироксину у крові на ранніх етапах розвитку експериментального гіпертиреозу (5 та 10 днів згодовування L-тироксину) передбачає суттєве зростання впливу холінергічної ланки з наступним її виснаженням через 15 днів та значною на даному етапі розвитку патології активацією адренергічних впливів. Незалежно від статі щурів, розвиток експериментального гіпертиреозу викликає напруження систем регуляції діяльності серця.

2. Розвиток гіпертиреозу у щурів, незалежно від статі, викликає зменшення чутливості постсинаптичних холінорецепторів, а виснаження запасів ацетилхоліну в пресинаптичному відділі за таких умов є суттєвішим у самок, ніж у самців, як результат більш активної участі холінергічних механізмів у збереженні ритму серця на ранніх етапах маніфестації патології.

#### **Перспективи подальших досліджень.**

Для об'єктивної оцінки доцільності встановлених змін, які свідчать про суттєву відмінність участі холінореактивних структур у діяльності серця самців і самок щурів з експериментальним гіпертиреозом, в подальшому будуть проведені дослідження особливостей метаболічних та структурних порушень у міокарді.

#### **ЛІТЕРАТУРА**

1. Калинин А. П. Современные аспекты тиреотоксикоза / А. П. Калинин, В. С. Лукьянчиков, Нгуен Кхань Вьет // Проблемы эндокринологии. – 2000. – Т. 46, № 4. – С. 23-26.
2. Боцюрко В. І. Проблеми йодного дефіциту на Прикарпатті / В. І. Боцюрко // Ендокринологія. – 2001. – Т. 6, дод. – С. 34.
3. Хосталек У. Заболевания щитовидной железы и возможности их эффективного лечения / У. Хосталек. – М., 1997. – 158 с.
4. Олійник В. А. Сучасні проблеми тиреоїдології в Україні / В. А. Олійник // Ендокринологія. – 2001. – Т. 6, дод. – С. 216.
5. Лушников Е. Ф. Десятилетие после Чернобыля: последствия аварии и актуальные проблемы радиационной патологии / Е. Ф. Лушников // Арх. патол. – 1997. – Т. 59, № 4. – С. 42-46.
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. Холінергічна регуляція серця при експериментальному гіпертиреозі / В. В. Файфура, Л. М. Сас,

Ю. І. Бондаренко [та ін.] // Здобутки клініч. і експерим. медицини. – 2003. – № 2. – С. 46-50.

8. 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. – Vol. 10, № 10. – P. 923-927.

9. 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. – Vol. 23, № 2. – P. 195-197.

10. 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. Merkuriusz. Lek. – 2000. – Vol. 9, № 50. – P. 541-543.

11. Баевский Р. М. Математический анализ измененный сердечного ритма при стрессе / Баевский Р. М., Кириллов О. И., Клецкин С. З. – М.: Наука, 1984. – 221 с.

12. Хара М. Р. Вплив кастрації на холінергічні реакції серця щурів різної статі в умовах розвитку адреналінової міокардіодистрофії / М. Р. Хара // Вісн. наук. досл. – 2004. – № 1. – С. 91-93.

## CHOLINERGIC REGULATION OF THE HEART IN MALE AND FEMALE RATS WITH HYPERTHYROIDISM

Ó M. R. Khara, V. A. Havryso

*Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky*

**SUMMARY.** The peculiarities of vegetative cardiac regulation and sensitivity of sinus node's cholinergic receptors in the dynamics of hyperthyroidism development were studied experimentally in mature male and female white laboratory rats. Hyperthyroidism was reproduced by daily intrastomach injection of L-thyroxin (500 mg/kg) during 15 days. It was revealed that the peculiarity of male rats' autonomous nervous system reaction on hyperthyroidism development lies in gradual and moderate increase of adrenergic link influence on the regulation of cardiac activity and decrease of cholinergic one. Adaptation of female rats' organism to increased level of thyroxin in blood at early stages of experimental hyperthyroidism development (5 and 10 days of L-thyroxin injection) is characterized by substantial growth of cholinergic link activity in vegetative regulation with its further exhaustion after 15-days experiment and with significant development of pathology at this stage by adrenergic influence activation. Despite the rats' gender experimental hyperthyroidism development causes tension in the systems of cardiac activity regulation. Development of hyperthyroidism in rats regardless the gender causes the decrease of sensitivity in postsynaptic cholinergic receptors, exhaustion of acetylcholine reserves in presynaptic area in such conditions is more substantial in female rats than in male, as the result of more active participation of cholinergic mechanisms for heart rate preservation at early stages of pathology manifestation.

**KEY WORDS:** hyperthyroidism, gender, heart, regulation, cholinergic receptors.

УДК 616.12-008.1-02:616.441-008.64]-092.9-055

## СТАН АВТОНОМНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ СЕРЦЯ ТА ЧУТЛИВІСТЬ МІОКАРДІАЛЬНИХ ХОЛІНОРЕЦЕПТОРІВ В ДИНАМІЦІ РОЗВИТКУ ГІПОТИРЕОЗУ У ЩУРІВ РІЗНОЇ СТАТІ

Ó М. Р. Хара, В. М. Михайлюк

*Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського*

**РЕЗЮМЕ.** В експериментах на статевозрілих самцях і самках білих лабораторних щурів було досліджено статеві відмінності вегетативної регуляції серця та чутливості холінорецепторів синусового вузла при розвитку гіпотиреозу. Гіпотиреоз викликали щоденним введенням мерказолілу (75 мг/кг) протягом 15 днів. Тварин досліджували через 5, 10 та 15 днів від початку експерименту. Встановили, що прогресування дефіциту гормонопродукуючої функції щитоподібної залози викликало розвиток брадикардії, дисфункцію вегетативної регуляції серця, що проявлялося ослабленням адренергічних та посиленням холінергічних впливів автономної нервової системи на синусовий вузол. Ступінь регуляторного дисбалансу в самок був суттєвішим, ніж у самців, незважаючи на дещо відстрочений у часі прояв. Розвиток гіпотиреозу у щурів незалежно від статі викликав збільшення реакції серця на внутрішньовенне введення ацетилхоліну та електричне подразнення блукаючого нерва, що у самок проявлялося інтенсивніше, ніж у самців. Розвиток брадикардії за таких умов може бути результатом зростання чутливості холінорецепторів і меншою мірою накопиченням медіатора в пресинаптичному відділі.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** гіпотиреоз, стать, серце, регуляція, холінорецептори.

**Вступ.** За даними ВООЗ, патологія серця різного ґенезу разом із судинними хворобами є домінуючою за показником захворюваності та смертності. Серед відомих причин чільне місце належить порушенню гормонопродукуючої функції щитоподібної залози. Гіпотиреоз за останні роки все частіше привертає увагу вчених через зростання середньої тривалості життя людини, кількості субклінічних форм маніфестації, а в Україні ще й унаслідок катастрофи на Чорнобильській АЕС [1, 2]. Відомо, що серед дорослого населення кількість жінок, які страждають

на гіпотиреоз, становить 1,5–2 %, а чоловіків – 0,2 %, серед людей віком більше 60-ти років дана патологія реєструється в 6 % жінок та в 2,5 % чоловіків [3]. Разом з тим, аналіз статистичних даних захворюваності на серцево-судинні патології показує їх домінування у представників чоловічої статі. Так звана “жіноча” перевага стала предметом багатьох досліджень з огляду на результати, які підтверджують причетність статевих гормонів до регулювання функцій органів, що не належать до репродуктивної сфери [4–7]. В експериментах на щурах було показано суттє-

вішу у самок, порівняно з самцями, роль холінергічних механізмів у регуляції функцій серця за умов пошкодження адреналіном [8, 9]. Рядом робіт було встановлено, що розвиток брадикардії при гіпотиреозі є результатом суттєвих порушень холінергічної регуляції серця [10, 11]. Проте на сьогодні залишаються невідомими окремі механізми, які лежать в її основі, зокрема невивченими залишаються статеві відмінності таких змін.

**Мета дослідження** – встановити основні відмінності у зміні вегетативної регуляції діяльності серця та чутливості міокардіальних холінорецепторів при розвитку гіпотиреозу у тварин різної статі.

**Матеріал і методи дослідження.** Досліди провели на 48 статевозрілих самцях та самках щурів, у яких відтворювали гіпотиреоз введенням мерказолілу (75 мг/кг) протягом 15-ти днів. Через 5, 10 та 15 діб експерименту реєстрували електрокардіограму для проведення математичного аналізу серцевого ритму. Обробляли 1000 кардіоінтервалів з використанням комп'ютерного комплексу "Кардіолаб-СЕ" (виробництво ХАІ "Медика"). Оцінювали показники моди ( $M_0$ , с), амплітуди моди ( $AM_0$ , %), варіаційного розмаху кардіоінтервалів ( $\Delta X$ , с), індексу напруження (ІН) [11]. Одночасно у гострому досліді вивчали чутливість холінорецепторів синусового вузла до екзогенного ацетилхоліну (АХ, 50 мкг/кг, внутрішньовенно, одномоментно) за інтенсивністю брадикардії ( $IB_{Ax}$ ) та її тривалістю (ТБ<sub>ах</sub>), реакцію серця на електричне подразнення блукаючого нерва (БН) за величиною інтенсивності брадикардії (ІБ<sub>н</sub>). Експерименти проводили з дотриманням принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших

наукових цілей (Страсбург, 1985), ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001). Результати дослідження піддавали математичній обробці з використанням параметричних методів статистичного аналізу з визначенням критерію Стьюдента.

**Результати й обговорення.** Про розвиток гіпотиреозу свідчило зменшення частоти серцевих скорочень (ЧСС), яке виникало вже через 5 днів введення мерказолілу (табл. 1). У самців воно становило 23 %, а в самок – 14 %. Через 10 та 15 днів спостереження значення ЧСС продовжувало зменшуватися. У самців величина ЧСС зменшилася на 48 та 56 %, а в самок – на 52 та 63 % відповідно. Попри різну інтенсивність встановлених змін за відсотком, достовірної різниці між тваринами різної статі за абсолютними значеннями даного показника не було виявлено.

За умов гіпертиреозу величина  $M_0$  поступово збільшувалася. У самців приріст показника через 5 днів експерименту становив 23 %, через 10 днів – 48 %, а через 15 днів – 57 %, а в самок – 12, 49 та 60 % відповідно. Аналогічно з ЧСС, різниці між самцями і самками за величиною  $M_0$  не було.

У динаміці гіпотиреозу величина  $AM_0$  поступово зменшувалася незалежно від статі тварин. Через 5 днів експерименту у самців це склало 15 %, через 10 днів – 82 %, через 15 днів – 90 %, у самок – 9, 13 та 140 % відповідно. Зважаючи на те, що  $AM_0$  відображає ступінь впливу центральних механізмів у регуляції серцевого ритму та активність адренергічної ланки АНС, отримані результати показали, що активність їх суттєво знижувалася в процесі наростання недостатності функції щитоподібної залози. За відсотковою динамікою показника можна стверджувати про

Таблиця 1. Динаміка показників варіаційної кардіоінтервалометрії при розвитку гіпертиреозу ( $M \pm m$ , n=6)

Показник	Стать	Період спостереження			
		контроль	5 діб	10 діб	15 діб
ЧСС, абс. ч.	самці	478±3	388±6*	323±9*	306±8*
	самки	476±7	417±9*	314±3*	292±4*
$M_0$ , сек	самці	0,1252±0,0008	0,1545±0,0026*	0,1853±0,0048*	0,1965±0,0048*
	самки	0,1283±0,0018	0,1443±0,0031*	0,1908±0,0021*	0,2057±0,0026*
$AM_0$ , %	самці	37,1±1,9	32,4±0,9*	20,4±2,8*#	19,5±1,3*
	самки	37,4±2,8	34,4±3,2	33,2±1,1	15,3±1,2*
$\Delta X$ , сек	самці	0,0045±0,0002	0,0062±0,0003*	0,0072±0,0005*	0,0080±0,0005*#
	самки	0,0048±0,0002	0,0067±0,0003*	0,0065±0,0020	0,0120±0,0010*
ІН, абс. ч.	самці	33 692±2939	17 538±1524*	7670±1273*#	6510±1015*#
	самки	30 561±3306	18 572±2846*	13 427±481*	3247±323*

Примітка. \* – достовірна відмінність відносно контролю у різні періоди спостереження, # – достовірна відмінність між тваринами різної статі.



те, що суттєвіше встановлені зміни характеризують порушення регуляції серця у самок щурів, хоча й у динаміці розвитку даного патологічного процесу найбільш суттєві зміни величини АМо у самців реєструвалися через 10 днів спостереження, а в самок – лише через 15 днів.

Значення  $\Delta X$ , яке відображає участь холінергічної ланки АНС у регуляції діяльності серця, за умов гіпотиреозу суттєво зростало. У самців через 5 днів експерименту – на 38 %, через 10 днів – на 60 %, через 15 днів – на 78 %. У самок значення показника через 5 та 10 днів експерименту було більшим за вихідне на 40 та 35 % відповідно, а через 15 днів – у 2,5 раза. Такий значний приріст величини  $\Delta X$  через 15 днів від початку введення мерказолілу у самок спостерігався і за величиною АМо, що свідчило про суттєвіші розлади регуляції діяльності серця з боку АНС.

Через 5 днів введення мерказолілу величина ІН у самців зменшилася на 92 %, через 10 днів була в 4,4 раза меншою за контроль, через 15 днів – в 5,2 раза. У самок аналогічні зміни призвели до того, що ІН у них через 5, 10 та 15 днів експерименту був меншим за контроль даної групи тварин на 65 %, у 2,3 та 9,4 раза відповідно.

Сукупний аналіз усіх отриманих даних кардіоінтервалометрії показав, що і в самців, і в самок прогресування недостатності гормонопродукуючої функції щитоподібної залози викликало порушення вегетативної регуляції серця автономною нервовою системою. Спільним для тварин обох статей було зменшення участі адренергічної ланки та різке посилення холінергічної регуляції серця. Попри спільність встановлених закономірностей тварин відрізняло те, що ознаки регуляторної дисфункції були інтенсивнішими у самок щурів. Це було наслідком зменшення адренергічних та, особливо, значного підсилення холінергічних впливів на діяльність серця. У тварин також відрізнявся час розвитку встановлених змін. Так, якщо величина АМо у самців найбільш суттєво змінювалася через 10 днів введення мерказолілу, то в самок – лише через 15 днів. Значення  $\Delta X$  у самців наростало посту-

пово впродовж усіх етапів спостереження, а в самок суттєвий приріст цього показника виникав лише через 15 днів спостереження, що свідчило про певне відтермінування патологічних ефектів, найімовірніше завдяки більш тривалій компенсації.

Розвиток гіпотиреозу викликав також суттєві зміни у чутливості холінорецепторів синусового вузла. Наростання брадикардії у тварин обох статей було наслідком збільшення чутливості постсинаптичних холінорецепторів. У самців величина ІБах достовірно зросла лише через 10 днів від початку експерименту, що становило 66 %, через 15 днів – 72 % (табл. 2). У самок достовірне наростання цього показника відбулося вже через 5 днів експерименту, збільшення абсолютного значення ІБах на даному етапі розвитку гіпотиреозу склало 43 %, через 10 днів цей показник переважав значення контролю на 92 %, а через 15 днів – у 3,3 раза. Більш інтенсивні зміни у самок сприяли тому, що на всіх етапах відтворення гіпотиреозу величина ІБах у них була більшою, ніж у самців, зокрема через 5 днів спостереження на 31 %, через 10 днів – на 7 %, а через 15 днів – на 80 %. Показник ТБах, який залежить як від чутливості холінорецепторів, так і від активності розщеплення медіатора ацетилхолінестеразою, достовірно збільшився у самців лише через 10 днів спостереження, що склало 19 %, а через 15 днів становило 31 %. У самок даний показник достовірно збільшився лише через 15 днів експерименту, що дорівнювало 28 %. Слід зазначити, що в контролі абсолютне значення ТБах у самок переважало показник самців на 24 %, через 5 та 15 днів від початку моделювання гіпотиреозу на 20 та 20 % відповідно.

Для оцінки стану системи регуляції серця, яка включає холінорецептори, було проведено вивчення чутливості серця тварин до електричної стимуляції блукаючого нерва. Встановили, що з прогресуванням дефіциту тиреоїдних гормонів показник ІБбн збільшувався. У самців ці зміни стали достовірними лише через 15 днів, приріст показника становив 42 %. У самок через 5 днів

Таблиця 2. Чутливість холінергічних рецепторів синусового вузла при розвитку гіпотиреозу ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )

Показник	Стать	Період спостереження			
		контроль	5 діб	10 діб	15 діб
ІБах	самці	4,59±0,14	4,66±0,11#	7,62±0,13*#	7,90±0,16*#
	самки	4,27±0,16	6,12±0,09*	8,21±0,14*	14,20±0,18*
ТБах	самці	19,1±0,4#	20,1±0,9#	22,7±1,1*	25,1±0,9*#
	самки	23,6±1,0	24,1±1,1	26,2±1,3	30,1±1,1*
ІБбн	самці	8,81±0,09#	7,90±0,16*#	9,10±0,10#	12,54±0,15*#
	самки	7,78±0,08	8,98±0,11*	10,20±0,14*	16,20±0,13*

Примітка: \* – достовірна відмінність відносно контролю у різні періоди спостереження, # – достовірна відмінність між тваринами різної статі.

від початку експерименту величина ІБн збільшилася на 15 %, через 10 днів переважала контроль на 31 %, а через 15 днів – у 2,1 раза, що, зважаючи на інтенсивність односпрямованої динаміки ІБах, могло бути наслідком зростання чутливості рецепторів постсинаптичної мембрани. На усіх етапах розвитку гіпотиреозу даний показник у самок переважав такий у самців на 14, 12 та 29 % відповідно.

Зважаючи на те, що ефективність стимуляції периферійного відрізка блукаючого нерва залежить від запасів АХ в пресинаптичному відділі та чутливості постсинаптичних холінорецепторів, наростаючу брадикардію – головну ознаку гіпотиреозу, найімовірніше, можна пояснити зростанням чутливості холінорецепторів і меншою мірою накопиченням медіатора в пресинаптичному відділі, про що свідчить порівняльний аналіз ступеня змін ІБах та ІБн. Слід зазначити, що встановлені порушення автономної регуляції серця та чутливості холінорецепторів більшою мірою проявлялися у самок.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study / A. E. Hak, H. A. Pols, T. J. Visser [et al.] // *Ann Intern Med.* – 2000. – Vol. 132, № 4. – P. 270 – 278.
2. Катеренчук В. І. Серцево-судинні маски гіпотиреозу / В. І. Катеренчук // *Внутренняя медицина.* – 2007. – 3 (3). – Електронний ресурс <http://internal.mif-ua.com/archive/issue-178/article-419/>
3. Герасимов Г. А. Заболевания щитовидной железы / Г. А. Герасимов, Н. А. Петунина. – М.: Издательский дом журнала “Здоровье”, 1998. – С. 38.
4. Влияние 17 β-эстрадиола и его изомера 17 α-эстрадиола на обучение крыс с хроническим холинергическим дефицитом в мозге / Н. Н. Лермонтова, В. К. Пъчев, Б. К. Безноско [и др.] // *Бюлл. эксперим. биол. и мед.* – 2000. – Т. 129, № 5. – С. 525-527.
5. Половая дифференцировка функций печени / В. Б. Розен, Г. Д. Матарадзе, О. В. Смирнова, А. Н. Смирнов. – М.: Медицина, 1991. – 336 с.
6. Сергеев П. В. Влияние половых стероидных гормонов на процессы перекисного окисления липидов и антиперекисную систему глутатиона в тканях кожи крыс / П. В. Сергеев, Т. В. Ухина, Н. Л. Шимановский //

**Висновки.** 1. Розвиток мерказололового гіпотиреозу викликає порушення вегетативної регуляції серцевого ритму, що проявляється зменшенням активності адренергічної та посиленням активності холінергічної ланок автономної нервової системи. Ступінь регуляторного дисбалансу в самок є суттєвішим, ніж у самців, незважаючи на дещо відстрочений у часі прояв.

2. Розвиток гіпотиреозу у щурів, незалежно від статі, викликає збільшення реакції серця на внутрішньовенне введення ацетилхоліну та електричне подразнення блукаючого нерва, що у самок проявляється інтенсивніше, ніж у самців. Розвиток брадикардії за таких умов є результатом зростання чутливості холінорецепторів і, меншою мірою, накопиченням медіатора в пресинаптичному відділі.

**Перспективи подальших досліджень.** З огляду на отримані дані доцільним є дослідження вмісту та активності ферментативного гідролізу ацетилхоліну в міокарді передсердь для підтвердження встановлених закономірностей.

*Бюлл. эксперим. биол. и мед.* – 1999. – Т. 128, № 12. – С. 663-666.

7. Хара М. Р. Зміни метаболізму міокарда кастрованих щурів з адреналіновою міокардіодистрофією під впливом атропіну / М. Р. Хара // *Вісн. наук. досл.* – 2004. – № 4. – С. 87-88.

8. Хара М. Р. Модулюючий вплив карбахоліну та кастрації на холінергічну регуляцію серцевого ритму щурів різної статі в умовах пошкодження міокарда адреналіном / М. Р. Хара // *Вісн. Укр. стомат. акад.* – 2003. – Т. 3, Вип. 2. – С. 13-15.

9. Хара М. Р. Особливості холінергічної регуляції серця інтактних і кастрованих самців та самок щурів / М. Р. Хара // *Буков. мед. вісник.* – 2004. – Т. 8, № 1. – С. 153-155.

10. Потіха Н. Я. Холінергічна регуляція серця у статевонезрілих щурів з експериментальним гіпотиреозом: автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук: 14.03.04. / Н. Я. Потіха. – Тернопіль, 2006. – 19 с.

11. Чарнош С. М. Зміни холінергічної регуляції серцевого ритму при експериментальному гіпотиреозі у статевонезрілих щурів та їх патофізіологічний аналіз: автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. наук: 14.01.03 / С. М. Чарнош. – Тернопіль, 2008. – 19 с.

## THE STATE OF THE AUTONOMOUS REGULATION OF THE HEART AND SENSITIVITY OF MYOCARDIAL CHOLINERGIC RECEPTORS IN THE DYNAMICS OF MALE AND FEMALE RATS WITH HYPOTHYROIDISM DEVELOPMENT

Ó. M. R. Khara, V. M. Mykhailiuk

*Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky*

**SUMMARY.** The gender differences of heart vegetative regulation and sensitivity of sinus node's cholinergic receptors in hypothyroidism development were studied experimentally on mature male and female white laboratory rats. Hypothyroidism was reproduced by daily injection of mercazole (75 mg/kg) during 15 days. The animals were examined

in 5, 10 and 15 days from the beginning of the experiment. It was established that the progress of deficit of thyroid gland hormone producing function caused bradycardia development, dysfunction of vegetative regulation of the heart, showing autonomous nervous system adrenergic influences impairment and increase of cholinergic ones on sinus node. The degree of regulative imbalance was more substantial in female rats than in male, despite somewhat follow-up in time manifestation. Hypothyroidism development in rats despite the gender caused the increase of cardiac reaction to intravenous injection of acetylcholine and electric irritation of vagus nerve, which is more intensive in female rats than in male. Under such circumstances bradycardia development can be regarded as the result of cholinergic receptors sensitivity increase and to less extent as the result of mediator accumulation in presynaptic area.

KEY WORDS: hypothyroidism, gender, heart, regulation, cholinergic receptors.

УДК 616.127-001:577.175.5-085.217.32-06:612.014.1]-092.9-055

## ОСОБЛИВОСТІ РЕАКЦІЇ ХОЛІНОРЕЦЕПТОРІВ ЩУРІВ РІЗНОЇ СТАТІ ПРИ АДРЕНАЛІНОВОМУ ПОШКОДЖЕННІ МІОКАРДА НА ТЛІ ВЕРАПАМІЛУ

О М. Р. Хара, Р. С. Усинський, Г. С. Сатурська

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

РЕЗЮМЕ. Проведено експерименти на статевозрілих самцях і самках щурів. Вивчено статеві особливості впливу блокатора кальцієвих каналів верапамілу на холінергічну активність рецепторів серця при адреналіновому пошкодженні міокарда. Встановлено, що на 1-й годині розвитку адреналінового пошкодження міокарда на тлі введення верапамілу зростає чутливість синусового вузла до екзогенного ацетилхоліну в самців та зменшується у самок, а на 24-й год відбувається відновлення цього показника в обох групах. Розвиток адреналінового пошкодження міокарда на тлі введення верапамілу супроводжується зменшенням інтенсивності брадикардії у відповідь на подразнення правого блукаючого нерва у самок на початку некрозоутворення (1 год АПМ), а у самців в умовах сформованого некрозу (24 год АПМ).

КЛЮЧОВІ СЛОВА: міокард, холінорецептори, некроз, стать, кальцієві канали

**Вступ.** Серцево-судинні захворювання у наш час викликають майже 40 % усіх випадків смерті серед населення більшості країн світу [7]. В Україні 60 % смертей стається від хвороб системи кровообігу і цей показник неухильно зростає, незважаючи на те, що загальна тенденція в розвинутих країнах демонструє зменшення [1]. Привертає увагу чітка статева відмінність за показником захворюваності та смертності від інфаркту міокарда. Відомо, що у віці 45-59 років частіше на ішемічну хворобу серця хворіють чоловіки, але при досягненні жінками віку менопаузи рівень захворюваності у них переважає цей показник чоловіків аналогічного віку. Це доводить суттєву кардіопротекторну роль естрогенів [3]. Доведено, що свій геномний та негеномний ефекти естрогени реалізують через  $Ca^{2+}$ -канали, які беруть участь у багатьох регуляторних процесах [4], у тому ж числі і в реалізації стреслімітуючих реакцій серця. Одним із потужних факторів захисту серця в патологічних умовах є помірна активація холінергічної ланки автономної нервової системи. Доведено, що серце самок щурів є стійкішим, ніж самців, до пошкоджувальної дії адреналіну, за рахунок більшої активності парасимпатичних впливів на нього [5]. Попередніми дослідженнями було встановлено

різну чутливість сердець самців і самок щурів до дії верапамілу [8, 9]. Проте залишається нерозв'язаним питання ролі кальцієвих каналів у реалізації холінергічних кардіопротекторних ефектів при розвитку некротичного процесу в серці залежно від статі.

**Мета дослідження** – встановити статеві відмінності чутливості холінорецепторів серця в умовах некротичного пошкодження міокарда на тлі блокади кальцієвих каналів.

**Матеріал і методи дослідження.** Експерименти провели на 72 білих нелінійних щурах обох статей (175-210 г). Блокування кальцієвих каналів здійснювали внутрішньом'язовим введенням 5 мг/кг верапамілу (ВП) за 30 хв до ін'єкції кардіотоксичної дози адреналіну (внутрішньом'язово, 1 мг/кг) для відтворення адреналінового пошкодження міокарда (АПМ). Тварин досліджували на 1-шу та 24-ту години [5, 6]. Для оцінки чутливості постсинаптичних холінорецепторів синусового вузла одномоментно в яремну вену вводили розчин ацетилхоліну хлориду (АХ) (50 мкг/кг). Реакцію оцінювали за показниками інтенсивності та тривалості брадикардії. Інтенсивність брадикардії ( $IB_{Ax}$ ) розраховували за формулою:  $L_1/L_0$  ( $L_1$  – максимальна тривалість кардіоінтервалу після введення препарату,

$L_0$  – середнє значення кардіоінтервалів на ЕКГ до введення АХ). Тривалість брадикардії ( $T_{Б\text{АХ}}$ ) дорівнювала часу (с) між появою та зникненням негативного хронотропного ефекту. Окрім того, вивчали реакцію серця на 60-секундне електричне подразнення блукаючого нерва (БН) з використанням приладу ЭСЛ-2 при таких параметрах роботи: тривалість імпульсу 5 мс, частота – 50 Гц, амплітуда – 5 В, затримка імпульсу – 0,1 с. Ефект оцінювали за інтенсивністю брадикардії (ІБбн), яку визначали за формулою:  $S_1/S_0$  ( $S_1$  – максимальне значення кардіоінтервалу при стимуляції БН,  $S_0$  – середня величина кардіоінтервалів на ЕКГ до електричного подразнення нерва).

Усі втручання проводили під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг) із дотриманням принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей [2]. Результати дослідження піддавали математичній обробці з визначенням критерію Стюдента.

**Результати й обговорення.** Отримані результати показали, що блокування ВП кальцієвих каналів викликало зменшення чутливості постсинаптичних холінорецепторів, що проявилось зменшенням ІБах як у самців, так і в самок на 28 % (табл. 1). Показник ТБах зменшився лише у самок на 36 %. Попередня блокада каль-

цієвих каналів суттєво змінила характер реакції холінорецепторів серця в умовах розвитку АПМ у тварин обох статей. Разом з тим, механізми пристосування серця самців і самок до пошкодження адреналіном за їх участі були різними. У самців на 1 год АПМ величина ІБах зросла на 33 % порівняно з групою контролю ефективності препарату, а на 24 год АПМ поверталася до вихідного рівня. У самок на 1 год АПМ величина ІБах зменшилася на 10 %, а на 24 год АПМ зросла проти контролю на 20 %.

Протилежний за характером тип динаміки аналізованого показника демонструє різну адаптацію холінорецепторів серця самців і самок щурів до патогенної дії адреналіну за застосування ВП. Про активнішу, ніж без такої корекції, участь холінергічних стрес-лімітуючих механізмів у самців свідчило не лише зростання показника ІБах на 1 год АПМ (період гіперадреналінемії), а й ТБах на 24 год АПМ, що становило 26 % і, найімовірніше, могло бути проявом компенсації зменшення холінореактивності синусового вузла на даному етапі дослідження (див. табл. 1). У самок, на відміну від самців, величина ТБах на даному етапі спостереження достовірно зменшилася, що становило 36 % і демонструвало ефект десенситизації на тлі збільшення значення ІБах.

Таблиця 1. Інтенсивність та тривалість брадикардії при введенні ацетилхоліну в яремну вену та електричній стимуляції блукаючого нерва ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )

Стать	Інтактні	Контроль ВП	АПМ 1 год	ВП + АПМ 1 год	АПМ 24 год	ВП + АПМ 24 год
ІБах (абс. число)						
самці	3,90±0,15	2,80±0,06	3,81±0,10	4,15±0,09	3,98±0,09	2,86±0,08
	1	2	3	4	5	6
самки	4,03±0,13	2,92±0,09	3,61±0,11	2,65±0,03	4,15±0,10	3,49±0,09
	7	8	9	10	11	12
ТБах (сек)						
самці	15,9±0,8	16,8±0,7	13,1±0,5	16,2±0,8	15,2±0,7	21,1±0,9
	13	14	15	16	17	18
самки	21,1±1,1	13,6±0,6	10,6±0,8	11,7±0,8	17,2±1,2	10,0±0,9
	19	20	21	22	23	24
ІБбн (абс. число)						
самці	7,38±0,17	5,81±0,15	7,31±0,21	7,33±0,34	7,45±0,19	5,99±0,28
	25	26	27	28	29	30
самки	8,08±0,24	3,16±0,10	9,02±0,20	3,84±0,06	6,30±0,33	5,68±0,10
	31	32	33	34	35	36

Примітка.  $p_{1-2} < 0,001$ ;  $p_{3-4} < 0,05$ ;  $p_{2-4} < 0,001$ ;  $p_{4-6} < 0,001$ ;  $p_{4-10} < 0,001$ ;  $p_{5-6} < 0,001$ ;  $p_{6-12} < 0,001$ ;  $p_{7-8} < 0,001$ ;  $p_{7-9} < 0,05$ ;  $p_{8-10} < 0,02$ ;  $p_{9-10} < 0,02$ ;  $p_{9-11} < 0,01$ ;  $p_{10-12} < 0,001$ ;  $p_{11-12} < 0,001$ ;  $p_{13-15} < 0,02$ ;  $p_{13-19} < 0,01$ ;  $p_{14-20} < 0,01$ ;  $p_{15-16} < 0,01$ ;  $p_{16-18} < 0,01$ ;  $p_{16-22} < 0,01$ ;  $p_{17-18} < 0,001$ ;  $p_{18-24} < 0,001$ ;  $p_{19-20} < 0,001$ ;  $p_{19-21} < 0,001$ ;  $p_{19-23} < 0,05$ ;  $p_{20-24} < 0,01$ ;  $p_{21-23} < 0,002$ ;  $p_{23-24} < 0,001$ ;  $p_{25-26} < 0,001$ ;  $p_{25-31} < 0,05$ ;  $p_{26-28} < 0,01$ ;  $p_{26-32} < 0,001$ ;  $p_{27-33} < 0,001$ ;  $p_{28-30} < 0,02$ ;  $p_{28-34} < 0,001$ ;  $p_{29-30} < 0,002$ ;  $p_{29-35} < 0,02$ ;  $p_{31-32} < 0,001$ ;  $p_{31-33} < 0,02$ ;  $p_{32-34} < 0,001$ ;  $p_{33-34} < 0,001$ ;  $p_{33-35} < 0,001$ ;  $p_{34-36} < 0,001$

Порівняльний аналіз показав, що самці, розвиток АПМ у яких відбувався за попереднього введення ВП, відрізнялися лише на 9 % за абсолютним значенням ІБах на 1 год експерименту від тварин, яким така корекція не проводилася, а значення ТБах було на 24 % більшим. На 24 год експерименту за застосування ВП величина ІБах була достовірно меншою за порівнюване значення на 39 %, а ТБах на 39 % більшою у кожному з випадків. Зважаючи на гіпотензивні ефекти ВП і АХ, це могло бути проявом захисту серця і організму загалом від зменшення серцевого індексу.

У самок ВП не змінив характеру динаміки величин ІБах при розвитку АПМ, лише абсолютні його значення були достовірно меншими, що на 1 год АПМ становило 36 %, а на 24 год АПМ – 19 %. Значення ТБах за застосування ВП на 24 год АПМ було на 72 % меншим, ніж без такої корекції. Така відмінність є зрозумілою, зважаючи на те, що для самок характерною є більша, ніж у самців, чутливість постсинаптичних холінорецепторів [5].

Варто зазначити, що на 1 год АПМ, що розвивалося на тлі ВП, величина ІБах у самців була на 57 % більшою, ніж у самок, а на 24 год АПМ – на 22 % меншою. Величина ТБах у самок на обох етапах дослідження була меншою, ніж у самців, відповідно на 28 та 53 %, що також підтверджує різну роль холінергічних механізмів в адаптації серця самців і самок до патогенної дії адреналіну в умовах блокади кальцієвих каналів, які є головними у реалізації кардіонекрозогенних ефектів катехоламіну.

Блокування кальцієвих каналів мало наслідком зменшення реакції серця самців на стимуляцію БН, про що свідчило зменшення на 21 % величини ІБбн (див. табл. 1). У самок цей показник зменшився в 2,6 раза.

На 1 год розвитку у самців АПМ на тлі ВП величина ІБбн зросла на 26 %, а на 24 год АПМ відновилася. Важливо зазначити, що самці, у яких розвиток АПМ не передбачав застосування ВП, не показали достовірної динаміки цього показника, проте абсолютне його значення на 1 год експерименту було аналогічним, а на 24 год АПМ – на 24 % більшим.

При розвитку некротичного процесу на тлі ВП в міокарді самок ІБбн на 1 год АПМ зросла на 22 %, а на 24 год АПМ переважала контрольне значення вже на 80 %. У самок, яким попередньо не вво-

дили ВП, на 1 год експерименту даний показник збільшувався на 12 %, а на 24 год був менший за вихідне значення на 28 %. Разом з тим, абсолютне значення ІБбн у них на 1 год АПМ було у 2,3 раза більшим, ніж у самок, яким вводили ВП, а на 24 год АПМ ця відмінність становила 11 %.

Порівняння величин ІБбн у тварин різної статі, відтворення некротичного процесу в міокарді яких відбувалося на тлі ВП, показало наступне. У контролі значення ІБбн у самців було більшим, ніж у самок, на 46 %, на 1 год АПМ – на 48 %, а на 24 год даний показник в тварин різної статі достовірно не відрізнявся. В той же час, у тварин, яким ВП не вводили, ІБбн була більшою в інтактних самок порівняно з самцями на 10 %, на 1 год АПМ – на 23 %, а на 24 год АПМ дана величина була на 15 % більшою в самців, ніж у самок.

Ослаблення реакції серця контрольних самців і самок на стимуляцію блукаючого нерва, яке виникло після введення ВП, може бути наслідком як зменшення чутливості постсинаптичних холінорецепторів, так і результатом зменшення виділення медіатора з пресинаптичних терміналей. Це підтверджує важливу роль іонів кальцію у вивільненні АХ з пресинаптичних терміналей і може пояснити різний характер динаміки показників ІБах та ІБбн в умовах АПМ. Інтенсивніші зміни чутливості холінорецепторів, викликаних блокуванням кальцієвих каналів, в організмі контрольних самок є додатковим доказом суттєвішої ролі парасимпатичної ланки автономної нервової системи у регуляції діяльності серця тварин цієї статі. У самців суттєве зростання ролі цієї стрес-лімітуючої системи спостерігається в умовах гіперадреналінемії.

**Висновки.** 1. Блокування кальцієвих каналів верапамілом зменшує чутливість холінорецепторів синусового вузла шурів, що більшою мірою проявляється у самок.

2. Розвиток некротичного процесу в міокарді на тлі верапамілу викликає інший, ніж без такої корекції, характер динаміки показників, що відображають чутливість холінорецепторів синусового вузла, який суттєво залежить від статі.

**Перспективи подальших досліджень.** Для об'єктивної оцінки отриманих даних доцільно вивчити вміст та активність ферментативного гідролізу ацетилхоліну в міокарді передсердь тварин різної статі.

#### ЛІТЕРАТУРА.

1. Горбась І. М. Ішемічна хвороба серця: епідеміологія і статистика / І. М. Горбась // Здоров'я України – медична газета. – 2009. – № 3/1. – С. 34-35.
2. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринологія. – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 142-145.

3. Матюшин А. И. Эстрогены и инфаркт миокарда / А. И. Матюшин // Патол. физиол. и эксп. тер. – 2001. – № 3. – С. 32-35.

4. Федотова Ю. О. Эффекты эстрогенов в центральной нервной системе / Ю. О. Федотова, Н. С. Сапронов // Успехи физиологических наук. – 2007. – Т. 38, № 2. – С. 46-62.

5. Хара М. Р. Вплив кастрації на холінергічні реакції серця щурів різної статі в умовах розвитку адреналінової міокардіодистрофії / М. Р. Хара // Вісн. наук. досл. – 2004. – № 1. – С. 91-93.

6. Хара М. Р. Динаміка показників гліколізу, ПОЛ та АОС у самців і самок щурів з адреналіновою міокардіодистрофією / М. Р. Хара // Медична хімія. – 2002. – Т. 4, № 4. – С. 73-75.

7. European cardiovascular disease statistics 2008 / S. Allender, P. Scarborough, V. Peto [et al.] // Department of Public Health, University of Oxford. – 2008. – 168 p.

8. Gender-specific effects on verapamil pharmacokinetics and pharmacodynamics in humans / Krecic-Shepard, C.R. Barnas, J. Slimko [et al.] // J. Clin. Pharmacol. – 2000. – N 40. – P. 219-230

9. Watanabe R. Sex and age differences in the effect of verapamil on rat cardiac function / R. Watanabe // Nippon Yakurigaku Zasshi. – 1988. – N 91(4). – P.187-196.

## THE PECULIARITIES OF CHOLINORECEPTOR REACTION IN RATS OF BOTH SEXES IN ADRENALIN-INDUCED MYOCARDIAL INJURY ON VERAPAMIL BACKGROUND

Ó M. R. Khara, R. S. Usynskyi, H. S. Saturdayska

*Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky*

SUMMARY. Experiments were performed on sex-matured rat males and females. Sex peculiarities of Ca channels blocker Verapamil influence on cholinergic activity of heart receptors in adrenalin-induced myocardiodystrophy. It was found that on the 1st hour of adrenalin-induced myocardial damage on the background of Verapamil the sinoatrial node sensitivity to exogenic acetylcholine was increased in rat males and decreased in rat females; and in 24<sup>th</sup> hour this parameter was almost at the same level as before experiment. The development of adrenalin-induced injury on the Verapamil background was associated with lower bradycardia intensity after right n.vagus irritation in rat-females at beginning of necrosis formation and in rat males in developed necrosis stage (in 24 hours).

KEY WORDS: myocardium, cholinoreceptors, necrosis, sex, calcium channels.

УДК 615.43:615.32:634.21+634.989.1+66.061.54]-001.2

## ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ СУХОГО ЕКСТРАКТУ З ЛИСТЯ АБРИКОСА ЗВИЧАЙНОГО

Ó А. Л. Штробля<sup>1</sup>, Л. С. Фіра<sup>2</sup>, В. С. Кисличенко<sup>3</sup>, О. А. Пузак<sup>3</sup>, Л. В. Упир<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ужгородський національний університет

<sup>2</sup>Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

<sup>3</sup>Національний фармацевтичний університет

РЕЗЮМЕ. У статті наведені результати фармакологічних досліджень сухого екстракту з листя абрикоса звичайного, які включають вивчення безпечності та шкідливості даної лікарської форми. Встановлено, що одноразове внутрішньошлункове введення екстракту не викликає загибелі тварин і не супроводжується змінами у внутрішніх органах, що свідчить про нетоксичність даного засобу. Доведено, що досліджуваний екстракт належить до V класу токсичності – практично не шкідливих речовин.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: сухий екстракт з листя абрикоса, гостра токсичність, білі щури, масові коефіцієнти внутрішніх органів.

**Вступ.** Умовами сьогодення диктується необхідність створення нових лікарських засобів рослинного походження. Природні компоненти, які входять до складу таких ліків, завдяки широті фармакологічної дії та низькій токсичності, мають м'яку комплексну дію і рідше викликають побічні реакції, ніж синтетичні засоби, що дозволяє проводити тривале лікування при хронічних захворюваннях [2]. Тому пошук природної сировини, на основі якої можна створити

лікарські препарати, є актуальною проблемою у фармації [4, 5].

При дослідженні нового лікарського засобу обов'язковою характеристикою є визначення показника ЛД<sub>50</sub> (середньолетальна доза), як критерію гострої токсичності препарату [1]. Це дозволяє оцінити ступінь його безпечності, широту терапевтичної дії і нешкідливість в умовах застосування в дозах, які в сотні разів перевищують терапевтичну.

**Мета дослідження** – дослідження гострої токсичності сухого екстракту з листя абрикоса звичайного в експерименті на тваринах. Фітохімічні дослідження сировини, а також технологічний процес одержання сухого екстракту, були проведені на кафедрі хімії природних сполук НФаУ.

**Матеріал і методи дослідження.** З метою визначення ЛД<sub>50</sub> гостру токсичність сухого екстракту з листя абрикоса звичайного вивчали відповідно до методичних рекомендацій ДФЦ МОЗ України [1] на білих щурах обох статей за умов його одноразового внутрішньошлункового введення. Згідно з методичними рекомендаціями ДФЦ МОЗ України, при виборі доз для внутрішньошлункового введення критерієм гострої токсичності є максимальна доза четвертого класу токсичності (малотоксичні речовини) – 5000 мг/кг. Якщо при цьому не спостерігається загибелі тварин, введення більшої дози є недоцільним. Зважаючи на вищенаведене, нами була обрана доза сухого екстракту 5000 мг/кг, яку вводили одноразово внутрішньошлунково щурам самцям та самкам з масою тіла 180-200 г. Розчин для введення готували шляхом розведення 1 г екстракту в 5 мл води, який отримувала одна тварина. Після його введення за щурами спостерігали протягом 14 днів та оцінювали

загальний стан тварин, летальність, динаміку маси тіла, а після закінчення досліду, після виведення тварин з експерименту, проводили макроскопічну оцінку стану внутрішніх органів та розраховували їх масові коефіцієнти. Тварини були поділені на такі групи:

- контроль (тварини, яким вводили еквівалентну кількість питної води);
- тварини, яким вводили сухий екстракт з листя абрикоса звичайного.

Отримані експериментальні дані статистично обробляли методом варіаційної статистики за допомогою статистичної програми Statistica 6.0. При застосуванні методу математичної статистики був прийнятий рівень значущості  $p < 0,05$ .

**Результати й обговорення.** Після внутрішньошлункового введення екстракту з листя абрикоса звичайного в дозі 5000 мг/кг ознак інтоксикації у щурів обох статей не виявлено: тварини були активними, реагували на звукові і світлові подразники, процеси сечовиділення були в нормі, порушення дихання та судом не спостерігали. Рефлекторна збудливість у всіх тварин була збережена. У всіх дослідних щурів споживання води та їжі не відрізнялось від інтактних тварин. Загибелі тварин протягом всього періоду спостереження не зареєстровано (табл. 1).

Таблиця 1. Дослідження гострої токсичності сухого екстракту з листя абрикоса звичайного при одноразовому внутрішньошлунковому введенні білим щурам обох статей

Групи тварин	Доза, мл	Самці	Самки
		кількість загиблих тварин/загальна кількість тварин у групі	кількість загиблих тварин/загальна кількість тварин у групі
Контроль, питна вода	5,0	0/6	0/6
Сухий екстракт з листя абрикоса	5,0	0/6	0/6

Для оцінки токсичного впливу сухого екстракту з листя абрикоса на організм проводили дослідження динаміки маси тіла тварин. В результаті проведених досліджень встановлено, що

у щурів після внутрішньошлункового введення даного лікарського засобу та у інтактних тварин протягом терміну спостереження відбувається збільшення маси тіла (табл. 2).

Таблиця 2. Динаміка маси тіла щурів після одноразового внутрішньошлункового введення сухого екстракту з листя абрикоса звичайного

Умови дослідження	Вихідні дані	3 дні, г	7 днів, г	14 днів, г
Самці				
Контроль, питна вода	190,30±6,10	192,00±7,12	192,70±5,60	198,75±5,40
Сухий екстракт з листя абрикоса	193,20±6,22	195,70±6,45	198,05±5,35	202,30±5,65
Самки				
Контроль, питна вода	192,00±4,25	193,50±5,35	196,20±6,45	200,3±4,62
Сухий екстракт з листя абрикоса	193,50±5,15	194,30±4,45	197,50±6,13	203,70±4,95

Через 14 діб після закінчення експерименту тварин піддавали евтаназії під тіопенталовим наркозом. Проведено макроскопічний огляд

внутрішніх органів. Під час розтину всі тварини мали незмінений шерстний покрив та слизові оболонки природних отворів. Поверхні печінки,

нирок та надниркових залоз гладенькі. Колір, форма та розміри всіх органів звичайні. Підшлункова залоза сірувато-рожевого кольору гілкотяжистого вигляду. На слизовій оболонці шлунка чітко виражений рельєф складок. Слизова оболонка кишечника не змінена. В грудній по-

рожнині всі органи розташовані анатомічно правильно. М'яз серця на розрізі темно-червоний, легені насичені повітрям, листки плеври не змінені. При вивченні масових коефіцієнтів внутрішніх органів змін не виявлено. Результати їх дослідження наведені в таблицях 3, 4.

Таблиця 3. Масові коефіцієнти внутрішніх органів щурів-самців після одноразового внутрішньошлункового введення сухого екстракту з листя абрикоса звичайного

Орган	Умови досліджу		Сухий екстракт з листя абрикоса
	Контроль, питна вода		
Печінка	5,15±0,17		5,30 ±0,16
Нирки	права	0,42±0,03	0,43 ±0,02
	ліва	0,43±0,02	0,43±0,01
Серце	0,40±0,03		0,42±0,02
Легені	0,80±0,02		0,80 ±0,01
Селезінка	0,60±0,02		0,59±0,01
Надниркові залози	0,030±0,001		0,031±0,002
Загруднинна залоза	0,15±0,01		0,13±0,02
Сім'яники	правий	0,68±0,02	0,67±0,03
	лівий	0,67±0,01	0,67±0,02

Таблиця 4. Масові коефіцієнти внутрішніх органів щурів-самок після одноразового внутрішньошлункового введення сухого екстракту з листя абрикоса звичайного

Орган	Умови досліджу		Сухий екстракт з листя абрикоса
	Контроль, питна вода		
Печінка	4,75±0,15		4,76±0,12
Нирки	права	0,43±0,03	0,45±0,02
	ліва	0,43±0,03	0,43±0,03
Серце	0,42±0,02		0,42±0,03
Легені	0,78±0,03		0,79±0,03
Селезінка	0,56±0,02		0,54±0,02
Надниркові залози	0,032±0,002		0,032±0,002
Загруднинна залоза	0,13±0,009		0,14±0,012

При аналізі внутрішніх органів щурів-самців відмічено незначне збільшення маси печінки та серця, хоча ці зміни не були вірогідними. Маса нирок, легень та сім'яників залишалась на вихідному рівні. Дещо зменшилась маса селезінки та загруднинної залози, але це зменшення було дуже незначним і практично можна вважати, що внутрішні органи самців після введення сухого екстракту з листя абрикоса не зазнали змін.

У щурів-самок після отримання сухого екстракту з листя абрикоса незначно збільшились печінка, легені та загруднинна залоза. Маса селезінки у цій дослідній групі зменшилась на 0,02 г. Вірогідних змін у масових коефіцієнтах органів

самок, які отримували екстракт, в порівнянні з інтактними тваринами, не зареєстровано.

Таким чином, проведені дослідження з вивчення гострої токсичності сухого екстракту з листя абрикоса звичайного підтвердили відсутність його токсичної дії при одноразовому внутрішньошлунковому введенні щурам в дозі 5000 мг/кг.

**Висновки.** Встановлено, що ЛД<sub>50</sub> для сухого екстракту з листя абрикоса звичайного становить понад 5000 мг/кг. Згідно з токсикологічною класифікацією речовин К. К. Сидорова [3], сухий екстракт з листя абрикоса звичайного при внутрішньошлунковому введенні має V клас токсичності – практично не шкідлива речовина.



ЛІТЕРАТУРА

1. Експериментальне вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів / В. М. Коваленко, О. В. Стефанов, Ю. М. Максимов, І. М. Трахтенберг ; за ред. чл.-кор. НАН України, проф. О. В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – С. 74-97.

2. Перспективные направления в области изучения лекарственных растений и создания отечественных фитопрепаратов / В. Н. Ковалёв, В. С. Кисличенко, И. А. Журавель [и др.] // Провизор. – 1999. – № 12. – С. 39-40.

3. Сидоров К. К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения // Токсикология новых промышленных химических веществ. – М., 1973. – Вып. 13. – С. 47-57.

4. Сур С. Проблеми та перспективи розробки і впровадження сучасних лікарських засобів рослинного походження / С. Сур, О. Гриценко // Ліки України. – 2002. – № 4. – С. 47-49.

5. Универсальная энциклопедия лекарственных растений / И. Путырский, В. Прохоров. – Мн. : Книжный дом; М. : Махаон, 2000. – С. 240-241.

## RESEARCHING OF THE PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF THE DRY EXTRACT FROM THE APRICOT USUAL LEAVES

Ó. A. L. Shtroblya<sup>1</sup>, L. S. Fira<sup>2</sup>, V. S. Kyslychenko<sup>3</sup>, O. A. Puzak<sup>3</sup>, L. V. Upyr<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Uzhhorod National University

<sup>2</sup>Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

<sup>3</sup>National Pharmaceutical University

SUMMARY. The results of pharmacological studies of dry extract from the leaves of apricot usual are presented in the article, which include study of the safety and hazard of this dosage form. It was found out that the single intragastric administration of the extract does not cause death of animals and is not accompanied by changes in the internal organs, indicating intoxicity of this product. It was proved that the investigated extract refers to the V class of toxicity – practically harmless substances.

KEY WORDS: dry extract of the apricot leaves, acute toxicity, white rats, the mass ratios of internal organs.

УДК 616.14:615.276: 615.322

## ПРОТИЗАПАЛЬНА АКТИВНІСТЬ КАПСУЛ “ФІТОВЕНОЛ” НА МОДЕЛЯХ ЗАПАЛЕННЯ, ВИКЛИКАНОГО РІЗНИМИ ФЛОГОТРОПНИМИ АГЕНТАМИ

Ó. Л. В. Яковлева, Ю. О. Томашевська, Л. В. Гладкова

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

РЕЗЮМЕ. З метою оптимізації лікування захворювань вен вченими НФаУ та ТОВ “Лабораторії “Ірис” розроблено комплексний фітопрепарат капсули – “Фітовенол”. Задачею даної роботи стало дослідження можливих механізмів протизапальної дії капсул “Фітовенол” на декількох моделях запалення з уже відомими механізмами розвитку. Проведені дослідження з вивчення виразності та можливого механізму протизапальної дії капсул “Фітовенол” на моделях запалення, викликаного різними флоготропними агентами, показали, що препарат виявляє виражену фармакологічну активність. Механізм дії фітокомпозиції капсул “Фітовенол” цілком вірогідно пов’язаний з пригніченням медіаторів гострої фази запалення біогенних амінів, продуктів метаболізму арахідонової кислоти – лейкотрієнів, простагландинів та кінінів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: фітопрепарат, протизапальна активність, флоготропні агенти.

**Вступ.** Висока частота виникнення венозних захворювань, тяжкий хронічний перебіг, розвиток небезпечних ускладнень свідчать про актуальність та високу соціальну значущість фармакотерапії захворювань вен нижніх кінцівок, у тому числі тромбофлебітів [11, 15, 16]. Беручи до уваги багатовіковий досвід широкого застосування лікарських рослин при ураженнях вен, доцільна розробка нових комплексних фітозасобів для лікування

даної патології. З успіхом вже протягом півтора десятиріч для лікування локальних порушень венозного кровотоку та мікроциркуляції при варикозному розширенні вен застосовуються препарати на основі гіркокаштана звичайного [1, 3, 11, 12].

З метою оптимізації лікування захворювань вен вченими НФаУ та ТОВ “Лабораторії “Ірис” розроблено комплексний фітопрепарат – капсули “Фітовенол”. Оригінальність підходу полягає у ви-

користанні при виготовленні гранул нативного порошку плодів гіркокаштана звичайного та порошку лікарських рослин, які підсилюють його дію [1, 12].

У патогенезі венозних патологій запалення відіграє важливу роль. Зменшення венозного відтоку стає причиною порушень мікроциркуляції. Поряд зі змінами діаметра судин та перфузії їх кров'ю і лімфою відбувається значне підвищення проникності судинних стінок. Це стає важливим фактором розвитку нових проявів запалення (посилення ексудації рідкої частини крові в лімфу, міграція лейкоцитів, діapedез еритроцитів). Підсилена ексудація викликає зміни реологічних властивостей крові і мікроперфузії внаслідок згущення крові, зміни складу плазми, здавлення мікросудин набряковою рідиною, порушення ламінарності течії крові [9].

У зв'язку з таким винятковим значенням запального процесу у патогенезі та симптоматиці венозних захворювань, метою даної роботи стало дослідження можливих механізмів протизапальної дії капсул "Фітовенол" на декількох моделях запалення з уже відомими механізмами розвитку. Капсули "Фітовенол" містять подрібнену суміш лікарських рослин такого складу: плоди каштана

звичайного; листя гамамелісу віргінського; плоди вівса посівного; плоди софори японської, трава золотушнику звичайного; трава гадючника в'язолистого; трава буркуну лікарського. Фітокомпозиція капсул "Фітовенол" вміщує комплекс рослинних сполук: есцин, кумарини, флавоноїди з Р-вітамінною активністю, дубильні речовини, ефірні олії, вітаміни, органічні кислоти, мікро- та макроелементи, жирні олії, що дозволяє прогнозувати наявність у препараті достатньо виражених протизапальних властивостей [2, 5].

Дослідження проводили у порівнянні з таблетками "Ескувіт" виробництва "Київмедпрепарат", Україна, до складу яких входить екстракт сухий плодів каштана кінського 0,04 г (в перерахунку на вміст есцину 50 %). Екстракт плодів каштана покращує мікроциркуляцію; проявляє антитромботичну, протизапальну і антиексудативну дію та сприяє активації окиснювально-відновних процесів у тканинах [12].

**Матеріал і методи дослідження.** Гостре ексудативне запалення стопи викликали у щурів масою 180-200 г згідно з методичними рекомендаціями [2]. Схема експерименту представлена в таблиці 1.

Таблиця 1. Схема експерименту

Флогогенний агент	Концентрація водних розчинів, %	Кількість розчину, мл	Шлях введення	Час спостереження, години
Карагенін	1	0,1	Субплантарне введення у задню лапу	6
Гістамін	2			3
Зимозан	0,1			3

Капсули "Фітовенол" вводили в умовно-терапевтичній дозі 150 мг/кг (отриманій в попередніх дослідженнях за мембраностабілізуючою дією) [14] та препарат порівняння "Ескувіт" у 50 мг/кг за таблетковою масою (в перерахунку з добової дози, рекомендованої для людини, за Ю. Н. Риболовлевим [8]) вводили щурам профілактично протягом 30 днів до експерименту та за 1 годину до ін'єкції флоготропного агента. Тварини групи контрольної патології протягом 30 днів отримували еквівалентну кількість питної води. За розвитком набряку спостерігали в динаміці, для чого вимірювали об'єм лап за допомогою механічного онкометра за А. С. Захаревським. Протизапальну активність (ПА) визначали за ступенем зменшення набряку у тварин дослідних груп, у порівнянні з тваринами групи контрольної патології, і виражали в %. Результати розраховували за формулою:



де ПА – протизапальна активність зразка (показник пригнічення розвитку запального

набряку стопи у тварин, які отримували лікування, у порівнянні з тваринами групи позитивного контролю), %;

$\Delta V_k$  – середньогрупове значення різниці між об'ємом запаленої та інтактної стоп тварин групи позитивного контролю, у.о.;

$\Delta V_d$  – середньогрупове значення різниці між об'ємом запаленої та інтактної стоп тварин, які отримували лікування, у.о.

Для отримання статистичних висновків при порівнянні статистичних виборок відносних перемінних, після того, як однофакторний дисперсійний аналіз (або критерій Крускала-Уоліса для даних, які не підлягають нормальному закону розподілу) виявив відмінності між експериментальними групами, використовували критерії Ньюмана-Кейлса, критерій Стюдента з поправкою Бонфероні для множинних порівнянь або критерій Мана-Уїтні, для номінальних даних – точний критерій Фішера. При застосуванні методів математичної статистики був прийнятий рівень значущості  $p < 0,05$ . Для проведення математичних розрахунків застосовували стандартний пакет статистичних програм Statistica 6.

**Результати й обговорення.** Карагеніновий набряк дозволяє припустити механізм протизапальної дії лікарського засобу, оскільки в його розвитку беруть участь різні флоготропні агенти: біогенні аміни, кінінова система та простагландини.

Динаміка розвитку набряку на моделі карагенінового запалення наведена в таблиці 2. Фітовенол та ескувіт виявили протизапальну активність протягом всього терміну дослідження (рис. 1). Середня активність капсул "Фітовенол" протягом всього періоду дослідження склала 43,4 % та вірогідно перевершила активність препарату порівняння, середня протизапальна активність якого за 6 годин склала лише 31,9 % (рис. 4).

Отримані результати дозволяють припустити, що діючі речовини нового препарату інгібують активність гістаміну, серотоніну, кінінів та простагландинів [2].

Протизапальну активність капсул "Фітовенол" на моделі гістамінового набряку спостерігали вже через 0,5 години і до 3-ї години експерименту (табл. 2 та рис. 2). Таблетки "Ескувіт" також протягом всього дослідження вірогідно зменшували ступінь набряку, порівняно з групою контрольної патології, проте за активністю дещо поступалися капсулам "Фітовенол". Середня протизапальна активність капсул "Фітовенол" за 3 години спостереження склала 64,0 % та віро-

гідно перевершила активність таблеток "Ескувіт" – 42,3 % (рис. 4). У результаті проведеного дослідження встановлені виражені протизапальні властивості капсул Фітовенол на моделі гістамінового набряку лапи у щурів.

Провідна роль на початковій стадії розвитку зимозанового набряку належить лейкотрієнам. Одержані на моделі зимозанового набряку результати показали (табл. 2), що протягом всього дослідження дія капсул "Фітовенол" вірогідно перевершувала дію таблеток "Ескувіт" за протизапальною активністю (рис. 3). Максимум протизапальної активності реєстрували як для фітовенолу, так і для ескувіту на 1-й годині дослідження. Середня протизапальна активність капсул "Фітовенол" протягом експерименту становила 44,5 % та вірогідно перевищувала середню активність таблеток "Ескувіт" – 32,2 % (рис. 4). Одержані на моделі зимозанового набряку результати дозволяють зробити висновок про те, що у механізмі протизапальної дії капсул "Фітовенол" присутній пригнічуючий вплив на синтез та вивільнення лейкотрієнів – медіаторів запалення, утворених у результаті ліпооксигеназного шляху окиснення арахідонової кислоти [2].

Одержані результати дозволяють припустити, що капсули "Фітовенол" впливають на різні механізми розвитку запального процесу. Біоло-

Таблиця 2. Вплив капсул "Фітовенол" на динаміку розвитку запалення у порівнянні з аналогічною дією таблеток "Ескувіт"  $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$  (n=6)

Умови досліджу	Показник, ум. од.	Динаміка розвитку запалення, години					
		карагенін					
		1	2	3	4	5	6
Контроль	ΔV, ум. од.	17,67±0,56	20,00±1,24	26,67±1,43	28,16±1,43	26,00±0,45	24,16±0,40
Капсули "Фітовенол"		13,50±0,34*/**	14,33±0,56*/**	13,66±0,33*/**	14,83±0,47*/**	11,33±0,56*/**	9,83±0,60*/**
Таблетки "Ескувіт"		14,67±0,21	16,33±0,33	17,33±0,49	17,17±0,60	15,67±0,56	14,17±0,87
гістамін							
		0,5	1	1,5	2	3	
Контроль	ΔV, ум. од.	9,50±0,43	12,83±0,54	11,17±0,54	9,17±0,31	8,33±0,42	
Капсули "Фітовенол"		4,50±0,43*	6,00±0,57*	5,00±0,52*	4,00±0,37*	3,00±0,37*/**	
Таблетки "Ескувіт"		8,00±0,37*	6,67±0,33*	5,50±0,50*	5,16±0,65*	4,67±0,55*	
зимозан							
		0,5	1	2	3		
Контроль	ΔV, ум. од.	18,33±1,58	23,66±0,88	19,33±1,12	15,66±1,66		
Капсули "Фітовенол"		11,00±0,68*	10,5±0,43*/**	11,00±0,52*	9,50±0,23*/**		
Таблетки "Ескувіт"		13,17±0,31*/**	13,00±0,68*	13,17±0,70*	12,17±0,79*		

Примітки: 1 \* – відхилення показника достовірне щодо контрольної патології, p<0,001;

2. \*\* – відхилення показника достовірне щодо таблеток "Ескувіт", p<0,005;

3. ΔV – величина набряку.

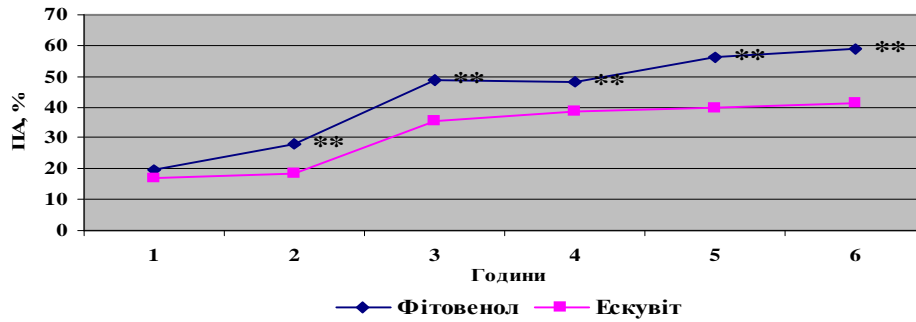


Рис. 1. Протизапальна активність капсул "Фітовенол" та таблеток "Ескувіт" на моделі запалення стопи у щурів, викликаного карагеніном  $\bar{X}$  ( $X_{min} \div X_{max}$ ).

\*\* – відхилення показника достовірне щодо таблеток "Ескувіт",  $p < 0,005$ .

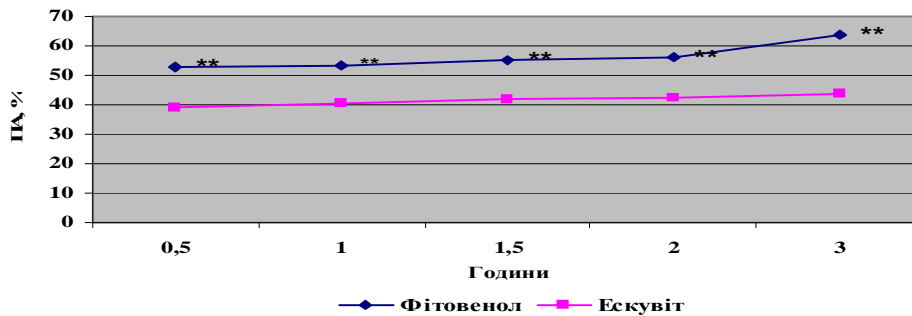


Рис. 2. Протизапальна активність капсул "Фітовенол" та таблеток "Ескувіт" на моделі запалення стопи у щурів, викликаного гістаміном  $\bar{X}$  ( $X_{min} \div X_{max}$ ).

\*\* – відхилення показника достовірне щодо таблеток "Ескувіт",  $p < 0,005$ .

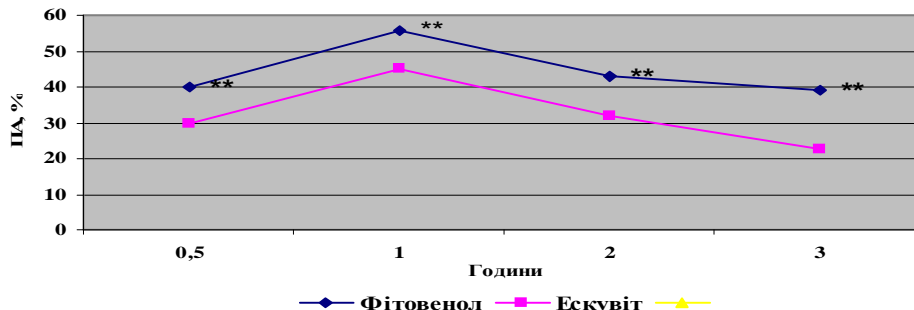


Рис. 3. Протизапальна активність капсул "Фітовенол" та таблеток "Ескувіт" на моделі запалення стопи у щурів, викликаного зимозаном  $\bar{X}$  ( $X_{min} \div X_{max}$ ).

\*\* – відхилення показника достовірне щодо таблеток "Ескувіт",  $p < 0,005$ .

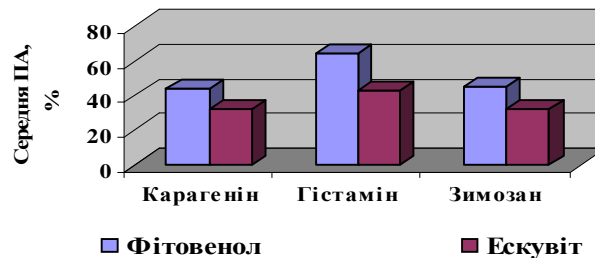


Рис. 4. Середня протизапальна активність капсул "Фітовенол" та таблеток "Ескувіт"  $\bar{X}$  ( $X_{min} \div X_{max}$ ).

гічно активні речовини препарату пригнічують одночасно медіатори гострої фази запалення: біогенні аміни, продукти метаболізму арахідонової

кислоти – лейкотрієни, простагландини, кініни. Активність препарату пояснюється властивостями есцину. Протизапальні властивості есцину і його

похідних підтверджені в численних експериментах на різних моделях запалення. Існує припущення, що протизапальна дія есцину пов'язана з його впливом на кору надниркових залоз і здатністю стимулювати секрецію глюкокортикоїдів [3, 4, 6]. Значна перевага у протизапальній активності капсул "Фітовенол" над таблетками "Ескувіт", цілком вірогідно, пов'язана з сумарною дією БАР лікарських рослин, що підсилюють протизапальну активність есцину. Есцин як монокомпонент у складі екстракту гіркокаштана звичайного, що входить до таблеток "Ескувіт", не забезпечує такої виразної дії.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Вивчення капіляротекторної дії венотонічного рослинного засобу / Л. В. Гладкова, І. В. Трутаєв, А. О. Сілаєв, Ю. О. Томашевська // Матеріали VIII Всеукраїнської науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів "Клінічна фармація в Україні", 2008. – С. 102.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів (Методичні рекомендації) / за ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001.
3. Ковальов В. М. Фармакогнозія з основами біохімії рослин / В. М. Ковальов, О. І. Павлій, Т. І. Ісакова; за ред. проф. В. М. Ковальова. – Х.: Прапор, 2000. – 704 с.
4. Куцик Р. В. Каштан конский / Р. В. Куцик, Б. М. Зузук, В. В. Дьячок // Провизор. – 2002. – № 4. – С. 28-33.
5. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – 2001. – 320 с.
6. Лікарські рослини: енциклопедичний довідник / відп. ред. А. М. Гродзінський. – К., 1991. – 543 с.
7. Основные методы статистической обработки результатов фармакологических экспериментов / В кн.: Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М.: Ремедиум, 2000. – С. 349-354.
8. Рыболовлев Ю. Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности / Ю. Р. Рыболовлев, Р. С. Рыболовлев // Доклады АН СССР. – 1979. – Т. 247, № 6. – С. 1513-1516.

**Висновки.** 1. Проведені дослідження з вивчення виразності та можливого механізму протизапальної дії капсул "Фітовенол" на моделях запалення, викликаного різними флоготропними агентами, показали, що препарат має виражену фармакологічну активність.

2. Механізм дії фітокомпозиції капсул "Фітовенол", цілком вірогідно пов'язаний з пригніченням медіаторів гострої фази запалення біогенних амінів, продуктів метаболізму арахідонової кислоти - лейкотрієнів, простагландинів та кінінів

9. Савельев В. С. Флебология / В. С. Савельев. – М.: Медицина, 2001. – 662 с.
10. Тихонов А. И. Каштан конский и его применение в медицине / А. И. Тихонов, В. А. Соболева, Н. В. Пухир // Провизор. – 1999. – № 22. – С. 37-38.
11. Харкевич Д. А. Венотропные (флеботропные) средства / Д. А. Харкевич // Эксп. и клин. фармакология. – 2004. – Т. 67, № 1. – С. 69-77.
12. Чайка Л. О. Дослідження антиексудативної дії Ескувіту – препарату на основі екстракту плодів гіркокаштана звичайного / Л. О. Чайка, С. В. Лукашов, С. М. Комісаренко // Фармаком. – 2001. – № 2. – С. 74-77.
13. Дослідження ангиопротекторної дії венотонічного рослинного засобу в умовах патології на експериментальній моделі гіпервітамінозу Д / Л. В. Яковлева, Ю. Б. Лар'яновська, Л. В. Гладкова [та ін.] // Всеукраїнський конгрес "Сьогодення та майбутнє фармації": тези доповідей, 16-19 квітня 2008 р., м. Харків. – С. 44.
14. Яковлева Л. В. Дослідження мембраностабілізуювальної дії капсул "Фітовенол" на моделі спонтанного гемолізу еритроцитів / Л. В. Яковлева, Л. В. Гладкова // 4-й Національний конгрес "Людина та ліки України": тези доповідей, 23-25 березня 2011, м. Київ. – С. 134-135.
15. Anderson F.A., Spencer F.A. Risk factors for venous thromboembolism // Circulation. – 2003. – № 107. – P. 19-116.
16. Blann A.D., Gregory Y.-H. Lip. Venous thromboembolism // BMJ. – 2006. – № 332. – P. 215-219.

## ANTIINFLAMMATORY ACTIVITY OF "PHYTOVENOL" CAPSULES ON MODELS OF INFLAMMATION CAUSED BY DIFFERENT PHLOGOTROPIC AGENTS

О. L. V. Yakovlieva, Yu. O. Tomashevskaya, L. V. Hladkova

National University of Pharmacy, Kharkiv

Vinnitsya National Medical University by M. I. Pyrohov

**SUMMARY.** In order to optimize treatment of vein diseases scientists of National University of Pharmacy and IRIS Laboratory Ltd. developed complex phytodrug "Fhytovenol" capsules. The purpose of this work was to study possible mechanisms of antiinflammatory action of "Fhytovenol" capsules on the several models with already known development mechanisms. The studies conducted to investigate the intensity and possible mechanism of antiinflammatory action of "Fhytovenol" capsules on the models of inflammation caused by phlogotropic agents showed that the drug shows marked pharmacological activity. Mechanism of action of "Fhytovenol" capsules phytocomposition can be probably connected with suppression of mediators of acute phase of inflammation of biogenic amines, metabolic products of arachidonic acid – leukotrienes, prostaglandins and canins.

**KEY WORDS:** phytodrug, antiinflammatory action, phlogotropic agents.

## Короткі повідомлення

УДК 616.853-08:615.213:616-092.9

### ДОСЛІДЖЕННЯ РОЛІ СЕРЕДИННИХ ЯДЕР ТАЛАМУСА В МЕХАНІЗМАХ РОЗВИТКУ СПОНТАННИХ СУДОМ

Р. С. Вастьянов, Н. В. Копйова

Одеський державний медичний університет

**РЕЗЮМЕ.** Показано різний характер та особливості розвитку пілокарпін (ПЛ)-спричинених спонтанних судом (СС) за умов локальної деструкції та електричної стимуляції серединних ядер таламуса (СЯТ). При їх активації характер ПЛ-спричинених СС не відрізнявся від такого без модуляції активності таламічних ядер. При деструкції СЯТ розвиток СС не був відзначений. Робиться висновок про патогенетичну роль СЯТ у механізмах формування ПЛ-індукованих СС.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** спонтанні судоми, серединні ядра таламуса, префронтальна кора, патофізіологічні механізми.

**Вступ.** Розвиток спонтанних судом (СС) є однією з найважливіших особливостей судомного синдрому, через що його експериментальне відтворення повинно забезпечити фундаментальне вивчення та всебічне дослідження патофізіологічних механізмів розвитку хронічної судомної активності та відстрочених СС [2, 3]. Зрозуміло, що поглиблене дослідження патогенетичних механізмів СС, окрім встановлення механізмів їх розвитку та сталості, повинно надати експериментальне обґрунтування методів їх фармакологічного лікування [3, 7].

**Мета дослідження.** Відомо, що СС відтворюються внаслідок введення пілокарпіну (ПЛ), конвульсивний механізм якого пов'язаний із активацією холінергічних М-рецепторів [8]. Серединні ядерні утворення таламуса відомі як релейні перемикачі на шляху розповсюдження надмірного збудження та його охоплення корою головного мозку, переважно префронтальною корою. Таким є механізм підтримання судомної активності у людей при скроневій епілепсії [4]. Рекрутуючі таламо-кортикальні впливи відомі як такі, що також модулюють фокальні та генералізовані судомні реакції [6]. Проте дотепер невідомими є механізми опосередкування судом таламічними ядрами за умов хронічної епілепсії. Мета роботи – дослідження ролі серединних ядер таламуса (СЯТ) у механізмах пілокарпін-спричинених спонтанних судом. Для цього відтворювали стани “вимкнення” (руйнування) та “ввімкнення” (активації) СЯТ (n.n. mediodorsal et reuniens) за умов вказаної вище моделі хронічної судомної активності.

**Матеріал і методи дослідження.** Досліди були проведені за умов хронічного експерименту на 160 щурах-самцях лінії Вістар масою від 170 до 220 г. Щурів містили у стандартних умовах з природною 12-год зміною світла та темряви, вологістю 60 % і температурою 22±1 °С. З експеримен-

тальними тваринами працювали, дотримуючись загальноприйнятих вимог щодо проведення лабораторних та інших дослідів з участю тварин.

Під кетаміновою анестезією за координатами стереотаксичного атласу у щурів спричиняли локальну деструкцію (мікроін'єкцією іботенової кислоти) та активацію [електричною стимуляцією (ЕС) – 60 Гц, 0,1 мс, 400-450 μА, тривалість – 1 с] СЯТ (n.n. mediodorsal et reuniens).

Пілокарпін готували у розчині NaCl (pH=7,4) безпосередньо перед початком дослідів і вводили в/очер. дозою 380 мг/кг. За 30 хв до цього для запобігання розвитку периферичних холіноміметичних ефектів вводили М-скополамін (1,0 мг/кг; п/шк.). За поведінкою та судомною активністю тварин спостерігали візуально впродовж 42 дїб з моменту після введення ПЛ. Для зниження летальності через 45 хв з моменту розвитку ЕС щурам вводили діазепам (10 мг/кг, в/очер.). Розвиток СС в щурів, яким вводили ПЛ, вважали за такий при наявності принаймні 1 епізоду СС упродовж всього терміну спостереження. Виділяли такі групи спостережень: 1 та 2 групи – щури із зруйнованими n.n. mediodorsal et reuniens, яким вводили ПЛ, 3 та 4 групи – щури, яким ПЛ вводили після ЕС СЯТ. Щурам 5 групи вводили ПЛ без аніякого впливу на СЯТ. В усіх групах було по 20 щурів. Контролем до кожної групи були щури, яким за відповідних умов замість ПЛ вводили NaCl (n=10). Отримані дані обчислювали статистично. P<0,05 обирали критерієм вірогідності.

**Результати й обговорення.** Упродовж перших 2-5 хв після введення ПЛ у більшості щурів усіх груп переважали вегетативні порушення, які проявлялися гіперсаливацією, підвищеним занепокоєнням, підсиленням грумінгу, обнюхуванням, зростанням показників рухової активності, почастішанням дихання, підсиленням дефекації.

У всіх щурів в середньому через 12-25 хв після введення ПЛ розвивалися поведінкові судоми, які спочатку мали характер міоклонічних здригань та тремору м'язів морди, голови і передніх кінцівок. Впродовж подальших 7-15 хв ці судоми трансформувалися у клонічні скорочення м'язів тулуба, передніх і задніх кінцівок, після чого у всіх тварин розвинулись генералізовані клоніко-тонічні приступи. Найбільша тривалість гострої стадії ПЛ-спричиненого епілептичного статусу (ЕпСт) реєструвалася у щурів 2 та 4 групи –  $62,9 \pm 6,3$  хв та  $69,1 \pm 6,9$  хв, відповідно, а також в щурів, яким ПЛ вводили без модуляції активності СЯТ (табл. 1). У щурів із деструкцією СЯТ тривалість гострої стадії ПЛ-спричиненого ЕпСт була значно меншою порівняно з відповідними

значеннями у щурів тих груп, в яких спричиняли ЕС таламічних ядер ( $P < 0,05$ ).

У 12 щурів із 18 (група 5), які вижили після гострої стадії ЕпСт, упродовж подальших 20-25 діб виникли спонтанні судомні реакції, які мали вигляд незначних за вираженістю дрібноамплітудних міоклонічних скорочень м'язів передніх кінцівок. Розвиток СС був відзначений також у щурів 2-ї (у 10 із 17) та 4-ї (у 9 із 16) груп. В жодного щура із груп з деструкцією СЯТ не було зареєстровано епізодів виникнення СС протягом 35 доби спостереження (табл. 1). СС у щурів 2-ї, 4-ї та 5-ї груп характеризувалися в середньому 6-8 епізодами в кожного щура, тривалість яких становила в середньому 35-60 с.

Таблиця 1. Вираженість та характеристика ПЛ-спричинених спонтанних судом за умов локальної деструкції та активації серединних ядер таламуса

Умови досліджу, n=20	Тривалість гострої стадії ПЛ-спричиненого епілептичного статусу, $M \pm m$ , хв	Число щурів зі спонтанними судомами, абс. величини	Число епізодів спонтанних судом, серединні величини
1. Деструкція MD + ПЛ	$18,1 \pm 3,2^*$	0#	–
2. Активация MD + ПЛ	$62,9 \pm 6,3$	10	8
3. Деструкція RE + ПЛ	$11,4 \pm 2,6^*$	0#	–
4. Активация RE + ПЛ	$69,1 \pm 6,9$	9	6
5. Введення ПЛ	$73,4 \pm 6,8$	12	8

Примітка. \* –  $P < 0,05$  – вірогідні розбіжності досліджуваних величин порівняно з аналогічними даними у групах № 2, 4 та 5 (статистичний критерій ANOVA з пост-хок тестом Newman-Keuls).

# –  $P < 0,001$  – вірогідні розбіжності досліджуваних величин порівняно з аналогічними даними у групах № 2, 4 та 5 (статистичний критерій Krsucall-Wallis).

**Висновки.** Таким чином, отримані дані підтверджують ті, що були отримані раніше [1], та свідчать про те, що у щурів за умов введення ПЛ розвиваються відстрочені СС. Показано, що термін їх формування становить в середньому 20-25 діб, а також пряму залежність їх розвитку від тривалості гострої стадії ПЛ-індукованого ЕпСт, що відповідає результатам досліджень [8].

Важливим результатом роботи вважаємо той, що свідчить про залучення СЯТ у механізми генерації СС за умов ПЛ-спричиненої моделі хронічної епілептичної активності. Наші результати свідчать про те, що СС не розвивалися в щурів при локальній деструкції серединних таламічних утворень. І, навпаки, за умов їх ЕС характер СС не відрізнявся від тих, що були зареєстровані в щурів без модуляції даних ядерних утворень таламуса. Зважаючи на ці дані, нагадаємо, що СЯТ посилають моносинаптичні проєкції до I, III та VI шарів префронтальної кори, причому термінальні проєкційні ділянки кожного з цих ядер перекриваються в корі, формуючи дифузну та взаємо-

зв'язану нейрональну мережу [5]. Відомо, що з II та V шарів префронтальної кори реципрокні проєкції повертаються до таламуса, формуючи нейрональний механізм таламічних рекрутуючих ритмів, які, окрім всього, модулюють функціональний стан кори головного мозку в цілому [9].

На підставі отриманих даних стосовно поведінки та судомної активності щурів за умов ПЛ-спричинених СС припускаємо, що до механізмів розповсюдження надмірного судомного збудження до кори мозку залучені СЯТ, прямі проєкції яких до префронтальної кори, ймовірно, є нейрофізіологічним базисом формування поведінкових, емоційних, когнітивних та ін. розладань в осіб при скроневій епілепсії.

#### **Перспективи подальших досліджень.**

Виконана робота з вивчення серединних ядер таламуса у формуванні спонтанних судом є ланкою у подальшому дослідженні регуляторних центрів нервової системи та їх ролі в нервово-соматичних розладах.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вастьянов Р. С. Особливості емоційної поведінки шурів в динаміці розвитку пілокарпін-спричинених спонтанних судом / Р. С. Вастьянов, Н. В. Копьева // Укр. мед. альманах. – 2009. – Т. 12, № 1. – С. 28-33.
2. Зенков Л. Р. Клиническая эпилептология (с элементами нейрофизиологии) / Л. Р. Зенков. – М.: ООО Медицинское информационное агентство, 2002. – 415 с.
3. Шандра О. А. Моделі й основні патофізіологічні механізми хронічної епілепсії / О. А. Шандра, О. А. Кащенко // Досягнення біології та медицини. – 2003. – № 1. – С. 80-88.
4. Engel J.Jr. Introduction to temporal lobe epilepsy / J. Jr. Engel // Epilepsy Res. – 1996. – Vol. 26. – P. 141-150.
5. Negyessy L. Morphometric characterization of synapses in the primate prefrontal cortex formed by afferents from the mediodorsal thalamic nucleus / L. Negyessy, P.S. Goldman-Rakie // Exp. Brain Res. – 2005. – Vol. 164. – P. 148-154.
6. Sloan D.M. Changes in midline thalamic recruiting responses in the prefrontal cortex of the rat during the development of chronic limbic seizures / D. M. Sloan, E. D. III Bertram // Epilepsia. – 2009. – Vol. 50, N 3. – P. 556-565.
7. Status epilepticus – новые механизмы и пути торможения (литий-пилокарпиновая модель) / С. А. Чепурнов, Н. Е. Чепурнова, О. М. Редкозубова, С. А. Саакян // Успехи физиол. наук. – 2005. – Т. 36, № 1. – С. 68-84.
8. Turski L. Cholinergic mechanisms and epileptogenesis. The seizures induced by pilocarpine: a novel experimental model of intractable epilepsy / L. Turski, C. Ikonomidou, W.A. Turski [et al.] // Synapse. – 1989. – N 3. – P. 154-171.
9. Vertes R.P. Diferential projections of the intralimbic and prelimbic cortex in the rat / R.P. Vertes // Synapse. – 2004. – Vol. 51. – P. 52-58.

## THALAMIC MIDLINE NUCLEI ROLE INVESTIGATION IN THE SPONTANEOUS CONVULSIONS DEVELOPMENT

Ó. R. S. Vastyanov, N. V. Kopyova

*Odessa State Medical University*

**SUMMARY.** Pilocarpine (PL)-induced spontaneous seizures (SS) different character and peculiarities of development were shown in conditions of thalamic midline nuclei (TMN) local destruction and electrical stimulation. PL-induced SS were the same in the group with and without TMN activation. They were absent in case of nuclei destruction. The conclusion was made about the TMN pathogenetical role in mechanisms of PL-induced SS.

**KEY WORDS:** spontaneous convulsions, thalamic midline nuclei, prefrontal cortex, pathophysiological mechanisms.

УДК 616.024-009.27.612.37

## ВПЛИВ ЛАЗЕРНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ НИЗЬКОЇ ІНТЕНСИВНОСТІ НА ПЕРЕБІГ КАЇНАТ-ІНДУКОВАНОЇ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОЇ СУДОМНОЇ АКТИВНОСТІ

Ó. Н. В. Нескоромна

*Одеський державний медичний університет*

**РЕЗЮМЕ.** На моделі гострої генералізованої епілептичної активності (ЕпА), індукованої внутрішньогіпокампульним введенням каїнової кислоти (КК), встановлено особливості її перебігу внаслідок дії лазерного опромінення низької інтенсивності інфрачервоного діапазону (ЛОНІІД). Показано протиепілептичну ефективність ЛОНІІД за умов відтворення епілептогенезу шляхом зростання активності збуджуючої нейротрансмісії. Це свідчить про універсальний характер протиепілептичних ефектів ЛОНІІД, який виявляється за умов моделювання ЕпА шляхом порушення функції ГАМК-ергічної системи мозку та за умов стимуляції рецепторів збудливих амінокислот введенням КК.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** лазерне опромінення низької інтенсивності інфрачервоного діапазону, епілептична активність, каїнова кислота.

**Вступ.** Відомо, що преформовані фізичні фактори здатні суттєво змінювати функції організму; окрім цього, вони спричиняють нейротропну дію [1, 2]. Одним із різновидів преформованих фізичних факторів, які вдало застосовуються за клінічних умов, є лазерне випромінювання низької інтенсивності інфрачервоного діапазону (ЛОНІІД). Слід відзначити його можливість гли-

бокого проникнення до тканини мозку, внаслідок чого відбуваються істотні зміни нейромедіаторної та метаболічної активності нейронів [7, 8]. Все зазначене вище є переліком патогенетичних механізмів розвитку епілептичного синдрому та епілептичної активності (ЕпА) [6].

**Мета дослідження.** Беручи до уваги позитивні ефекти ЛОНІІД за умов пеніцилін-індуко-



ваної осередкової [4] та гострої генералізованої судомної активності [3], доцільним є намагання перевірити його вплив на вираженість генералізованого судомного синдрому, індукованого конвульсантом з іншим механізмом дії. Мета роботи – дослідження впливу ЛОНІД на гострі генералізовані судоми, індуковані каїновою кислотою (КК), яка спричиняє конвульсивну дію через стимуляцію рецепторів збудливих амінокислот.

**Матеріал і методи дослідження.** Дослідження проводились в умовах гострого експерименту на щурах лінії Вістар масою від 180 до 320 г, які знаходилися в стандартних умовах існування і годування. Дослідження проведені відповідно до вимог комісії з біоетики Одеського державного медичного університету (протокол № 12 від 08.12.2006 р.). Тваринам відповідно до координат стереотаксичного атласу під гексеналовим наркозом (100,0 мг/кг, в/очер.) імплантували ніхромові реєструючі електроди у дорзальні і вентральні відділи гіпокампа. Щурів використовували для дослідження через 7-14 днів після операції.

Генералізовані судоми відтворювали КК, використовуючи розчин 1 мг/мл. КК розчиняли в 0,9 % фізіологічному розчині NaCl і вводили внутрішньогіпокампально об'ємом 10 мкл упродовж 10-15 с мікроін'єктором "Hamilton" ("SGE", Австралія). Розчини готувалися безпосередньо перед введенням. Ефекти конвульсанту реєструвалися протягом 30 хв після ін'єкції.

Реєстрацію ЕЕГ проводили монополярно. Використовувалася частота опитування каналів 256 за 1 с за допомогою комп'ютерної системи "DX- 4000" (Україна). Для оцінки ЕЕГ використовувався комп'ютерний аналіз. Дані візуалізували на екрані і записували на жорсткий диск для подальшої off-line обробки. Частотний діапазон сигналів склав 0,5- 40 Hz.

Для дії ЛОНІД використовували апарат типу "Лазурь" (0,89 мкм, потужність – до 5 мВт). У роботі застосовували безперервне ЛОНІД головного мозку через кварцові світловоди типу КІВЛ-01 (ОС-2), які з'єднали за допомогою юстировочного вузла [5].

**Результати й обговорення.** Введення КК (1,0 мкг) у вентральний гіпокамп супроводжувалося розвитком перших спайкових потенціалів через 1,5-4,0 хв з моменту ін'єкції. Протягом 1,5-3,5 хв розряди досягали величини 1,2-2,3 мВ і частоти генерації від 18 до 35 за 1 хв (рис. 1, А, I). Протягом подальших 12-25 хв відбувалося зростання частоти генерації спайкових потенціалів до 1 в с і подібна стійка за амплітудою і частотою розрядів активність реєструвалася впро-

довж подальших 7,0-15,0 хв (рис. 1, А, II). В наступні 10,0-15,0 хв з'являлися низькоамплітудні (0,3-0,5 мВ) і високочастотні (15-22 мВ) за 1 с розряди, які охоплювали ділянку дорзального гіпокампа, що не підлягала дії КК (рис. 1, А, III). На початку формування подібної активності реєструвалося зниження частоти генерації спайкових потенціалів, яка впродовж 5,0-10,0 хв відновлювалася до 40-50 за 1 хв (рис. 1 А, IV). Протягом подальших 12,0-30,0 хв у ділянці застосування КК реєструвалася поява частих (до 3 за 1 с) гострих хвиль і спайко-хвильових комплексів, що мали амплітуду від 1,2 мВ до 1,7 мВ (рис. 1, А, V, 1). В ділянках дорзального гіпокампа реєструвалися нерегулярні спайкові та повільнохвильові потенціали величиною до 0,5 мВ (рис. 1, А, V, 2). Подібна активність реєструвалася протягом 20-60 хв, після чого окремі спайкові потенціали реєструвалися протягом до 2 г.

Аналогічне введення КК на тлі попереднього 10-хв опромінювання головного мозку ЛОНІД супроводжувалося появою перших спайкових потенціалів через 1,5-5,5 хв з моменту мікроін'єкції епілептогену. Впродовж 2,0-4,0 хв спайкові потенціали сягали амплітуди 2,0-2,5 мВ і частоти генерації від 15 до 25 за 1 хв (рис. 1, Б, 1). Подібна стійка за частотою і амплітудою ЕпА реєструвалася впродовж 5,0-15,0 хв, після чого впродовж 5,0-10,0 хв реєструвалося зниження частоти розрядів до 10-20 за 1 хв амплітудою 1,8-2,3 мВ (рис. 1, Б, II). Впродовж подальших 17,0-35,0 хв поступово знижувалася частота генерації спайкових розрядів до 8-15 за 1 хв та їхня величина – до 1,2-1,9 мВ (рис. 1, Б, III). Протягом подальших 5,0-15,0 хв і 5,0-10,0 хв у 4 з 7 спостережень реєструвалося зниження амплітуди спайкових розрядів до 0,5-0,7 мВ при частоті генерації розрядів 5-10 за 1 хв (рис. 1, Б, IV, 1). Ще через 10,0-25,0 хв відбувалося повне пригнічення активності осередків, що не відновлювалася спонтанно при безперервному спостереженні протягом 60 хв (рис. 1, Б, V, 1). Еволюція ЕпА за умов дії ЛОНІД характеризувалася відсутністю залучення в епілептогенез структур мозку, які не піддавалися дії КК (рис. 1, Б, V, 2).

**Висновки.** Загальна тривалість реєстрації ЕпА за умов застосування ЛОНІД складала від 45,0 до 105,0 хв, що було вірогідно менше порівняно зі спостереженнями у щурів групи контролю ( $P < 0,05$ ).

Наведені дані свідчать про розвиток протиепілептичного ефекту ЛОНІД при експозиції опромінювання в 10,0 хв у тварин з внутрішньогіпокампальною мікроін'єкцією КК, що виражається пригніченням осередкової активності, індукованої в ділянці введення епілептогену, запобіган-

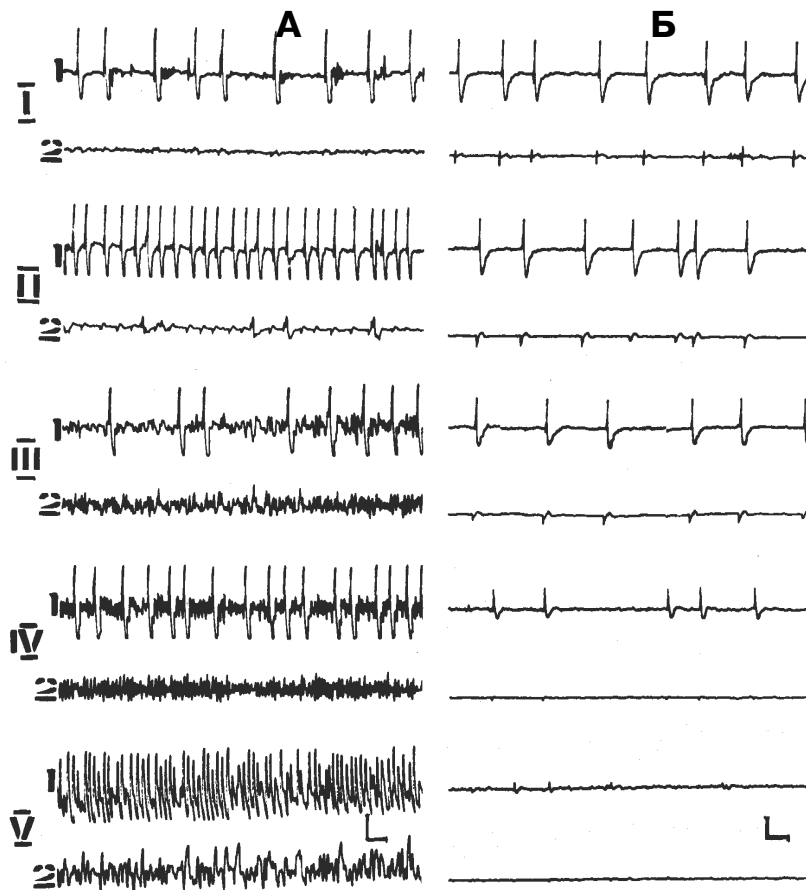


Рис. 1. Вплив ЛОНІІД експозицією в 10 хв на фокальну ЕпА, індуковану внутрішньогіпокампаьним застосуванням КК в інтактних щурів.

А – ефект внутрішньогіпокампаьного застосування КК (1,0 мкг), контроль і Б – ефект введення КК (1,0 мкг) на тлі експозиції ЛОНІІД (10,0 хв).

Позначення: I – через 5,0 хв з моменту мікроін'єкції епілептогену; II – 20 хв, III – 21,0 після II, IV – 28,5 і V – 45,0 хв після II.

Ділянки: вентральний (1) і дорзальний (2) гіпокамп лівої півкулі мозку.

Калібровка – 500 мкВ, відмітка часу – 1 с.

ням розповсюдженню ЕпА на інші структури мозку, а також скороченням терміну генерування ЕпА. У тварин за цих умов редукувалися поведінкові судомні реакції, які обмежувалися незначними клонічними скороченнями окремих груп м'язів.

#### Перспективи подальших досліджень.

Наведені результати показали універсальний характер протиепілептичних ефектів ЛОНІІД, який

виявляється при моделюванні ЕпА порушенням активності ГАМК-ергічної системи мозку та стимуляцією рецепторів збуджуючих амінокислот. В подальшому, зважаючи на показані протисудомні вплив ЛОНІІД за умов осередкових [4] та гострих генералізованих [3] форм ЕпА, ми плануємо дослідження його ефектів при кіндлінзі.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Влияние переменного магнитного поля крайне низкой частоты на метаболические процессы в печени животных с разными индивидуально-типологическими особенностями / [З. А. Овечкина, В. С. Мартынюк, С. Б. Мартышек, Н. Б. Кучина] // Биофизика. – 2001. – Т. 46, вып. 5. – С. 915-918.

2. Магнитное поле как мощный фактор внешнего воздействия на биологические объекты / Т. И. Воробьева, В. В. Солтанов, Н. Г. Чумак [и др.] // Вестн. новых мед. технологий. – 2000. – Т. 7, № 3-4. – С. 21-22.

3. Нескоромная Н. В. Влияние воздействия лазерного излучения инфракрасного диапазона низкой интенсивности на генерализованную пенициллин-вызванную эпилептическую активность / Н. В. Нескоромная // Интегративна антропология. – 2006. – № 2. – С. 49-52.

4. Нескоромна Н. В. Модуляція генералізованих пеницилін-індукованих епілептиформних проявів у щурів під впливом лазерного опромінення низької інтенсивності / Н. В. Нескоромна // Вісник Української медичної стоматологічної академії: Актуальні пробле-

ми сучасної медицини. – 2008. – Т. 8, вип. 4 (24), ч. 2. – С. 103-105.

5. Ступак В. В. Морфологическое обоснование использования низкоинтенсивного лазерного излучения у больных с очагами контузии спинного мозга / В. В. Ступак, А. М. Зайдман, Н. Н. Серпенинова // Вопросы нейрохирургии. – 1998. – № 4. – С. 23-27.

6. Шандра А.А. Киндлинг и эпилептическая активность / А. А. Шандра, Л. С. Годлевский, А. И. Брусенцов. – Одесса : Астропринт, 1999. – 272 с.

7. Effects of power densities, continuous and pulse frequencies, and number of sessions of low-level laser therapy on intact rat brain / S. Ilic, S. Leichter, J. Streeter [et al.] // Photomed. Laser Surgery. – 2006. – Vol. 24, N 4. – P. 458-466.

8. Lapchak P. A. Transcranial infrared laser therapy improves clinical rating scores after embolic strokes in rabbits / P. A. Lapchak, J. Wei, J. A. Zivin // Stroke. – 2004. – Vol. 35. – P. 1985-1993.

## THE INFRARED LOW INTENSITY LASER IRRADIATION INFLUENCE ON KAINIC ACID-INDUCED GENERALIZED SEIZURE ACTIVITY

Ó. N. V. Neskromna

*Odessa State Medical University*

SUMMARY. Intrahippocampal kainic acid-induced generalized epileptic activity (EpA) manifestation was investigated in conditions of infrared low intensity laser irradiation (ILOLI) action. ILOLI antiepileptic efficacy was shown on the model of excitatory neurotransmission provoked by epileptogenesis. These facts are in favour of ILOLI antiepileptic effects universal character that occurred in conditions of EpA induced by GABA activity failure and excitatory aminoacid receptors stimulation.

KEY WORDS: infrared low intensity laser irradiation, epileptic activity, kainic acid.

УДК 611.314 612.392.69

## ЗМІНИ ХІМІЧНОГО СКЛАДУ ЕМАЛІ НИЖНІХ РІЗЦІВ ЩУРІВ В УМОВАХ ВПЛИВУ МІКРОЕЛЕМЕНТОЗУ

Ó. А. М. Романюк, Є. В. Кузенко, Ю. В. Лахтін

*Сумський державний університет*

РЕЗЮМЕ. У статті наведені зміни хімічного складу емалі щурів під впливом мікроелементозу. Методом кристалодифракційної та енергодисперсійної спектроскопії досліджено зміни елементного складу емалі. КЛЮЧОВІ СЛОВА: емаль, цинк, свинець, хром, залізо, мідь, марганець.

**Вступ.** Серед багатьох чинників, які впливають на стан здоров'я людини, чільне місце займає несприятлива екологія: виробництво хімічної продукції, чорна та кольорова металургія, збагачення рідкого палива, горіння териконів, що супроводжуються викидами у навколишнє середовище дуже токсичних сполук. Одночасна дія кількох важких металів, які потрапили до організму з навколишнього середовища разом з продуктами харчування, питною водою та повітрям, призводить до комбінованого шкідливого їх впливу на організм [1, 2].

Актуальною проблемою сучасної стоматології залишаються захворювання твердих тканин зубів, а саме – карієс. В етіологічному плані карієс є багатофакторним захворюванням, яке залежить від карієсрезистентності емалі, яка забезпечується ступенем мінералізації твердих структур зуба [3]. Є переконливі дані про роль макро- та мікроелементів і порушень їх обміну в патогенезі захворювань твердих тканин зубів людей

[4] та піддослідних тварин [5]. Проте в літературі ми не знайшли відомостей щодо структурних змін в емалі зубів під впливом комбінованої дії деяких солей важких металів.

Відомо, що в північних районах Сумської області спостерігається підвищений вміст важких металів у водоймах та ґрунті [6].

**Мета дослідження** – вивчити зміни хімічного складу емалі зубів в умовах експериментально змодельованого мікроелементозу, викликаного надлишковим споживанням солей цинку, хрому, міді, заліза, свинцю, марганцю.

**Матеріал і методи дослідження.** Для досягнення поставленої мети було затравлено 108 щурів-самців. Першу групу (контроль) склали інтактні щури, які отримували дистильовану воду. Тварини 2-ї групи отримували дистильовану воду з комбінацією СВМ (солі важких металів) : (ZnSO<sub>4</sub> × 7H<sub>2</sub>O) – 5 мг/л, міді (CuSO<sub>4</sub> × 5H<sub>2</sub>O) – 1 мг/л, заліза (FeSO<sub>4</sub>) – 10 мг/л, марганцю (MnSO<sub>4</sub> × 5H<sub>2</sub>O) – 0,1 мг/л, свинцю (Pb(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) –

0,1 мг/л, хрому ( $K_2Cr_2O_7$ ) – 0,1 мг/л. Для дослідження динаміки морфологічних змін тварин виводили з експерименту на 30, 60 та 90 доби. Після закінчення термінів експерименту тварин декапітували під ефірним наркозом, видаляли нижні різці з подальшим детальним аналізом емалі на вміст кальцію, фосфору, марганцю, заліза, цинку, міді, хрому, свинцю на кристалодифракційному та енергодисперсійному спектрометрах. За допомогою кристалодифракційного спектрометра отримані зображення емалі в рентгенівському випромінюванні та зроблені 3D моделі вмісту досліджуваних елементів.

**Результати й обговорення.** Дослідження інтактних щурів виявили незначне накопичення заліза, марганцю, міді, цинку хрому в емалі зубів упродовж двох місяців життя. Вміст заліза у емалі досліджуваних тварин зріс в 40 раз ( $p < 0,01$ ).

Дослідження хімічного складу поверхневого шару емалі статевонезрілих щурів після 30-добового впливу мікроелементозу виявили збільшення вмісту всіх мікроелементів окрім Рb. Після 60 діб експерименту в емалі статевозрілих щурів визначено подальше накопичення мікроелементів, порівняно з контрольною групою.

На 90 добу підвищеного споживання солей важких металів виявлено тенденцію до зниження інтенсивності процесів накопичення екзогенних елементів, що може пояснюватись неможливістю замінити кальцій у структурі поверхневого гідроксиапатиту. Транспорт металів по міжпризмових прошарках та призмах уповільнюється, що обумовлено складністю вивільнення досліджуваних металів з оболонки апатиту, та неможливістю подальшого проникнення металів у глибину емалі.

При дослідженні хімічного складу емалі статевонезрілих щурів після 30 діб впливу мікроелементозу у порівнянні з контрольною групою спостерігається підвищення рівнів металів у поверхневих шарах емалі. Після 60 та 90 діб споживання солей в емалі статевозрілих щурів виявлялося подальше накопичення мікроелементів, порівняно з контрольною групою

При скануванні сагітальних шліфів емалі експериментальних тварин за допомогою енергодисперсійного спектрометра ми виявили, що процес накопичення досліджуваних солей в емалі статевозрілих щурів починається з емалеводентинної межі на 60 добу експерименту.

Важкі метали, що надходять в організм щурів, мають здатність акумулюватися в біосередовищах, що дозволяє використати їхні кількісні значення як біологічні маркери. Аналіз вмісту ВМ в емалі щурів різних груп показав, що мікроелементний склад зубів змінюється впродовж всього періоду експерименту. Винятком є вміст свин-

цю, який починає накопичуватися лише з 90 доби експерименту. Зменшення кількості фосфору в емалі після 30 доби експерименту підтверджує зміни структури гідроксиапатиту. Незважаючи на порівняно низькі величини вмісту свинцю в питній воді, спостерігалось його накопичення в поверхневих шарах на 90 добу експерименту.

Перевірка характеру розподілу середніх значень концентрації хрому в зубах тварин другої групи показала, що наростання концентрації хрому в емалі відбувається поступово. Так, на 30, 60 та 90 доби експериментів у щурів хром складає ( $0,15 \pm 0,09$ ), ( $0,21 \pm 0,02$ ), ( $0,44 \pm 0,1$ ), відповідно по групах. Більш інтенсивне накопичення заліза спостерігається у поверхневих шарах емалі статевонезрілих щурів: на 30 добу експерименту концентрація заліза зросла з ( $0,029 \pm 0,007$ ) % до ( $1,63 \pm 0,52$ ) % ( $p < 0,01$ ), що більше від норми в 56,2 раза. Подальша динаміка зростання концентрації заліза на 60 та 90 доби експерименту у статевозрілих щурів відрізнялася за темпами від статевонезрілих щурів та складала від ( $2,56 \pm 1,26$ ) % до ( $13,04 \pm 2,53$ ) % ( $p < 0,01$ ) та від ( $1,13 \pm 0,26$ ) % до ( $6,70 \pm 1,80$ ) % ( $p < 0,01$ ), відповідно по групах, що в 5,09 та в 5,9 раза перевищило показники у контрольних щурів.

Динаміка зростання марганцю на 30 та 60 доби має приблизно однакове спрямування – з ( $0,006 \pm 0,0004$ ) % до ( $0,0104 \pm 0,001$ ) % та з ( $0,114 \pm 0,09$ ) % до ( $0,19 \pm 0,039$ ) % ( $p < 0,01$ ).

При надходженні цинку впродовж 60 діб відбувається збільшення його концентрації з ( $0,1 \pm 0,05$ ) % до ( $0,48 \pm 0,05$ ) % ( $p < 0,01$ ) тобто в 4,8 раза.

Аналіз вмісту міді в емалі зубів щурів піддослідних груп у порівнянні з контрольною групою показав, що у статевонезрілих щурів спостерігається накопичення міді уже впродовж 30 діб споживання і досягає ( $0,071 \pm 0,02$ ) %. Більш інтенсивно накопичується мідь в емалі зубів статевозрілих щурів на 60 добу експерименту, тоді процентний вміст міді в емалі коливається від ( $0,41 \pm 0,2$ ) % до ( $0,63 \pm 0,08$ ) % та перевищує в 0,53 раза показник норми. Статевозрілі щури на 90 добу експерименту також мали значне підвищення міді – від ( $0,031 \pm 0,02$ ) % до ( $0,36 \pm 0,59$ ) %, що перевищувало показник норми в 11,61 раза.

Накопичення хрому, заліза, цинку, марганцю має чітку закономірність і збігається з результатами [2]. Такий розподіл металів можна пояснити тим, що вони проявляють валентність II та можуть накопичуватися в кристалах гідроксиапатиту. Дані результати підтверджують думку багатьох мікроелементологів про спорідненість цих елементів [7].

Рівень кальцію як у статевозрілих, так і у статевонезрілих щурів має динаміку до незначного збільшення процентного вмісту. Так, у статевонез-

незрілих тварин на 30 добу експерименту вміст кальцію коливався від  $(23,63 \pm 1,56) \%$  до  $(25,43 \pm 1,98) \%$  ( $p < 0,01$ ).

Найбільша інтенсивність зростання кальцію відбулася на 60 добу експерименту у статевозрілих щурів і склала від  $(24,51 \pm 1,48) \%$  до  $(28,69 \pm 0,73) \%$  ( $p < 0,01$ ). Аналізуючи кількість кальцію у статевозрілих щурів, слід зазначити, що відсоток кальцію в емалі на 90 добу зріс від  $(24,01 \pm 1,22)$  до  $(26,50 \pm 1,58) \%$  ( $p < 0,01$ ). Накопичення кальцію у статевозрілих щурів вище, ніж у статевонезрілих.

Аналізуючи вміст фосфору в емалі статевозрілих та статевонезрілих щурів, слід відмітити його зниження, яке спостерігалось у статевонезрілих щурів у порівнянні з нормою на 30 добу експерименту з  $(14,89 \pm 0,98) \%$  до  $(13,57 \pm 1,75) \%$  ( $p < 0,01$ ). На 60 добу експерименту у статевозрілих щурів спостерігалось зростання рівня фосфору з  $(13,48 \pm 1,43) \%$  до  $(18,57 \pm 0,95) \%$  ( $p < 0,01$ ). На 90 добу експерименту продовжується незначне зростання фосфору з  $(14,34 \pm 0,93) \%$  до  $(14,51 \pm 1,69) \%$  ( $p < 0,01$ ).

Аналізуючи зміни кальцій-фосфорного співвідношення, слід зазначити, що впродовж 30 діб експерименту у статевонезрілих щурів відбувалося поступове зростання індексу з 1,59 до 1,87, а на 60 добу експерименту у статевозрілих щурів кальцій-фосфорне співвідношення зменшилось з 1,81 до 1,54. У статевозрілих щурів впродовж 90 діб експерименту мало місце збільшення кальцій-фосфорного співвідношення з 1,65 до 1,82.

**Висновки.** 1. Наші дослідження підтверджують думку інших авторів щодо шкідливого впливу вживання надлишку солей важких металів та накопичення їх в емалі зубів.

2. Процес накопичення в емалі солей Mn, Fe, Zn, Cr, та Pb відбувається двома шляхами – пульпогенним (через дентин в емаль) та екзогенним (через ротову рідину в емаль).

3. Ступінь проникнення залежить від віку та терміну дії солей важких металів на емаль піддослідних тварин.

**Перспективи подальших досліджень.** Розробити шляхи корекції мікроелементного складу емалі зубів в умовах мікроелементозу.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Алексеенко Н. В. Поражаемость зубов кариесом и содержание микроэлементов в питьевых водах и почвах различных промышленных регионов Днепропетровской области : автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.21 “стоматология” / Н. В. Алексеенко. – Киев, 1986. – 18 с.

2. Пихур О. Л. Влияние химического состава питьевой воды на состояние твердых тканей зубов : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук / О. Л. Пихур. – СПб, 2004. – 21 с.

3. Лукиных Л. М. Кариес зубов (этиология, клиника, лечение, профилактика) / Л. М. Лукиных. – Н.Новгород : НГМА, 2004. – 186 с.

4. Антонішин Б. В. Хімічний склад емалі та її карієсрезистентність / Б. В. Антонішин, О. М. Наконечна //

Український стоматологічний альманах. – 2001. – № 6. – С. 26-27.

5. Романюк А. М. Морфологічні зміни емалі зубів щурів в умовах надлишкового споживання солей цинку, хрому та свинцю / А. М. Романюк, Ю. В. Лактін, Є. В. Кузенко // Український морфологічний альманах. – 2009. – Т. 7, № 2. – С. 92-94.

6. Доповідь про стан навколишнього природного середовища в Сумській області у 2000 році. – Суми : Джерело, 2001. – 178 с.

7. Спектроскопическое исследование процессов деминерализации и реминерализации зубной эмали / Е. Л. Сурменко, В. В. Тучин, Т. Н. Соколова, А. Kishen // Альманах клинической медицины. – 2006. – № 12. – С. 39 – 40.

## CHANGES OF CHEMICAL COMPOSITION OF ENAMEL OF RATS LOWEL INCISORS IN THE CONDITIONS OF MICROELEMENTOSIS INFLUENCE

Ó A. M. Romanyuk, Ye. V. Kuzenko, Ju. V. Lakhtin  
Sumy State University

SUMMARY. In the article there are presented the changes in the chemical composition of the enamel of rats under the influence of microelementosis. By the method of EDS and KDS was studied changes in the elemental composition of enamel.

KEY WORDS: enamel, zinc, lead, chromium, iron, copper, manganese.

## ВПЛИВ ГЛУТАРГІНУ НА ПОКАЗНИКИ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН ПРИ ГОСТРОМУ АЛКОГОЛЬНОМУ ГЕПАТИТІ

О. З. С. Скірак

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

**РЕЗЮМЕ.** У досліджах на білих щурах висвітлено результати дослідження рівня маркерів ендогенної інтоксикації при гострому алкогольному гепатиті в динаміці патологічного процесу, та вплив глутаргіну на ці показники. З метою виявлення ендотоксимії визначали рівень молекул середньої маси ( $MCM_{254}$ ,  $MCM_{280}$ ) в сироватці крові та еритроцитарний індекс інтоксикації. Показано, що внутрішньоочеревенне введення глутаргіну при експериментальному гострому алкогольному гепатиті сприяє суттєвому зниженню ендотоксикації в організмі експериментальних тварин.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** печінка, алкогольний гепатит, глутаргін.

**Вступ.** Ураження печінки посідають значне місце серед захворювань, від яких страждає населення. Зловживання алкоголем зростає у світі та Україні і є важливою медичною та соціальною проблемою. Збільшення кількості хворих на алкоголізм суттєво погіршує здоров'я населення і призводить до значних економічних втрат у суспільстві [2, 6, 7].

Етанол метаболізується в печінці й належить до гепатотоксичних отрут. При токсичних захворюваннях печінки порушується її функція та структура [1, 8, 9]. Структурні зміни печінки погіршують мікроциркуляцію, обмінні процеси, що у свою чергу спричиняє зміни ендогенної інтоксикації (EI). Це провокує підвищення утворення продуктів перекисного окислення ліпідів, яке призводить до порушення цілісності клітинних мембран. Тому лікування повинно бути спрямоване передусім на захист гепатоцитів від ушкодження і нормалізацію обміну речовин в печінці [10, 14].

Патогенез токсичних уражень печінки до кінця не розкрито, а методи їх корекції та профілактики вимагають подальших досліджень [4, 12, 13].

Як безпечний і високоефективний гепатопротектор перспективним є глутаргін – препарат, виготовлений на основі амінокислот аргініну та глутамінової кислоти [10].

**Мета дослідження** – вивчити вплив глутаргіну на показники ендогенної інтоксикації в організмі експериментальних тварин при гострому алкогольному гепатиті.

**Матеріал і методи дослідження.** Досліджено 40 білих статевозрілих щурів, які були розділені на 4 групи. 1-шу групу склали 20 інтактних практично здорових тварин, 2-гу – 5 щурів з гострим алкогольним гепатитом (ГАГ), яких виводили з експерименту через добу від його початку, 3-тю – 5 тварин з аналогічно змодельованою патологією, яких виводили з досліду через 7 діб від початку експерименту, 4-ту – 10 щурів з ГАГ, яким проводили корекцію 4,0 % глутаргіном з

розрахунку 0,083 мг на 100 г маси. Препарат вводили дослідним тваринам внутрішньоочеревинно з 1-ї по 7-му добу експерименту. ГАГ моделювали шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення етанолу, який попередньо розводили в 0,09 % розчині натрію хлориду, з розрахунку 12,5 мл 40 % розчину етанолу на 1 кг маси [15]. Евтаназію білих щурів здійснювали кровопусканням в умовах тіопентал-натрійового наркозу.

Ступінь EI визначали за концентрацією молекул середньої маси (MCM), адсорбованих на мембраннах еритроцитів за методикою, описаною Габріеляном М. І. і співавт. [3, 5]. Експерименти проводили відповідно до положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, Франція, 1985). Отримані результати порівнювали з рівнем MCM у сироватці крові 20 здорових тварин, які склали контрольну групу. Еритроцитарний індекс інтоксикації (EI) визначали за методикою А. А. Тогайбаєва [11]. Коефіцієнт достовірності ( $p$ ) вираховували за Стьюдентом.

**Результати й обговорення.** Отримані дані дослідження представлені в табл. 1.

Встановлено, що в умовах змодельованої патології досліджувані показники суттєво змінювалися. Про зростання EI свідчило збільшення рівнів середньомолекулярних пептидів.

Так, показник  $MCM_{254}$  в 2-й групі зріс на 24,3 % порівняно з контрольною групою ( $p < 0,001$ ). В 3-й групі цей показник зріс на 16,5 % порівняно з 1-ю групою ( $p < 0,001$ ), проте був достовірно нижчим в порівнянні з 2-ю групою ( $p < 0,01$ ). При застосуванні глутаргіну (4-та група) показник  $MCM_{254}$  в порівнянні з 1-ю групою зріс на 12,3 % ( $p < 0,01$ ), в порівнянні з 2-ю групою знизився на 13,7 % ( $p < 0,001$ ) і в порівнянні з 3-ю групою знизився на 4,8 % ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 1. Динаміка показників ендogenousної інтоксикації при гострому алкогольному гепатиті (М ± m)

ПОКАЗНИК	Група тварин			
	1-ша	2-га	3-тя	4-та
МСМ <sub>254</sub> , ум.од./л	0,734 ± 0,021	0,970 ± 0,024 p <sub>(1-2)</sub> < 0,001	0,880 ± 0,021 p <sub>(1-3)</sub> < 0,001 p <sub>(2-3)</sub> < 0,01	0,837 ± 0,021 p <sub>(1-4)</sub> < 0,01 p <sub>(2-4)</sub> < 0,001 p <sub>(3-4)</sub> > 0,05
МСМ <sub>280</sub> , ум.од./л	0,264 ± 0,009	0,610 ± 0,015 p <sub>(1-2)</sub> < 0,001	0,588 ± 0,015 p <sub>(1-3)</sub> < 0,001 p <sub>(2-3)</sub> > 0,05	0,525 ± 0,018 p <sub>(1-4)</sub> < 0,001 p <sub>(2-4)</sub> < 0,001 p <sub>(3-4)</sub> < 0,01
ЕП, %	28,56 ± 0,81	56,37 ± 1,50 p <sub>(1-2)</sub> < 0,001	35,50 ± 0,90 p <sub>(1-3)</sub> < 0,001 p <sub>(2-3)</sub> < 0,001	32,30 ± 0,81 p <sub>(1-4)</sub> < 0,01 p <sub>(2-4)</sub> < 0,001 p <sub>(3-4)</sub> < 0,05

Примітки: 1. p<sub>(1-2)</sub> – достовірність різниці показників між контрольною та 2-ю групами; 2. p<sub>(1-3)</sub> – між контрольною та 3-ю групами; 3. p<sub>(2-3)</sub> – між 2-ю та 3-ю групами; 4. p<sub>(1-4)</sub> – між контрольною та 4-ю групами; 5. p<sub>(2-4)</sub> – між 2-ю та 4-ю групами; 6. p<sub>(3-4)</sub> – між 3-ю та 4-ю групами.

Показник МСМ<sub>280</sub> в 2-й групі зріс порівняно з 1-ю на 56,7 % (p < 0,001). В 3-й групі зріс порівняно з 1-ю на 55,1 % (p < 0,001), в порівнянні з 2-ю групою він був дещо нижчим, але достовірної різниці не виявлено (p > 0,05). В 4-й групі показник МСМ<sub>280</sub> зріс на 49,7 % порівняно з 1-ю групою (p < 0,001), знизився на 13,9 % в порівнянні з 2-ю групою (p < 0,001), а в порівнянні з 3-ю групою знизився на 10,7 % (p < 0,01).

ЕП в 2-й групі порівняно з 1-ю зріс на 49,3 % (p < 0,001). В 3-й групі ЕП зріс порівняно з 1-ю групою на 19,5 % (p < 0,001) і був достовірно нижчим порівняно з 2-ю групою (p < 0,001). А при корекції глутаргіном (4-та група) цей показник в порівнянні з контрольною групою збільшився на 11,5 % (p < 0,01), порівняно з 2-ю групою знизився на 42,7 % (p < 0,001), порівняно з 3-ю групою знизився на 9,0 % (p < 0,05).

Отримані результати можна пояснити тим, що глутаргін має антиоксидантну, антигіпоксичну та цитопротекторну дію. Він забезпечує нейтралізацію й виведення з організму високотоксичної сполуки метаболічного походження – аміаку,

який утворюється внаслідок обміну азотистих речовин [9]. Все це веде до зменшення його токсичного впливу на організм й печінку зокрема.

Отже, одноразова дія на організм дослідних тварин 40 % етанолу в дозі 12,5 мл/кг призводить до вираженого ураження печінки вже на 2-гу добу спостереження, що підтверджується істотним збільшенням ендogenousної інтоксикації. На 7-му добу експерименту ступінь ЕІ дещо менший. А при корекції цих змін глутаргіном показники ЕІ як на 2-гу добу, так і на 7-му знижуються, що підтверджує динаміка вищевказаних показників.

**Висновок.** Внутрішньоочеревенне введення глутаргіну білим щурам при експериментальному гострому алкогольному гепатиті сприяє зменшенню ознак ендogenousної інтоксикації.

**Перспективи подальших досліджень.** Розширення спектра експериментів гострих гепатитів, особливо використання моделей його на тваринах різного виду, при вивченні клінічної ефективності глутаргіну сприятиме доцільності застосування останнього, як гепатопротектора, з утвердженням дії в клінічній гепатології.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Бабак О. Я. Панкреатические ферменты в лечении больных с алкогольным поражением печени и поджелудочной железы / О. Я. Бабак // Сучасна гастроентерологія. – 2002. – №1(7). – С. 33 – 35.
2. Бабак О. Я. Хронические гепатиты / О. Я. Бабак. – Киев: Блиц-Принт АО "Изд-во" "Блиц-Информ", 1999. – 208 с.
3. Бакалюк О. Й. Синдром ендogenousної інтоксикації, механізми виникнення, методи ідентифікації / О. Й. Бакалюк, Н. Я. Панчишин, С. В. Дзига // Вісник наукових досліджень. – 2002. – № 1. – С. 11 – 13.

4. Барчук М. А. Динаміка показників перекисного окислення ліпідів та ферментної ланки антирадикального захисту під впливом лікування пацієнтів з виразковою хворобою / М. А. Барчук І. А. Прилепова // Сучасна гастроентерологія. – 2002. – № 2 (8). – С. 59 – 61.

5. Габриэлян М. И. Скрининговый метод определения средних молекул в биологических жидкостях / [Э. Р. Левицкий, А. А. Дмитриев и др.] – М., 1985.

6. Голубченков М. В. Статистичний огляд захворювання населення України на хвороби печінки та жовчовидільних шляхів / М. В. Голубченков // Сучасна гастроентерологія і гепатологія. – 2000. – № 2. – С. 5.

*Огляди літератури, оригінальні дослідження, короткі повідомлення*

7. Майер К. П. Гепатиты и последствия гепатита / К. П. Майер. – М. : Медицина, ГЭО-ТАР, 1999. – 423 с.

8. Болезни печени и желчевыводящих путей : руководство для врачей / под ред. В. Т. Ивашкина. – М. : М – Вести, 2002. – 416 с.

9. Удовіка Н. О. Глутаргін у патогенетичному лікуванні порушень, викликаних уживанням алкоголю : огляд літератури / Н. О. Удовіка, В. М. Фролов // Мистецтво лікування. – 2008. – №7 (53). – С 77 – 79.

10. Маевская М. В. Алкогольная болезнь печени / М. В. Маевская // Клин. перспект. в гастроэнтерол., гепатол. – 2001. – №1. – С 4 – 8.

11. Скробач Н. В. Клінічна ефективність препарату "Глутаргін" при захворюваннях печінки / Н. В. Скробач // Глицький лікарський вісник. – 2003. – Т. 10, № 3. – С. 95 – 96.

12. Тагайбаев А. А. Способ диагностики эндогенной интоксикации / А. А. Тагайбаев, А. А. Кургузкин // Лабораторное дело. – 1988. – № 9. – С. 22 – 24.

13. Харченко Н. В. Современные взгляды на проблему алкогольной болезни печени / Н. В. Харченко, Е. В. Родонежская // Сучасна гастроентерологія. – 2001. – № 4 (18). – С. 5 – 12.

14. Шерлок Ш. Заболевание печени и желчных путей : пер. с англ. / Ш. Шерлок, Дж. Дули; под ред. З. Г. Апросиной, Н. А. Мухина. – М. : Гэотар-Мед, 2002. – 864 с.

15. 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. – Vol. 43, № 5. – P. 580 – 581.

## **GLUTARGIN EFFECT ON INDICES OF ENDOGEN INTOXICATION IN EXPERIMENTAL ANIMALS AT ACUTE ALCOHOL HEPATITIS**

**Ó Z. S. Skirak**

*Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky*

**SUMMARY.** In experiments on rats we adduce the results of the level of endogenous intoxication markers at acute alcohol hepatitis in the dynamics of pathological process, and Glutargin impact on these figures. In order to detect endotoxemia the levels of middle mass molecules (MMM1 and MMM2) and erythrocyte indices of intoxication were defined in serum. It was shown that intraperitoneal input of Glutargin at experimental acute alcoholic hepatitis process contributes to a significant reduction in endotoxication in the organism of experimental animals.

**KEY WORDS:** liver, alcohol hepatitis, glutargin.

УДК 616-092;616-001;611.08;615.036

## **ЗМІНА ТИПІВ РУХУ ПРИ МОДУЛЯЦІЇ АКТИВНОСТІ МОНОАМІН-ЕРГІЧНИХ НЕЙРОМЕДІАТОРНИХ СИСТЕМ МОЗКУ ЗА УМОВ ЛЕГКОЇ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ**

**ÓТ. В. Щербаков, Т. В. Мироненко**

*Луганський державний медичний університет*

**РЕЗЮМЕ.** Досліджували динаміку рухової активності (РА) в щурів із черепно-мозковою травмою (ЧМТ) при модуляції активності серотонін-, дофамін- та норадренергічної нейромедіаторних систем (НС). Активація дофамін- та серотонінергічної НС нівелює індуковані ЧМТ пригнічення РА. Гальмування активності цих НС мінімізує патерн РА тварин у післятравматичному періоді. Модуляція активності норадренергічної НС не змінює патерн РА. Отримані дані свідчать про різні патофізіологічні механізми збудливості мозку при ЧМТ.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** черепно-мозкова травма, моноамінергічні нейромедіаторні системи, патофізіологічні механізми, збудливість мозку.

**Вступ.** Дослідженню клінічних аспектів, особливостей діагностики, формуванню нових схем комплексного лікування осіб із черепно-мозковою травмою (ЧМТ) присвячена низка робіт [2, 6, 7, 10]. З фундаментальної точки зору, інтерес викликає проблема зміни збудливості мозку при ЧМТ, що необхідно враховувати при розробці нових схем комплексної патогенетичної терапії ЧМТ.

**Мета дослідження.** Встановлено суттєве значення функціонування гуморальних та окремих нейромедіаторних систем (НС) в патофізіологічних механізмах ЧМТ та післятравматичних змін [1, 4]. В основі розвитку наслідків ЧМТ лежить запальний процес, до перебігу якого залучені специфічні медіатори запалення (інтерлейкіни, простагландини, біогенні аміни тощо) та нейро-



медіатори, які забезпечують специфічні функції головного мозку [8, 10]. Поглиблене дослідження патогенетичних механізмів ЧМТ, окрім встановлення патофізіологічних механізмів травматичного ураження мозку, повинно надати експериментальне обґрунтування доцільності клінічного тестування методів їх фармакологічної корекції [4]. Мета роботи – встановлення динаміки рухової активності (РА) щурів в тесті “відкрите поле” протягом післятравматичного періоду за умов модуляції активності серотонін-, дофамін- та норадренергічної НС.

**Матеріал і методи дослідження.** Дослиди були проведені за умов хронічного експерименту на щурах-самцях лінії Вістар, яких містили у стаціонарних умовах з природною 12-год зміною світла та темряви, вологістю 60 % і температурою  $22 \pm 1$  °С. З експериментальними тваринами працювали, дотримуючись загальноприйнятих вимог щодо проведення лабораторних та інших дослідів з участю тварин, ухвалених комісією ЛДМУ з біоетики проведення експериментальних досліджень. За 3 доби до початку дослідів тварин утримували в пластикових експериментальних боксах з метою якомога скорішої адаптації та починали привчати до рук дослідників.

Для активації та пригнічення активності серотонінергічної НС вживали L-триптофан (L-T; в/очер.; 100 мг/кг, протягом 14 діб) та парахлорфеніланін (ПХФА; в/очер.; 300 мг/кг, протягом 3 діб), відповідно. Активації та пригнічення активності дофамінергічної НС досягали через застосування депренилу (ДПР; в/очер.; 3 мг/кг, протягом 14 діб) та галоперидолу (ГПР; в/очер.; 2,5 мг/кг, протягом 3 діб), відповідно. Людіомил (ЛД; в/очер.; 20 мг/кг, протягом 14 діб) та  $\alpha$ -метил-паратирозин (МПТ; в/очер.; 80 мг/кг, протягом 3 діб) застосовували для активації та пригнічення активності норадренергічної НС. Виділяли такі групи, до кожної з яких надходили по 11 тварин: 1 – контроль (хибно-травмовані); 2 – щури із ЧМТ; 3 – L-T + хибно-травмовані; 4 – L-T + ЧМТ; 5 – ПХФА + хибно-травмовані; 6 – ПХФА + ЧМТ; 7 – ДПР + хибно-травмовані; 8 – ДПР + ЧМТ; 9 – ГПР + хибно-травмовані; 10 – ГПР + ЧМТ; 11 – ЛД + хибно-травмовані; 12 – ЛД + ЧМТ; 13 – МПТ + хибно-травмовані; 14 – МПТ + ЧМТ. Після активації/ пригнічення активності НС у щурів відтворювали ЧМТ шляхом впливу падаючого вантажу ( $m=50$  г) з висоти 50 см на потилично-тім'яну частину черепа. Для цього щурів в умовах ефірного рауш-наркозу фіксували таким чином, що траєкторія падіння вантажу була перпендикулярною до поверхні їхнього черепа [9]. Після цього протягом перших 35 діб досліджували РА щурів у тесті “відкритого поля”, визначаючи кількість пересічених квадратів, утримань

вертикальних стійок та зазирань в отвори у підлозі [5]. Отримані дані обчислювали статистично.  $P < 0,05$  обирали критерієм вірогідності.

**Результати й обговорення.** Дані стосовно динаміки основних показників РА в тесті “відкрите поле” наведені в таблиці 1. ЧМТ супроводжується зменшенням в 2,5 раза кількості пересічених квадратів, в 3 рази – кількості утримань вертикальних стійок та в 4,5 раза – кількості зазирань в отвори у підлозі ( $P < 0,001$  в усіх випадках) порівняно з аналогічними показниками в контрольних спостереженнях. В решті груп були зареєстровані практично такі ж самі показники, що ми спостерігали протягом 2 тижнів. Через 14 діб після відтворення ЧМТ кількість пересічених квадратів в групах щурів із активацією серотонін- та дофамінергічної НС перевищувала відповідні у травмованих щурів на 55 % ( $P < 0,05$ ) та 61 % ( $P < 0,01$ ), відповідно. При пригніченні активності серотонін- та дофамінергічної НС, а також при модуляції активності норадренергічної НС досліджувані показники не відрізнялися суттєво від таких, що ми реєстрували у щурів із ЧМТ. Подібні ж суттєві розбіжності в разі дослідження кількості утримань вертикальних стійок та зазирань в отвори у підлозі було відзначено за цих умов в даних термін після ЧМТ (табл. 1). Подібний характер досліджуваних показників реєстрували у щурів упродовж терміну до 28 доби після ЧМТ. Через 28 діб після травматичного ушкодження мозку величини досліджуваних показників у щурів із активацією серотонін- та дофамінергічної НС не розрізнялися з відповідними в контрольних спостереженнях та значним чином перевищували відповідні у щурів із ЧМТ ( $P < 0,05$ ). Досліджувані показники в решті груп вірогідно не розрізнялися від таких, що були зареєстровані у травмованих щурів, проте мали тенденцію щодо зменшення. Аналогічні дані ми отримали через 35 діб після ЧМТ (табл. 1).

**Висновки.** Отримані дані свідчать про значне зменшення РА, що ми досліджували в тесті “відкрите поле”. Відзначимо, що наші дані збігаються з результатами досліджень [3]. Значним досягненням роботи вважаємо виявлені розбіжності досліджуваних показників у щурів за умов активації та пригнічення активності моноамінергічних НС протягом 35 діб після ЧМТ.

В цілому наші результати свідчать про те, що в разі активації серотонін- та дофамінергічної НС, починаючи у 14 доби після ЧМТ, триває нормалізація досліджуваних показників РА, яка відсутня в разі пригнічення активності серотонін- та дофамінергічної НС, а також за умов модуляції активності норадренергічної НС. Виявлений характер змін показників РА зберігався до 35 доби після ЧМТ, проте слід відзначити тенденцію

Таблиця 1. Динаміка рухової активності травмованих щурів у тесті “відкрите поле” за умов модуляції активності серотонін-, дофамін- та норадренергічної НС

Групи тварин	Число пересічених квадратів	Число вертикальних стійок	Число зазирань в отвори підлоги
<b>1-ша доба після ЧМТ</b>			
Контроль	22,2±2,4	4,5±0,6	2,24±0,23
ЧМТ	8,8±1,5**	1,5±0,3**	0,50±0,05**
L-Т +ЧМТ	10,3±1,3*	1,6±0,2**	0,47±0,05**
ПХФА + ЧМТ	8,8±1,1**	1,4±0,2**	0,49±0,04**
ДПР + ЧМТ	11,1±1,2*	1,5±0,2**	0,54±0,05**
ГПР + ЧМТ	8,5±0,8**	1,4±0,2**	0,46±0,04**
ЛД + ЧМТ	9,1±0,9**	1,4±0,2**	0,53±0,05**
МПТ + ЧМТ	8,9±0,9**	1,4±0,2**	0,50±0,04**
<b>14-та доба після ЧМТ</b>			
ЧМТ	9,4±1,4*	1,1±0,2**	0,57±0,07**
L-Т +ЧМТ	14,6±1,3#	2,0±0,2##	0,78±0,06#
ПХФА + ЧМТ	7,8±0,8**	1,3±0,1**	0,48±0,04**
ДПР + ЧМТ	15,1±1,4###	1,7±0,2#	0,69±0,06
ГПР + ЧМТ	8,1±0,7**	1,2±0,2**	0,50±0,05**
ЛД + ЧМТ	9,3±0,8**	1,4±0,2**	0,52±0,05**
МПТ + ЧМТ	8,8±0,8**	1,2±0,2**	0,49±0,04**
<b>28-ма доба після ЧМТ</b>			
ЧМТ	10,3±1,4*	1,4±0,5*	1,18±0,12**
L-Т +ЧМТ	18,7±1,7###	2,9±0,3#	2,48±0,24###
ПХФА + ЧМТ	7,6±0,7	1,2±0,2**	0,46±0,04**
ДПР + ЧМТ	19,3±1,8###	3,4±0,3##	2,07±0,22###
ГПР + ЧМТ	8,0±0,7**	1,2±0,1**	0,47±0,04**
ЛД + ЧМТ	9,4±0,8**	1,5±0,2**	0,56±0,05**
МПТ + ЧМТ	8,4±0,7**	1,3±0,2**	0,53±0,05**

Примітки: \* – P<0,01 і \*\* – P<0,001 – вірогідні розбіжності порівняно з відповідними у контрольних щурів (критерій ANOVA).

# – P<0,05, ## – P<0,01 і ### – P<0,001 – вірогідні розбіжності порівняно з відповідними у щурів із ЧМТ (критерій ANOVA).

стосовно погіршення вираженості показників РА в тесті “відкрите поле” внаслідок пригнічення активності досліджуваних НС на 35 добі дослідження.

#### **Перспективи подальших досліджень.**

Протягом післятравматичного періоду в щурів насамперед збудливість мозку підвищується при

активації серотонін- та дофамінергічної НС, що спричиняє нормалізацію РА. Це, за нашою думкою, слід враховувати при проведенні подальших досліджень, спрямованих на розробку комплексної патогенетичної терапії ЧМТ.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Акмаев И. Г. Нейроиммуноэндокринные взаимодействия : их роль в дисрегуляторной патологии / И. Г. Акмаев // Патол. физиол. эксперим. терапия. – 2001. – № 4. – С. 3-9.

2. Баронов В. А. Закрытие травмы головного мозга / В. А. Баронов. – С.Пб. : Медицина, Ленинград. отд-ние, 1996. – 232 с.

3. Волохова Г. А. Влияние Солкосерила на вызванные черепно-мозговой травмой электрографические изменения и поведение крыс / Г. А. Волохова, А. Н. Стоянов // Межд. неврол. журн. – 2008. – № 2. – С. 51-57.

4. Ельский В. Н. Нейрогормональные регуляторные механизмы при черепно-мозговой травме / В. Н. Ель-

*Огляди літератури, оригінальні дослідження, короткі повідомлення*

- ский, С. В. Зяблицев. – Донецк : Изд-во “Новый мир”, 2008. – 240 с.
5. Индивидуальные особенности поведения, обучения и адаптации крыс к экстремальным воздействиям / Ж. Г. Александрова, Н. Б. Суворов, Ю. Н. Шалин [и др.] // Физиол. ж. СССР. – 1984. – Т. 70, № 9. – С. 1294-1300.
6. Макаров А. Ю. Последствия ЧМТ и их классификация / А. Ю. Макаров // Неврол. журн. – 2001. – Т. 6, № 2. – С. 38-42.
7. Мякотных В. С. Клинические, патофизиологические и морфологические аспекты отдаленного периода закрытой ЧМТ / В. С. Мякотных, Н. З. Тачанкина, Т. А. Боровкова // Журн. неврол. психиатр. им. Корсакова. – 2002. – Т. 102, № 4. – С. 61-65.
8. Bauer R. Pathophysiology of traumatic injury in the developing brain: an introduction and short update / R. Bauer, H. Fritz // Exp. Toxicol. Pathol. – 2004. – Vol. 56. – P. 65-73.
9. Finnie J. Animal models of traumatic brain injury: a review / J. Finnie // Aust. Vet. J. – 2001. – Vol. 79, N 9. – P. 628-633.
10. Gaetz M. The neurophysiology of brain injury / M. Gaetz // Clin. Neurophysiol. – 2004. – Vol. 115. – P. 4-18.

**MOTOR PATTERN CHANGE IN CASE OF BRAIN MONOAMINERGIC NEUROTRANSMITTER SYSTEMS ACTIVITY MODULATION UNDER CONDITONS OF EXPERIMENTAL BRAIN TRAUMA**

**ÓT. V. Shcherbakov, T. V. Myronenko**

*Luhansk State Medical University*

SUMMARY. Motor activity (MA) dynamics was investigated in rats with brain trauma (BT) under conditions of serotonin-, dopamine- and norepinephrin-ergic neurotransmitter systems (NS) activity modulation. Dopamine- and serotonin-ergic NS activation prevents BT-induced MA failure. These NS inhibition results in MA pattern minimization. Norepinephrin-ergic NS activity modulation fails in MA pattern change. These data showed different brain excitability pathophysiological mechanisms under conditions of BT.

KEY WORDS: brain trauma, monoaminergic neurotransmitter systems, pathophysiological mechanisms, brain excitability.

## ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ

1. На сторінках журналу “Здобутки клінічної і експериментальної медицини” висвітлюються огляди літератури, лекції, нові не опубліковані, наукові результати, отримані в галузі клінічної чи експериментальної медицини, висловлюються оригінальні погляди на проблему, подаються короткі повідомлення, замітки з практики. У рубриці “Події, хроніка, дати” друкується інформація про цікаві, на погляд автора, наукові явища, відомості про видатних науковців та їх здобутки, подаються статті, присвячені пам’яті медиків.

2. Статті повинні мати рекомендацію до друку з підписом керівника установи та експертний висновок про можливість відкритої публікації, завірених печаткою. Під текстом статті обов’язкові: підписи всіх авторів, а також інформація про них: місце роботи, посада, науковий ступінь, вчене звання, прізвище, ім’я, по батькові із зазначенням адреси, телефона, факса (e-mail) автора, з яким можна вести листування.

3. Обсяг оригінальної статті, включаючи таблиці, рисунки, список літератури, резюме, не повинен перевищувати 8 сторінок, обсяг проблемної статті, огляду літератури, лекції – 12 сторінок, короткого повідомлення, рецензії тощо – 5 сторінок, статті до розділу “Замітки з практики” – 3 сторінки.

4. Статтю треба друкувати українською мовою в текстовому редакторі Microsoft Word на одному боці аркуша формату А4 із розміщенням 1800-2000 друкованих знаків на сторінці (поля: верхнє і нижнє – 2,5 см, ліве – 3 см, праве – 1,5 см, шрифт Times New Roman 14 пт через півтора інтервала). Надсилати необхідно 2 примірники статті та електронний варіант на дискеті 3,5” чи CD збережений у форматі “.rtf” та word.

Рисунки слід готувати у форматах “jpg” або “tiff”, надсилати роздрукованими у двох примірниках, а також у вигляді окремого графічного файлу на дискеті. При скануванні слід забезпечити роздільну здатність зображення 300 dpi. Пріоритетним є надсилання оригіналів ілюстрацій. На звороті кожної ілюстрації необхідно вказати її номер, прізвища авторів і відмітки “Верх”, “Низ”. У підписах до мікрофотографій вказувати збільшення і метод фарбування матеріалу. Фотографії повинні бути контрастними, рисунки – чіткими. Таблиці повинні мати короткі заголовки і власну нумерацію. Відтворення одного і того ж матеріалу у вигляді таблиць і рисунків не допускається.

Діаграми, графіки бажано створювати у Microsoft Excel. Невеликі за об’ємом ілюстрації можна розміщувати по ходу тексту статті.

Для формул бажано використовувати вбудований у M.Word редактор формул.

5. Статті треба писати з дотриманням основних вимог ДСТУ 3008-95 “Документація. Звіти у сфері науки і техніки. Структура і правила оформлення” за такою схемою (крім статей до розділу “Лекції”, “Погляд на проблему”, “Замітки з практики”, “Події, хроніка, дати”):

УДК

НАЗВА РОБОТИ (великими літерами)

ініціали і прізвища авторів

повна назва установи

резюме українською мовою

ключові слова українською мовою

**Вступ.** (Постановка проблеми у загальному вигляді, її зв’язок із важливими науковими чи практичними завданнями, аналіз останніх опублікованих досліджень, в яких започатковано розв’язання даної проблеми, виділення невирішеної частини загальної проблеми, якій присвячена означена робота)

**Мета дослідження.**

**Матеріал і методи дослідження.** (Викладення об’єкта дослідження і методик, опис яких повинен бути достатнім для розуміння їх доцільності і можливості відтворення. У випадку проведення експериментальних досліджень слід вказувати вид, стать, кількість тварин, методи анестезії при маніпуляціях, пов’язаних із завданням тваринам болю, метод евтаназії. Обов’язковим є зазначення методик статистичного аналізу з обґрунтуванням вибору критеріїв достовірності оцінок)

**Результати й обговорення.** (Викладається основний фактичний матеріал, проводиться повне обґрунтування отриманих наукових результатів, висловлення власного судження щодо одержаних результатів, його порівняння з тлумаченням подібних даних, наведених іншими авторами)

## **Висновки.**

**Перспективи подальших досліджень.** (Подається бачення автора перспективності подальших шляхів до розв'язання проблеми, висвітленої у роботі)

**Література** (друкується в порядку згадування джерел у квадратних дужках)

НАЗВА СТАТТІ (англійською мовою, великими літерами)

ініціали і прізвища авторів (англійською мовою)

повна назва установи (англійською мовою)

резюме (англійською мовою)

ключові слова (англійською мовою)

6. Усі позначення фізичних величин і їх одиниць, цифрові дані клінічних і лабораторних досліджень необхідно подавати відповідно до Міжнародної системи одиниць (SI) згідно з вимогами групи стандартів ДСТУ 3651 -97 "Одиниці фізичних величин". Назви фірм, реактивів і препаратів наводити в оригінальній транскрипції.

7. У тексті статті при посиланні на публікацію слід зазначити її номер згідно з списком літератури у квадратних дужках.

8. Статті до розділу "Замітки з практики" повинні стосуватися оригінальних ситуацій, які трапляються в практичній діяльності лікаря (окремі випадки нетипового перебігу захворювань, нестандартного підходу до діагностики, лікування тощо). Об'єм статті не повинен перевищувати 3 сторінки. Статті подаються за такою схемою: УДК, НАЗВА РОБОТИ (великими літерами), ініціали і прізвища авторів, повна назва установи, короткий вступ, конкретний опис клінічної ситуації, характеру проведеного лікування, його наслідків тощо і висновок щодо доцільності практичного використання набутого досвіду. Посилання на літературні джерела не обов'язкове.

9. Редакція виправляє термінологічні та стилістичні помилки, усуває зайві ілюстрації, при потребі скорочує текст.

10. Статті, оформлені без дотримання наведених правил, не реєструються. У першу чергу друкуються статті передплатників журналу, а також матеріали, що замовлені редакцією.

11. Публікація статей платна. Вартість – 31 грн за 1800 знаків (1 стор.). Оплата здійснюється після рецензування статті, квитанція про оплату надсилається на адресу редакції.

12. Адреса редакції:

**Редакція журналу "Здобутки клінічної і експериментальної медицини", медичний університет, майдан Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна.**

13. Оплату за статті переказувати на розрахунковий рахунок:

**Одержувач платежу: Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського**

**КОД 02010830**

**р/р 31252273210444 в ГУДКУ в Тернопільській обл.,**

**МФО 838012**

**"За друкування статті".**