

7. Нетюхайло Л. Г. Состояние антиоксидантной системы внутренних органов крыс при ожоговой болезни / Л. Г. Нетюхайло, Т. А. Сухомлин, Я. А. Басараб [та ін.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2014. – Том 13. – № 3. – С. 51 – 56.
8. Ойвин И. А. Статистическая обработка результатов экспериментальных исследований / И. А. Ойвин // Патологическая физиология и эксперимент. терапия. – 1960. – №4. – С. 80 – 85.
9. Очеретнюк А. А. Коррекция морфологических изменений в легких крыс инфузионными растворами при экспериментальной ожоговой болезни / А. А. Очеретнюк, О. А. Яковлева, О. В. Паламарчук // Медицина и образование в Сибири. – 2015. – № 2.
10. Пасечка Н. В. Морфология кишки при опіковій хворобі та після корекції ентеросорбентами: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук: спец. 14.03.16 «Гістологія, цитологія, ембріологія» / Н. В. Пасечка. – Київ, - 1996. – 47 с.
11. Перетягин С. П. Состояние тромбоцитарного звена системы гемостаза, прооксидантного и антиоксидантного потенциалов в динамике ожоговой болезни / С.П. Перетягин, О.В. Костина // Клинич. лаб. диагностика.-2011. №4. С. 33–35.
12. Уголев А. М. Исследования пищеварительного аппарата у человека / А.М. Уголев, Н.Н. Иезуитова, У.Г. Масевич // - Л.: Наука. - 1969. – 216 с.

Реферати

ОБЩАЯ ПРОТЕОЛИТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ТКАНЕЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОЖГОВОЙ БОЛЕЗНИ

Харченко С. В.

При ожоговой болезни на 1-е и 7-е сутки после ожога снижается общая протеолитическая активность в тканях поджелудочной железы крыс, в сравнении с контролем.

Ключевые слова: экспериментальная ожоговая болезнь, поджелудочная железа, общая протеолитическая активность.

Стаття надійшла 25.05.2016 р.

GENERAL PROTEOLYTIC ACTIVITY OF PANCREAS TISSUES AT BURN DISEASE

Kharchenko S.V.

General proteolytic activity in pancreas tissues of the rats is decreased at the 1 day and the 7 day after burn under conditions of burn disease, compared with the control.

Key words: experimental burn disease, pancreas, general proteolytic activity.

Рецензент Волков К.С.

УДК 616.831-005.1:615.015:615.21:612.13

О. А. Ходаківський, Н.В. Жабсєдова, І. І. Рокунєць, Г. В. Загорій
Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, м. Вінниця,
Навчально-науково-дослідна лабораторія з доклінічної оцінки нових лікарських засобів та
біологічно-активних сполук «Фармадар», ІрАГ «Фармацевтична фірма «Дарниця»»

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ВПЛИВУ АДЕМОЛУ ТА НІМОДИПІНУ НА ЦЕРЕБРАЛЬНУ ГЕМОДИНАМІКУ В КОРІ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

В дослідях на щурах із моделлю субарахноїдального крововиливу (введення у попередньо катетеризований субарахноїдальний простір гепаринізованої аутокрові об'ємом 0,1 мл/100 г) спостерігалось двократне зменшення об'ємної швидкості кровоплину в судинах кори головного мозку в межах проєкції середньої мозкової артерії у перші 96 год після моделювання патології. Експериментальна терапія промисловим зразком ампульного 1,0 % розчину 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанолу гідрохлориду («Адемол-Дарниця» Дарниця, Україна), умовно ефективною дозою 2 мг/кг внутрішньовенно через кожні 24 год впродовж 4-х діб модельного геморагічного інсульту, аналогічно до німодипіну (30 мг/кг), перешкождала зниженню церебральної гемодинаміки. Так, в кінці дослідження «Адемолу» показник об'ємної швидкості кортикального кровоплину залишався вищим відносно тварин групи контрольної патології в середньому на 30,5 %. Стимулювальний вплив «Адемолу» на кровоплин в корі мозку, є важливою складовою його нейропротекторної дії в умовах геморагічного інсульту. З огляду на те, що досліджуваний препарат, окрім стимулювального впливу на церебральну гемодинаміку, має якості модулятора активності NMDA-рецепторів – є перспективною подальша поглиблена доклінічна оцінка його ефективності при терапії інсульту.

Ключові слова: «Адемол», субарахноїдальний крововилив, німодипін.

Серед багатьох механізмів захисної дії деяких церебропротекторних засобів, які використовуються для лікування гострої церебральної ішемії, зокрема в умовах геморагічного інсульту (ГІ), провідне місце посідає спроможність препарату покращувати мозковий кровообіг, за рахунок зменшення рефлекторного вазоспазму [6, 7]. За даними наших попередніх досліджень, які були присвячені вивченню протішемічних властивостей одного із похідних адамант ану, промислового зразка ампульного 1,0 % розчину 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанолу гідрохлориду («Адемол»), встановлено, що лікувальне введення цього препарату в організм щурів із внутрішньомозковим крововиливом (ВМК) важкого ступеня тяжкості та субарахноїдального крововиливу (САК) зменшує показник летальності на рівні мексидолу, цитиколіну та німодипіну. Нейропротекторна дія «Адемолу» пов'язана з модулювальним впливом на активність NMDA-рецепторів, усуненням енергодефіциту, метаболічного ацидозу, оксидативного ушкодження нейронів коригувальним впливом на обмін монооксиду азоту, збереженням цитоархітектоніки кори мозку, у тому числі, за рахунок зменшення апоптозу [2, 3]. Відомо, що провідною ланкою в

патогенезі розвитку САК, є рефлекторний вазоспазм, особливо судин кори, що призводить до формування тотальної ішемії головного мозку та масивної нейродеструкції. У попередніх дослідженнях, нами продемонстровано та доведено наявність у Адемолу стимулювальної дії на мозковий кровоплин в басейні внутрішньої сонної артерії при гострому порушенні мозкового кровообігу (ГПМК) за ішемічним типом [2]. Отримані дані стали підґрунтям для вивчення впливу «Адемолу» на церебральну гемодинаміку в корі головного мозку при ГІ як одного із можливих механізмів його нейропротекторної дії.

Метою роботи було з'ясувати наявність та провести порівняльну оцінку величини стимулювального впливу у промислового зразка ампульного 1,0 % розчину 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанолу гідрохлориду («Адемолу») та німодипіну на кровоплин в корі головного мозку щурів при САК.

Матеріал та методи дослідження. Порівняльну оцінку впливу промислового зразка ампульного 1,0 % розчину 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанолу гідрохлориду («Адемол») на кровоплин у корі головного мозку щурів в межах проекції середньої мозкової артерії при (СМА) вимірювали в динаміці перших 4 діб за допомогою лазердоплерографічного модуля (Віорас, США). Під пропофоловим наркозом (пропофол 60 мг/кг внутрішньоочеревинно) на місце проекції середньої мозкової артерії, де виконувався трепанаційний отвір накладався датчик для виміру об'ємної швидкості кровоплину (ОШМК). ГІ відтворювали введенням у попередньо катетеризований субарахноїдальний простір гепаринізованої аутокрові з розрахунку 0,1 мл/100 г (місце ін'єкції аутокрові локалізувалась за координатами, які відповідають точці пункції внутрішньої капсули мозку при моделюванні ВМК [1, 4, 5]). Після стабілізації ОШМК визначали її вихідний рівень. Повторні виміри кровообігу у внутрішній сонній артерії у динаміці ВМК проводили через 60 хв. після відтворення ГІ та в подальшому через кожні 24 год впродовж 4-х діб експериментальної терапії. Зважаючи на те, що переважна більшість хворих поступає до спеціалізованого лікувального закладу через 40-90 хв. з моменту розвитку судинної катастрофи та особливості патогенезу ГІ, лікування розпочинали через 1 годину після моделювання патологічного стану. «Адемол» вводили з розрахунку 2 мг/кг. За даними попередніх досліджень [2] його застосування саме в такій дозі сприяло зменшенню показника летальності щурів з різними підтипами інсульту, тому цю дозу ми вважаємо умовно ефективною при даній патології. В якості референс-препарату був обраний німодипін дозою 30 мкг/кг, «Німотоп» Bayer Pharma, Німеччина. Даний лікарський засіб вибірково взаємодіє з кальцієвими каналами L-типу та блокує трансмембранний потік кальцію. Німодипін володіє виразними вазодилатуючими та протиішемічними властивостями, попереджаючи спазми церебральних судин викликані різними біологічно активними речовинами (серотоніном, простагландінами та інш.) [6, 7].

Тварини групи контрольної патології в якості терапії отримували фізіологічний розчин NaCl у розрахунку 2 мл/кг. Всі препарати вводили внутрішньовенно (в/в) у попередньо катетеризовану (катетер внутрішньовенний «УНОФЛОН» 22 G, Індія) стегнову вену за допомогою інфузоматної системи В. Браун McGaw (Німеччина) упродовж 4 год. Під час інфузії тварина знаходилась у вільному положенні у спеціальній камері-пеналі (ВІОРАС, США), яка використовується для проведення подібних маніпуляцій. Введення препаратів за допомогою інфузоматної системи має низку переваг перед їх внутрішньоочеревинним застосуванням, зокрема створюється пікова концентрація препарату в крові, яка підтримується у продовж певного тривалого проміжку (під час інфузії), що наближає умови проведення експериментальної фармакотерапії до клінічних. У випадку застосування німодипіну, згідно до інструкції-виробника, інфузоматна система була затемнена.

Ефективність похідного адамантану та препарату порівняння оцінювали за динамікою (в %) ОШМК відносно початкового рівня, прийнятого за 100 %. При обліку результатів у вигляді середня \pm стандартна помилка середньої статистичну значущість між групових відмінностей розраховували за критерієм t Ст'юдента, внутрішньогрупових – за парним критерієм Вілкоксона.

Результати дослідження та їх обговорення. Результати, отримані нами в ході моніторингу ОШМК в умовах ГІ (табл. 1), вказують на те, що вже через годину після введення аутокрові у САК рівень кортикального кровоплину у всіх групах тварин знизився відносно початкового в середньому на 43-47 %. Це, по-перше, свідчило про адекватність обраної моделі ГІ, а по-друге – про інтенсивне формування зони із зниженою перфузією. Починаючи з другої доби геморагії, зниження мозкової перфузії відбувається не тільки за рахунок зовнішньої компресії судин гематомою та набряклого нервовою тканиною, а й завдяки дії вазоконстрикторних чинників. Ця теза знайшла підтвердження і в наших дослідженнях. Починаючи з другої доби

САК, церебральна гемодинаміка продовжувала погіршуватись, однак такого різкого «обвалу перфузії», яке мало місце в перші 24 години, не відмічалось. Так, наприкінці 4-ої доби після моделювання САК показник ОШМК був вірогідно нижчим відносно вихідного стану в середньому на 53 %. Отже, введення шурам у субарахноїдальний простір аутокрові в об'ємі 0,1 мл/100 г упродовж усього гострого періоду ГІ (4 доби) супроводжується зниженням рівня мозкового кровоплину більш ніж удвічі відносно вихідного стану.

Таблиця 1

Динаміка об'ємної швидкості мозкового кровоплину в судинах кори у щурів із субарахноїдальним крововиливом в проекції середньої мозкової артерії на тлі курсової терапії «Адемол» або німодипіном (M±m, n=7)

| Термін спостереження | Контрольна патологія | | Німодипін (30 мкг/кг) | | Адемол (2 мг/кг) | |
|---|----------------------|----------|-----------------------|----------|------------------|----------|
| | мл/хв | зміни, % | мл/хв | зміни, % | мл/хв | зміни, % |
| Вихідний стан ОШМК | | | | | | |
| – | 6,40±0,01 | – | 6,38±0,01# | – | 6,54±0,10 | – |
| Динаміка ОШМК після моделювання САК через | | | | | | |
| 1 год | 3,61±0,05* | -43,6 | 3,51±0,05*# | -45,0 | 3,45±0,05*# | -47,3 |
| 24 год | 3,39±0,05* | -47,1 | 4,31±0,06*# | -32,5 | 4,11±0,06*^# | -37,2 |
| 48 год | 3,24±0,04* | -47,4 | 4,76±0,04*# | -25,4 | 4,45±0,07*^# | -32,0 |
| 72 год | 3,08±0,03* | -51,9 | 5,11±0,05*# | -19,9 | 4,73±0,08*^# | -27,7 |
| 96 год | 3,01±0,01* | -53,0 | 5,84±0,05*# | -18,5 | 5,07±0,06*^# | -22,5 |

Примітки: САК – субарахноїдальний крововилив; ОШМК – об'ємна швидкість мозкового кровоплину; * – p<0,05 відносно вихідного стану в середині групи; # – p<0,05 відносно контрольної патології; ^ – p<0,05 відносно німодипіну.

«Адемол», як і німодипін, вже після одноразового введення значно (відповідно на 27,1 % і 21,2 %, p<0,05 відносно групи контрольної патології) збільшували кортикальне кровопостачання головного мозку щурів із САК. На 4-ту добу окремої терапії щурів з ГІ «Адемол» та німодипіном кровоплин у кортикальних судин мозку збільшився відносно групи контрольної патології в середньому на 68,4 та 94,1 %. При цьому, за величиною стимулювального впливу на мозкову гемодинаміку «Адемол» упродовж усього терміну спостереження, починаючи з першої доби поступався референс-препарату в середньому на 4,8-15,2 % (p<0,05). Однак попри це, у «Адемолу» є переваги перед німодипіном, одна з яких полягає у можливості використовувати його для недиференційованої терапії ГІМК. Таким чином, результати проведених досліджень свідчать, що на тлі застосування в умовах модельного САК промислового зразка ампульного 1,0 % розчину 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанолу гідрохлориду («Адемол») покращується кортикальний кровоплин. Ця властивість досліджуваного похідного адамантану, є важливою складовою та, очевидно, первинною ланкою його церебропротекторної дії в умовах ГІ.

Висновки

1. Введення у попередньо катетеризований субарахноїдальний простір гепаринізованої аутокрові об'ємом 0,1 мл/100 г супроводжується двократним зменшенням у перші 96 год після моделювання патології рівня кортикального кровоплину головного мозку.
2. Застосування в умовах модельного САК промислового зразка ампульного 1,0 % розчину 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанолу гідрохлориду («Адемол») дозою 2 мг/кг в/в сприяє збільшенню кортикального кровоплину в проекції середньої мозкової артерії, що може лежати в основі його церебропротекторних властивостей.

Перспективи подальших досліджень. З огляду на те, що досліджуваний препарат, окрім стимулювального впливу на кортикальний кровоплин головного мозку, має якості модулятора активності NMDA-рецепторів, він є перспективним для подальшої поглибленої доклінічної оцінки його ефективності в недиференційованій терапії інсульту.

Список літератури

1. Жабєєдова Н. В. Скринінг церебропротекторних властивостей промислового зразка ампульного розчину 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанолу гідрохлориду («Адемол») на моделях гострого порушення мозкового кровообігу за геморагічним типом / Н. В. Жабєєдова, Г. В. Загорій, О. А. Ходаківський // Вісник морфології. – 2016, Т. 22, № 1. – С. 71-77.
2. Ходаківський О. А. Патогенетичне обґрунтування доцільності використання нових похідних адамантану при експериментальній терапії гострої ішемії головного мозку та міокарда (експериментальне дослідження) : автореф. дис. д. мед. н. : спец. 14.03.05 – фармакологія / О. А. Ходаківський. – Одеса., -2014. – 24 с.
3. Ходаківський О. А. Характеристика протиішемічних та мнемотропних властивостей адемолу при модельному гострому порушенні мозкового кровообігу / О. А. Ходаківський // Фізіологічний журнал. – 2013. – Т. 59, № 5. – С. 71-77.
4. Чекман И. С. Доклиническое изучение специфической активности потенциальных нейропротективных препаратов: метод. Рекомендации / И. С. Чекман, Ю. И. Губский, И. Ф. Беленичев [и др.]. – Киев, -2010. – 81 с.

5. Ярош О. К. Метод відтворення інтрацеребральної геморагії у білих щурів / О. К. Ярош, С. В. Кириченко, С. П. Халімончик [та ін.] // Кровообіг та гемостаз. – 2005. – № 1. – С. 77-81.
6. Connolly E. S. Jr. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association / American Stroke Association. / E. S. Jr. Connolly, A. A. Rabinstein, J. R. Carhuapoma [et al.] // Stroke. – 2012. – Vol. 43. – P. 1711-1737.
7. Morgenstern L. B. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / L. B. Morgenstern, J. C. Hemphill 3rd, C. Anderson Carhuapoma [et al.] // Stroke. – 2010. – Vol. 41. – P. 2108-2129.

Реферати

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ АДЕМОЛА И НИМОДИПИНА НА ЦЕРЕБРАЛЬНУЮ ГЕМОДИНАМИКУ В КОРЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Ходаковський А.А., Жабоедова Н.В., Рокунець І.Л., Загорій Г.В.

В течение первых 4 суток модельного субарахноидального кровоизлияния (введение в предварительно катетеризированное субарахноидальное пространство крыс гепаринизированной аутокрови объемом 0,1 мл/кг), наблюдалось двукратное уменьшение объемной скорости кровотока в сосудах коры головного мозга в пределах проекции средней мозговой артерии. Экспериментальная терапия промышленным образцом ампульного 1,0 % раствора 1-адамантилетилокси-3-морфолино-2-пропанола гидрохлорида («Адемола-Дарница» Дарница, Украина), условно эффективной дозой 2 мг/кг каждые 24 ч в течение 4-х суток модельного геморрагического инсульта, препятствовала снижению церебральной гемодинамики. Так, в конце опыта показатель объемной скорости кортикального кровотока, был достоверно выше уровня этого показателя у животных группы контрольной патологии в среднем на 30,5%. Стимулирующее влияние «Адемола» на кровоток в коре мозга, является важной составляющей его нейропротекторного эффекта в условиях геморрагического инсульта. Учитывая то, что исследуемый препарат, кроме стимулирующего влияния на кортикальный кровоток, обладает качествами модулятора активности NMDA-рецепторов, он является перспективным для дальнейшей углубленной доклинической оценки его эффективности в недифференцированной терапии инсульта.

Ключевые слова: «Адемола», субарахноидальное кровоизлияние, нимодипин.

Стаття надійшла 12.06.2016 р.

COMPETITIVE ESTIMATION OF INFLUENCE OF ADEMOL AND NIMODIPINE

Khodakovskiy O.A., Zhaboiedova N.V., Rokunets I.L. Zagorii G.V.

In experiments on the rats with model of intracerebral hemorrhage of middle level of heaviness (introduction of own blood in subarachnoid space of 0.1 ml/100 g) was seen twice reduction of blood circulation in region of internal carotid artery in first 96 hours after modeling of pathology. Experimental Therapy industrial design ampoule 1.0% solution of 1-adamantyletyloksy-3-morpholino-2-propanol hydrochloride ("Ademol-Darnitsa" Darnitsa, Ukraine), relatively effective dose of 2 mg / kg intravenously every 24 hours for 4 days model of hemorrhagic stroke, similar to nimodipine (30 mkg/kg) prevented the decrease in cerebral hemodynamics. Thus, at the end of the experiment on the background of the introduction of "Ademol" indicator cortical volumetric flow rate remained higher relative to control group of animals Pathology average of 30.5%. Stimulatory effect "Ademol" on blood flow in the cerebral cortex, is an important part of its neuroprotective action in hemorrhagic stroke. Given that the study drug than stimulating effect on cerebral hemodynamics, as a modulator of NMDA-receptor activity - is promising further in-depth preclinical evaluation of its effectiveness in the treatment of stroke.

Key words: «Ademol», intracerebral hemorrhage, nimodipine.

Рецензент Старченко І.І.

УДК 616.127-018:616.441-008.64-085

С. М. Чухрай

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, м. Київ

ЗМІНИ МІКРОПІНОЦИТОЗУ В КРОВОНОСНИХ КАПІЛЯРАХ МІОКАРДА ЩУРІВ ІЗ ВРОДЖЕНИМ ГІПОТИРЕОЗОМ У ВІКОВОМУ АСПЕКТІ

Методом ультраструктурного та морфометричного аналізу досліджені кровоносні капіляри міокарда 7, 45, 100 та 240 добових щурів з вродженим гіпотиреозом. Інтенсивність транцитозу оцінювали за показниками об'ємної та кількісної щільності мікропіноцитозних везикул (МПВ), їх середньої площі зрізу та фактора форми. Виміри здійснювали на напівавтоматичному пристрої обробки графічних зображень. Встановлено, що у 7-ми добових щурів із ВГТ в ендотеліальних клітинах кровоносних капілярів міокарда інтенсивність мікропіноцитозу за кількісними показниками суттєво не відрізняється від вікового контролю. У 45-и добових щурів з ВГТ підсилені процеси трансендотеліального переносу речовин, про що свідчить підвищення кількісної щільності МПП. З'являються клітини, периферійні ділянки яких переповнені МПП. Об'ємна щільність МПП залишається статистично однотипною з показником у контролі, що пов'язано, скоріш усього з одночасним збільшенням кількості при зменшенні розмірів цих структур. У 100 добових щурів із САГ кількісна щільність МПВ перевищує показник не тільки у 45-ти добових щурів із САГ, а й в контролі. Таке збільшення може відображувати підсилення транцитозу і мати компенсаторну спрямованість. У 240 добових щурів із ВГТ відбувається суттєве зменшення кількості МПВ та їх злиття, що є однією з ознак зриву компенсаторних процесів в ендотелії кровоносних капілярів міокарда.

Ключові слова: вроджений гіпотиреоз, щури, мікропіноцитоз, електронна мікроскопія, морфометрія.

Поширеність в останні десятиріччя гіпотиреозу - захворювання, викликаного зниженням біологічного ефекту гормонів щитоподібної залози на тканинному рівні або їх дефіцитом в організмі, привертає все більше уваги дослідників. Невпинно зростає число випадків вродженого