

риола на 19,5%, кортизола – на 24,1% и снижение плацентарного лактогена и прогестерона – на 28,5% и 16,7%.

Ключевые слова: этиология, плацентарная дисфункция, пиелонефрит.

Summary

STUDY OF ETIOLOGIC FACTORS BY A PLACENTA DISFUNCTIONS FOR WOMEN WITH PYELONEPHRITIS

Golubenko M. Yu.

30 expectant mothers are inspected with the physiology flow of gestational processes (group A), 30 (group B-1) - with a gestational sharp pyelonephritis, 30- (group B-2) - with a chronic pyelonephritis in the stage of remission, 30 (group B-3) - with intensifying of chronic pyelonephritis. A 100% group B-3 had a vegeto-vasculer dystonia, 68,9% - in B-2 and 38,9% - in B-1, alimertar obesity - at 42,2%, 26,7%, 21,1%, varicose illness - at 46,7%, 32,2%, 28,9%, disease of gastroenteric highway - at 36,2%, 22,2%, 18,9% accordingly. In tissue of placentas maintenance of calcium

in the group of B-1 was on 13,1%, in the group B-2 - on 22,2%, in the group B-3 - on to 30,3% large, and iron and zinc less on 17,5%, 18,0%, 20,9% and 13,6%, 15,1%, 18,6% accordingly. In the group B-1 eNOS 4a/a certainly in 60,0%, in B-2 - in 66,7%, in B-3 - in 76,7% supervisions. In the group B-1 frequency of GSTM1 0/0 is 70,0%, in B-2 - 73,3%, in B-3 - 77,1% cases. Frequency of MTHFR C677T was in the group B-1 - 53,3%, in B-2 - 56,7%, in B-3 - 63,3%. Hypovitaminosis of folic acid is diagnosed in 57,8% women of basic group, vitamin of B12 - in 74,4%, pathosiss of vagina and cervix channel - in 82,2%. For women with a pyelonephritis found out enhanceable maintenance of estriol on 19,5%, pregnenetrioldione – on 24,1% and loss of height of placenta lactogen and progesteron – on 28,5% and 16,7%.

Keywords: ethiology, placenta disfunction, pyelonephritis.

Впервые поступила в редакцию 15.02.2012 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

Экспериментальные исследования

The Experimental Researchers

91

УДК: 616.853-009.24

ПРОТЕКТОРНИЙ ЕФЕКТ КЕТОГЕННОЇ ДІЄТИ ТА ПЕНТОКСИФІЛІНУ У ВІДНОШЕННІ ДО ВИКЛИКАНИХ ХРОНІЧНИМ СТРЕСОМ ПОРУШЕНЬ З БОКУ ЗБУДЛИВОСТІ МОЗКУ ТА ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ

Годлевський Л. С., Полясний В. О., Антонян І. С.

Хронічний стрес, який викликали щодобовою іммобілізацією та електробольовим под-разненням у щурів протягом чотирьох тижнів супроводжувався зниженням середноефективних доз каїнової кислоти та пеніциліну (ED_{50}) відповідно на 41,2 та на 36,4% ($P < 0,05$). Сумісне застосування кетогенної дієти та ПТФ (100,0 мг/кг в/очер) супроводжується підвищенням ED_{50} епілептогенів у порівнянні до показника у інтактних щурів в 3,6 та в 9,4 рази відповідно. Виразність ефекту була вищою, ніж при окремому застосуванні КД та ПТФ. Посилений протекторний ефект КД та ПТФ спостерігався у відношенні до попередження стрес-викликаних виразок дванадцятипалої кишки.

Ключові слова: іммобілізаційний електробольовий стрес, судомна готовність мозку, виразка дванадцятипалої кишки, кетогенна дієта, пентоксифілін.

Вступ

Хронічний стрес супроводжується зниженням центральних катехоламінінергічних механізмів регуляції у зв'язку з чим депре-

сивні стани можуть бути представлені в якості моделі хронічного стресу [2]. З іншого боку, стрес-обумовлений дефіцит дофамінової регуляції пов'язаний з високим ри-

зиком виникнення виразкових дефектів дванадцятипалої кишки (ДПК), в той час як посилення дофамінергічної регуляції знижує вірогідність виникнення виразок [5]. Залучення катехоламінергічної системи мозку до розвитку стресорних змін може мати наслідком зміну збудливості нейрональних структур мозку [1, 2]. За умов виникнення патологічно посиленої збудливості ефективним є застосування кетогенної дієти (КД) [7]. Однак, до останнього часу не досліджувались комплексні порушення центральних нервових механізмів регуляції та виразкових змін з боку ДПК, що виникають під час хронічного стресу, а також характер впливу КД на стрес-провоковані порушення.

Метою дослідження було визначення характеру порушень збудливості мозку щурів, а також особливостей розвитку виразкового процесу ДПК за умов хронічного стресу, особливості подібних порушень на тлі застосування КД та пентоксифіліну (ПТФ), який є антиоксидантом та пригнічує вивільнення прозапальних цитокінів [3].

Матеріал та методи дослідження

Досліди проведено на щурах лінії Вістар масою 250-320 г, які знаходились за стандартних умов утримання віварію ОНМедУ. Досліди проводили згідно вимог GLP та комісії біоетики ОНМедУ (протокол № 84 від 10 жовтня 2008 р.). Імобілізаційно-електробольовий стрес (ІБС) – відтворювали шляхом щодобового чотиритижневого 10-хвилинного утримання щурів в пластмасових пеналах, яку поєднували з поодинокими ударами електричним струмом напругою 50 В та тривалістю 5 с, які наносили з інтервалом в 5 с на сакральну зону. Щурів забивали на наступну добу з моменту останнього впливу стресорного чинника і визначали площу виразкових дефектів за загальноприйнятою методикою [6].

З метою здійснення внутрішньошлуночкових ін'єкцій щурам імпантували в лівий боковий шлуночок канюлі у відповідності до координат стереотаксичного атласу (AP = 0,8; L = 1,5; H = 3,5) [4]. Канюлі фіксували до поверхні черепа за допомогою швидкотвердіючої пластмаси типу "Норакрил", і тварин використо-

ували в експериментальних спостереженнях через 10-14 діб з моменту оперативного втручання. Визначали ефективні дози епілептогенів (ED_{16} , ED_{50} , ED_{84} , ED_{100}), які попереджали виникнення характерних клонічних судом (КС) відповідно у 16, 50, 84 і 100 % щурів, здійснювали за методом пробіт-аналізу. Крім розрахунку вказаних доз, також враховували середньоквадратичне відхилення дози ED_{50} . З цією метою натрієву сіль бензилпеніциліну та каїнову кислоту («Sigma Aldrich Rus», Москва) розчиняли ex tempore виходячи із необхідності застосування різних доз препаратів (від 0,02 до 4,0 мкг для каїнової кислоти та від 100,0 до 3,000 МО для пеніциліну) в об'ємі 10 мкл 0,9% розчину NaCl, який вводили на протязі 10-15 с за допомогою мікроінектора "Hamilton" ("SGE", Австралія). Після мікроінекції тварин спостерігали в пластмасових камерах протягом 30 хв.

До складу кетогенної дієти входило 80% ліпідів, а також 3,3% вуглеводів та 16,7 % білків [7]. На вказаній дієті щурів утримували на протязі 4 тижнів починаючи з моменту відтворення моделі хронічного стресу. ПТФ («Sigma Aldrich Rus», Москва) застосовували за 30 хв до введення епілептогену в дозі 100,0 мг/кг, в/очер, а також в дозі 25,0 мг/кг, в/очер щоденно протягом чотирьохтижневого утримання на кетогенній дієті.

Для статистичної обробки даних застосовували критерій з порівнянні двох пропорцій за яким порівнювали число тварин в групах з генералізованими судомними проявами та метод ANOVA + Newman-Keuls тест

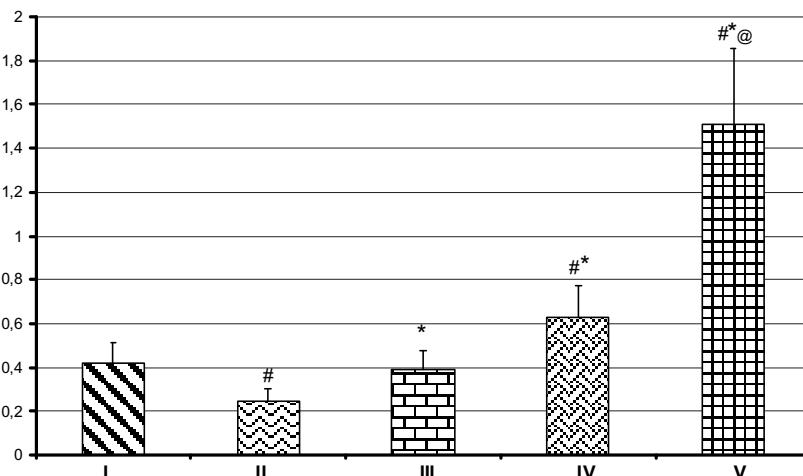


Рис. 1. Середньоефективна доза (ED_{50}) каїнової кислоти, яка викликає клонічні судоми за умов застосування кетогенної дієти та пентоксифіліну
Позначки: по вісі абсцис - I- інтактні щури; II- стресовані щури; III- пентоксифілін (ПТФ) (100,0 мг/кг, в/очер) IV- кетогенна дієта; V- кетогенна дієта+ ПТФ (100,0 мг/кг, в/очер); По вісі ординат- досліджуваний показник (в мкг).
#- $P < 0,05$ - у порівнянні до групи інтактних щурів; *- $P < 0,05$ - у порівнянні до групи стресованих щурів; @- $P < 0,05$ у порівнянні до групи стресованих щурів із застосуванням кетогенної дієти (ANOVA+ Newman – Keuls).

для решти досліджуваних показників.

Результати дослідження та їх обговорення

Середньоефективна доза (ED_{50}) КК, яка викликала клонічні судоми у половини інтактних щурів склала $0,42 \pm 0,10$ мкг. Досліджуваний показник у щурів, які перенесли стрес зменшувався у порівнянні до інтактних щурів на 41,2% ($P < 0,05$) (Рис. 1). Відтворення стресу на тлі одноразового застосування пнетоксифіліну (ПТФ) (100,0 мг/кг, в/очер) не викликало змін дози КК, ефективною щодо виникнення КС у половини експериментальних тварин – показник склав $0,39 \pm 0,09$ мкг ($P > 0,05$). В той же час, визначення показника ED_{50} на тлі застосування КД показало його підвищення в 1,5 разу у порівнянні до інтактних щурів та в 2,55 разу у порівнянні до показника, який було визначено у щурів за умов стресорної реакції ($P < 0,05$) (Рис. 1). Застосування ПТФ (100,0 мг/кг, в/очер) на тлі КД викликало підвищення середньоефективної дози КК, яка викликала КС у половини експериментальних щурів до $1,51 \pm 0,27$ мкг, що перевищувало відповідні показники в інших групах і, зокрема, цей показник був більшим, ніж в групі із застосуванням однієї КД в 2,4 разу ($P < 0,05$) (Рис. 1).

Визначення середньоефективної дози пеніциліну, яка викликала клонічні судоми у половини інтактних щурів (ED_{50}) показало, що її величина склала $236,0 \pm 17,5$ МО (Рис. 2). На тлі впливу стресорного чинника досліджуваний показник знижувався в 1,57 разу ($P < 0,05$). Стресорна реакція на тлі застосування ПТФ (100,0 мг/кг, в/очер) супроводжувався підвищенням середньоефективної дози пеніциліну – в 1,65 разу у порівнянні до інтактних щурів та в 2,6 разу у порівнянні до по-

казника у стресованих щурів за відсутності лікування ($P < 0,05$).

ED_{50} на тлі застосування кетогенна дієта з наступним стресом була вищою, ніж у інтактних та стресованих щурів відповідно в 6,4 та в 10,1 разу ($P < 0,05$). Крім того цей показник перевищував такий, який спостерігався за умов застосування ПТФ у стресованих щурів в 3,9 разу ($P < 0,05$). Середньоефективна доза пеніциліну, яка визначалася у стресованих щурів на тлі застосування кетогенної дієти та ПТФ (100,0 мг/кг, в/очер) була вищою, ніж у інтактних щурів в 9,4 разу та перевищувала таку, яка мала місце на тлі застосування одного ПТФ та кетогенної дієти

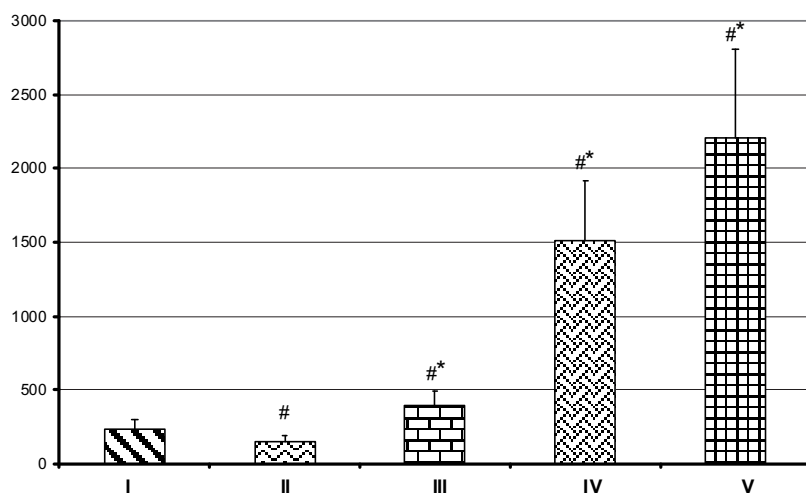


Рис. 2. Середньоефективна доза (ED_{50}) натрієвої солі бензілпеніциліну, яка викликає клонічні судоми за умов застосування кетогенної дієти та пентоксифіліну. Позначки: ті ж самі, що на Рис. 1.

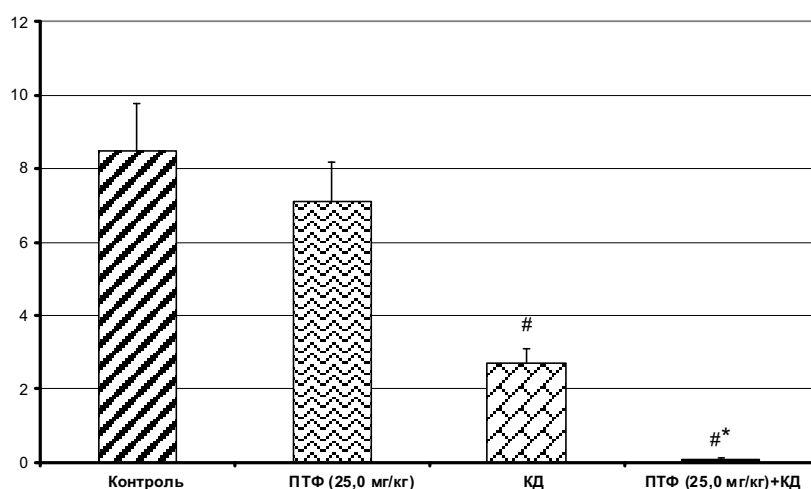


Рис. 3. Вплив пентоксифіліну, КД- кетогенна дієта. По вісі ординат – mm^2 . #- $P < 0,05$ у поєднанні та комбінованого застосування пентоксифіліну та кетогенної дієти на виразність виразкового дефекту слизової оболонки дванадцятипалої кишки. Позначки: ПТФ- порівнянні до показника в групі контролю *- $P < 0,05$ у порівнянні до показника в групі щурів із застосуванням КД (ANOVA + Newman-Keuls test)

відповідно в 5,7 разу ($P < 0,05$) та в 1,46 разу ($P > 0,05$) (Рис. 2).

Виразкові ураження ДПК визначались у всіх щурів групи контролю (хронічний стресорний вплив), а їх площа склала $8,5 \pm 0,3$ мм² (Рис. 3). В той же час, відтворення хронічного стресу на тлі застосування ПТФ (25,0 мг/кг, в/очер) супроводжувалось виникненням виразок ДПК у 8 із 10 щурів, а їх площа склала $7,1 \pm 0,3$ мм² ($P > 0,05$). За умови утримування щурів на КД та паралельного відтворення хронічного стресу виразки виникали у 5 із 11 щурів, а їх площа склала $2,7 \pm 0,4$ мм² ($P < 0,05$) (Рис. 3). Застосування ПТФ (25,0 мг/кг, в/очер) на тлі утримування щурів на КД та відтворенні стресу попереджало виникнення виразкових змін слизової оболонки ДПК ($P < 0,05$) (Рис. 3).

Таким чином, результати дійсного дослідження свідчать про те, що під впливом хронічного стресорного чинника – іммобілізаційно – електробольового впливу у щурів виникає виразкове ураження слизової оболонки ДПК, що є характерним для стресорної реакції, а також спостерігається патологічне посилення збудливості головного мозку. Причому йдеться про підвищення чутливості до впливу епілептогенів з різним механізмом дії - каїнової кислоти, яка є агоністом рецепторів збуджуючих амінокислот та натрієвої солі бензілпеніциліну, який порушує ГАМКергічне гальмування [2]. Таким чином, формування підвищеної чутливості мозку до впливу епілептогенів є неспецифічним і може відображувати комплексність патогенетичних механізмів формування функціональних стрес-індукованих порушень з боку утворень нервової системи. При цьому слід зазначити, що ефективність застосування ПТФ, який гальмує активність системи прозапальних цитокинів, свідчить про патогенетичну роль цих факторів як у виникненні виразкових уражень ДПК, так і у механізмах формування патологічного посилення збудливості структур головного мозку [1, 2, 5]. Причому, посилена продукція інтерлейкіну-1-бета а також фактору некрозу пухлин-альфа є характерною для розвитку стресу і здатна посилювати його прояви за рахунок збудження гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової вісі [1]. В свою чергу, для дії прозапальних цитокинів характерним є посилення процесів перекисного окиснення ліпідів, виснаження систем антиоксидантного захисту [3].

Виразний стрес-протекторний позитивний вплив КД, встановлений в даній роботі, може бути реалізованим за рахунок збільшення тонусу ГАМКергічної гальмівної системи, антиоксидантного потенціалу, в

тому числі як за рахунок продукції оксиду азоту, так і шляхом пригнічення впливу збуджуючих амінокислот [7].

Слід також підкреслити, що стрес – протекторний ефект сумісного застосування КД та ПТФ є більш виразним, ніж на тлі окремого використання вказаних факторів. Подібне посилення ефективності КД під впливом ПТФ також може свідчити про те, що за умов однієї КД ступінь зниження тонусу системи прозапальних цитокинів не є достатньо зниженою і під впливом ПТФ відбувається додаткове пригнічення функціональної активності прозапальних цитокинів.

Висновки

1. Застосування хронічного іммобілізаційного електробольового стресу супроводжується утворенням виразок дванадцятипалої кишки та збільшенням судомної готовності щурів до епілептогенних впливів каїнової кислоти та натрієвої солі бензілпеніциліну.
2. Утримання експериментальних щурів на кетогенній дієті попереджає формування стрес-викликаних порушень з боку слизової оболонки ДПК та збудливості головного мозку.
3. Застосування пентоксифіліну (25,0 мг/кг, в/очер) та кетогенної дієти супроводжується виникненням потенційованого стрес-протекторного впливу.

Література

1. Моделирование и механизмы подавления экспериментального эпилептического синдрома/ Л.С.Годлевский, Е.В.Кобелев, В.Ф.Мустьяца, Г.А.Дроздова // Одесса: КП ОГТ.- 2010.- 350 с.
2. Шандра А.А. Киндлинг и эпилептическая активность/ А.А.Шандра, Л.С.Годлевский, А.И.Брусенцов // Одесса: Астропринт.-1999.- 272 с.
3. Effects of pentoxifylline on TNF- \pm production by peripheral blood mononuclear cells in patients with nonalcoholic steatohepatitis/ D.G.Duman, F.Ozdemir, E.Birben, et al.// Digestive Diseases and Sciences.- 2007.- Vol.52, N10.- P.2520-2524.
4. Paxinos G, Watson C: The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. Academic Press Inc., Sydney, 1998.- 250 pp.
5. Ramakrishnan K., Salinas R.C. Peptic ulcer disease/ K.Ramakrishnan, R.C. Salinas // Am. Fam. Physician.- 2007.- Vol. 76, N7.- P. 1005-1012.
6. Szabo S. Structure- activity relations

between alkyl nucleophilic chemicals causing duodenal ulcer and adrenocortical necrosis/ S.Szabo, E.S.Reynolds, S.H.Unger // J.Pharmacol. Exp. Ther., 1982.- Vol. 223.- P. 68-76.

7. The ketogenic diet: from molecular mechanisms to clinical effects/ J.Freeman, P.Veggiotti, G.Lanzi, et al.// Epilepsy Res.- 2006.- Vol.68.- P.145-180.

Резюме

ПРОТЕКТОРНЫЙ ЭФФЕКТ КЕТОГЕННОЙ ДИЕТЫ И ПЕНТОКСИФИЛЛИНА В ОТНОШЕНИЯХ ВЫЗВАННЫХ ХРОНИЧЕСКИЙ СТРЕСС НАРУШЕНИЙ ВОЗБУДИМОСТЬ МОЗГА И ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Годлевский Л.С., Полянский В.А., Антонян И.С.

Хронический стресс, вызванный ежедневной иммобилизацией и электроболевым раздражением у крыс, сопровождался снижением средне-эффективных доз каиново́й кислоты и пенициллина (ED_{50}) соответственно на 41,2 и на 36,4% ($P < 0,05$). Совместное применение кетогенной диеты и ПТФ (100,0 мг / кг в/б) сопровождается повышением ED_{50} эпилептогенов по сравнению с показателем у интактных крыс в 3,6 и в 9,4 раза соответственно. Выраженность эффекта была выше, чем при раздельном применении КД и ПТФ. Усиленный протекторный эффект КД и ПТФ наблюдался в отношении предупреждения обусловленных стрессом язв двенадцатиперстной кишки.

Ключевые слова: иммобилизационный электроболевой стресс, судорожная готовность мозга, язва двенадцатиперстной кишки, кетогенная диета, пентоксифиллин.

Summary

PROTECTIVE EFFECT OF KETOGENIC DIET AND PENTOXYPHYLLINE UPON CHRONIC STRESS – INDUCED BRAIN EXCITABILITY AND DETERIORATION OF GUT FUNCTION

Godlevsky L.S., Polyasny V.A., Antonyan I.S.

Chronic stress which was induced via immobilization and electric painful stimuli delivered during four weeks was followed by the decrease of effective dosages of kainic acid and penicillin (ED_{50}) by 41,2 and 36,4% correspondently ($P < 0,05$). Combined usage of ketogenic diet (KD) and pentoxiphyllin (PTPh) (100,0 mg/kg i.p.) was followed by the increase of (ED_{50} of epileptogens when compared with the proper indices in intact rats by 3,6 and 9,4 times correspondently. In case of combined usage of KD and PTPH was more pronounced than after separate effects of mentioned factors. Strong stress- protection was also seen with respect of stress- induced ulceration of duodenum.

Key words: stress caused by immobilisation and painful irritation, seizure susceptibility of brain, duodenal ulcer, ketogenic diet, pentoxiphyllin.

Впервые поступила в редакцию 07.09.2011 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 577.128:612.12:615.9:546.81:636.028-055.26

ВПЛИВ МАКРОДИСПЕРСНОЇ ТА НАНОФОРМИ СВИНЦЮ НА НАКОПИЧЕННЯ ЙОГО В ОРГАНІЗМІ

Лазаренко І.А.

Національний університет біоресурсів і природокористування України,
м. Київ; e-mail: ilazarenko2009@yandex.ru

Проведено дослідження накопичення макродисперсної та наноформи свинцю в легенях, серці та мозку щурів. Виявлено, що наночастинки свинцю накопичуються в меншій кількості в порівнянні зі свинцем у формі макроскопічних дисперсій.

Ключові слова: макродисперсна форма свинцю, наноформа свинцю, легені, серце, мозок.

Вступ

Відомо, що антропогенна діяльність супроводжується розсіюванням значної кількості хімічних елементів залучених до міграційного процесу. Найбільші забрудню-

вачі довкілля – солі важких металів, які характеризуються широким спектром негативного впливу на організм тварин та людей і надходячи в організм, по-різному накопичуються в органах і тканинах [1].

Особливу небезпеку становлять спо-