

Найбільш суттєвими були зміни при стадії опікового шоку, в цей період спостерігаються 3 піки збільшення показника — через 12 год і на 2-гу–3-тю добу, коли рівень ВЖК був підвищеним в 2,57; 3,1 і 2,57 разу відповідно порівняно з контролем (рисунок). На стадії ранньої токсемії (5-та доба спостережень), показник був вищим за контроль у 2,78 разу, а на стадіях пізньої токсемії (7-ма доба) — у 2,36 разу, а на стадії септикотоксемії показник був в середньому більш ніж удвічі вищим за контроль.

Застосування «Кріохору» у здорових тварин суттєво на рівень ВЖК не впливало, крім 1, 2, 3 та 5-ї доби, коли вміст ВЖК вірогідно збільшувався (таблиця). Із отриманих даних зрозуміло, що препарат підвищує вміст ВЖК у здорових тварин. Введення КХ на фоні опікової хвороби сприяло зниженню ВЖК у середньому в 1,5 разу. Найбільш суттєвим був вплив препарату під час стадії опікового шоку (на 2-гу добу) коли рівень ВЖК, порівняно з опіком без корекції, знижувався в 1,82 разу.

Таблиця
Рівень вільних жирних кислот при введенні препарату «Кріохор» здоровим тваринам, мкмоль/л, $M \pm m$

Термін дослідження, доба	Вільні жирні кислоти, мкмоль/л
0,04	288,57±25,89
0,25	302,85±30,91
0,5	302,85±27,98
1	377,14±10,02*
2	360,00±17,54*
3	382,85±10,02*
5	360,00±21,93*
7	302,85±29,92
10	302,85±29,92
14	301,91±28,87
21	302,00±26,11
28	287,00±27,77
Контроль	271,42±20,88

Примітка. * $P < 0,05$.

Можна зробити висновок, що «Кріохор», сприяє нормалізації та збереженню ВЖК, напевно, за рахунок того, що до складу препарату входить багато ліпідів. Зокрема, згідно з даними авторів [6], які вивчали біологічні характеристики «Кріохору», методом тонкошарової хроматографії було ви-

явлено, що до складу препарату «Кріохор» входять ВЖК, а також автори зазначають наявність у препараті гормону пролактину, одним із ефектів якого, за даними [3], є ліпогенетична дія на жирову тканину, що, напевно, і може бути причиною зменшення вмісту ВЖК у тварин з опіковою хворобою.

ЛІТЕРАТУРА

1. Газохроматографічний аналіз жирних кислот крові (плазми і сироватки) та поту у хворих на псоріаз / Ю. В. Андрашко, В. Г. Коляденко, Т. С. Брюзгіна, Г. Г. Суліма // Мед. хімія. — 2001. — Т. 3, № 2. — С. 49-51.

2. Довганский А. П. Материали к патогенезу ожоговой болезни: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Кишинев, 1971. — 32 с.

3. Кочетыгов Н. И. Ожоговая болезнь. — Л.: Медицина, 1973. — 244 с.

4. Лабораторные методы исследования в клинике / Под ред. проф. В. В. Миньшикова. — М.: Медицина, 1987. — 345 с.

5. Пасечка Н. В. Морфология кишки при опіковій хворобі та після корекції ентеросорбентами: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — К., 1996. — 47 с.

6. Питько В. А. Нові підходи в лікуванні жінок з підгострими запальними захворюваннями придатків матки: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Харків, 2001. — 36 с.

УДК 616-057:656-083.98-72

А. В. Петелкакі

МОРФОМЕТРИЧНІ ПОРУШЕННЯ ІМУНОКОМПЕТЕНТНИХ ОРГАНІВ І НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ, СПРИЧИНЕНІ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЮ ТРАВМОЮ, ТА ЕФЕКТИ ПЕНТОКСИФІЛІНУ І L-ДЕПРЕНІЛУ

Одеський державний медичний університет

Вступ

Експериментальна черепно-мозкова травма (ЧМТ) є фактором, який викликає за-

гальні стресорні порушення, що супроводжуються змінами функціонального стану імунокомпетентної системи [5; 6]. Запобігти наслідкам ЧМТ мож-

на за допомогою нейромодуляторних впливів [4], у тому числі шляхом регуляції ендогенної опіатної системи та системи збуджуючих амінокис-



лот [4; 5]. Однією з малодосліджених систем, які залучаються до патогенезу ЧМТ, є дофамінергічна система мозку [3; 4]. Не вивчені питання особливостей її участі за умов модуляції активності ендогенної системи цитокінів, хоча останні беруть діяльну участь у контролі збудливості структур мозку, особливо за умов розвитку кіндлінгової хронічної епілептизації [8].

Метою цього дослідження стало вивчення морфологічних характеристик надниркових залоз, селезінки та тимуса, які є визначальними для стресподібних зрушень в організмі травмованих тварин, й особливостей цих показників за умов стимуляції функції дофамінергічної системи L-депренілом, а також дії пентоксифіліну (ПТФ), який спричинює зниження рівня ендогенних прозапальних цитокінів [7].

Матеріали та методи дослідження

Досліди проведені на щурів-самцях лінії Вістар масою 230–270 г за умов гострого експерименту.

У щурів ЧМТ заподіявали внаслідок вільного падіння вантажу (30 г) з висоти 50 см на потиличну зону черепа тварин, яких за умов ефірного рауш-наркозу фіксували так, щоб траєкторія падіння ванта-

жу була перпендикулярною до поверхні черепа тварини [4]. За подібних умов у щурів відтворювалися порушення, що характеризувались як ЧМТ середнього ступеня тяжкості [4].

Через 24 год після заподіяння ЧМТ тварин піддавали етаназії шляхом введення розчину нембуталу (100,0 мг/кг, внутрішньочеревинно). Після ретельного відсепарування навколишніх тканин вимірювали масу тимуса, селезінки, а також лівої та правої надниркових залоз. Надниркові залози, які використовували для виготовлення зрізів, забарвлювали гематоксилін-еозином, фіксували в 10%-му нейтральному розчині формаліну. Товщину кіркового та мозкового шарів надниркових залоз вимірювали за допомогою окуляр-мікрометра.

У деяких експериментальних групах за 60 хв до ЧМТ тваринам вводили блокатор моноаміноксидази типу В L-депреніл ("Gedeon Richter", Угорщина), дозами 0,1 та 0,5 мг/кг, внутрішньочеревинно; а також ПТФ ("Serva", США) дозами 25,0 і 100,0 мг/кг, внутрішньочеревинно. Тваринам групи контролю за аналогічних умов вводили фізіологічний розчин NaCl.

Результати досліджень обробляли статистично з використанням загальноприйнятих у медико-біологічних дослі-

дженнях критеріїв (метод ANOVA+ і тест Newmann — Keuls).

Результати дослідження та їх обговорення

При ЧМТ виявлено збільшення маси надниркових залоз: лівої на 13,0 % порівняно з контролем ($P < 0,05$), а правої — на 38,1 % ($P < 0,05$) (табл. 1). Крім того, спостерігалось зменшення маси селезінки та тимуса — відповідно на 31,7 і 30,2 % ($P < 0,05$).

У групі щурів, у яких ЧМТ відтворювали на фоні застосування L-депренілу дозою 0,1 мг/кг, маса надниркових залоз — і лівої, і правої — була відповідно вищою порівняно з контролем на 39,7 і 36,5 % ($P < 0,05$) (див. табл. 1). Маса селезінки і тимуса була меншою, ніж у контролі, на 30,8 і 24,4 % ($P < 0,05$). На фоні застосування більшої дози препарату (0,5 мг/кг, внутрішньочеревинно) маса надниркових залоз залишалася більшою, ніж у групі інтактних щурів, зліва на 22,3 % ($P < 0,05$), а справа — на 19,8 % ($P < 0,05$). Одночасно маса лівої надниркової залози була вірогідно меншою, ніж у тварин, які перенесли ЧМТ, — на 14,4 % ($P < 0,05$). Маса селезінки залишалася меншою, ніж у інтактних тварин, на 18,9 % ($P < 0,05$), але перевищувала показники у групах щурів з однією ЧМТ (на

Таблиця 1

Динаміка зміни маси надниркових залоз та імунокомпетентних органів щурів за умов черепно-мозкової травми та застосування L-депренілу і пентоксифіліну, $M \pm m$

Групи тварин	Надниркова залоза		Селезінка	Тимус
	ліва	права		
1. Інтактні щури + фіз. розчин, n=10	12,1±0,3	12,6±0,4	349,7±10,8	147,3±7,5
2. ЧМТ, n=11	17,3±0,7*	17,4±0,6*	238,8±9,9*	102,8±6,8*
3. ЧМТ + L-депреніл (0,1 мг/кг, в/очер), n=10	16,9±0,7*	17,2±0,6*	242,0±11,2*	111,4±8,0*
4. ЧМТ + депреніл (0,5 мг/кг, в/очер), n=10	14,8±0,6*#	15,1±0,7*	283,5±10,4*#@	127,6±8,6
5. ЧМТ + ПТФ (25,0 мг/кг, в/очер), n=10	15,9±0,8*	16,7±0,7*	251,4±8,7*	106,3±7,2
6. ЧМТ + ПТФ (100,0 мг/кг, в/очер), n=10	14,3±0,7*#@	15,5±0,8*	294,1±12,2*#@	136,6±9,4#
7. ЧМТ + L-депреніл (0,1 мг/кг, в/очер) ПТФ (25,0 мг/кг, в/очер), n=12	12,4±0,5#@	13,2±0,6#@	350,4±13,8#@	145,2±8,6#@

Примітка. У табл. 1 і 2: # — $P < 0,05$ порівняно з групою 1; * — $P < 0,05$ порівняно з групою 2; @ — $P < 0,05$ порівняно з групою 3.



18,7 %, $P < 0,05$) та у щурів із ЧМТ і застосуванням L-депренілу меншою дозою — на 17,1 % ($P < 0,05$). Маса тимуса за умов застосування L-депренілу дозою 0,5 мг/кг не відрізнялася від показника в групах інтактних щурів і тварин з однією ЧМТ ($P > 0,05$).

За умов застосування ПТФ (25,0 мг/кг, внутрішньочеревинно) маса надниркових залоз перевищувала показник в інтактних щурів як зліва, так і справа — відповідно на 31,4 і 32,5 % ($P < 0,05$). Також меншими за показники в інтактних тварин були маса селезінки (на 28,1 %, $P < 0,05$) і тимуса — на 27,8 % ($P < 0,05$). Під впливом ПТФ дозою 100,0 мг/кг маса лівої та правої надниркових залоз зменшувалася порівняно з показником у групі щурів з однією ЧМТ — відповідно на 17,3 % ($P < 0,05$) і 11,0 % ($P > 0,05$). При цьому їх маса перевищувала показник у групі інтактних тварин відповідно на 18,2 і 23,0 % ($P < 0,05$). Слід також зазначити, що маса лівої залози зменшувалася порівняно з масою лівої залози у групі щурів із ЧМТ, яким застосовували L-депреніл дозою 0,1 мг/кг, на 15,4 % ($P < 0,05$). Маса селезінки перевищувала показник у групах з однією ЧМТ і ЧМТ із застосуванням L-депренілу дозою 0,1 мг/кг відповідно на 23,2 і 21,5 % ($P < 0,05$). Маса тимуса не відрізнялася від показника в групі інтактних щурів і вірогідно перевищувала його в групі тварин з однією ЧМТ (на 32,9 %, $P < 0,05$).

Комбіноване застосування L-депренілу (0,1 мг/кг, внутрішньочеревинно) та ПТФ (25,0 мг/кг, внутрішньочеревинно) за умов відтворення ЧМТ супроводжувалося виразним зменшенням маси лівої та правої надниркових залоз порівняно з показниками в групі щурів з однією ЧМТ — відповідно на 28,3% і 24,1 % ($P < 0,05$). Крім того, досліджувані показники були вірогідно меншими, ніж у щурів із ЧМТ, яким вводили

L-депреніл дозою 0,5 мг/кг (зліва — на 19,4 %, $P < 0,05$; справа — на 14,4 %, $P < 0,05$), а також ПТФ дозою 100,0 мг/кг (зліва — на 15,3 %, $P < 0,05$; справа — на 17,4 %, $P < 0,05$). Маса селезінки була більшою, ніж у тварин в групі з однією ЧМТ, на 46,7 % ($P < 0,05$), та ніж у групах щурів із ЧМТ, яким застосовували депреніл дозою 0,5 мг/кг (на 23,6 %) і ПТФ дозою 100,0 мг/кг (на 19,1 %), $P < 0,05$. Маса тимуса перевищувала показник у групі з однією ЧМТ на 41,2 % ($P < 0,05$) і в групах щурів, яким застосовували дози L-депренілу 0,1 мг/кг (на 30,3 %, $P < 0,05$) і ПТФ 25,0 мг/кг (на 36,6 %, $P < 0,05$).

В окремій серії дослідів вимірювали товщини шару кіркової та мозкової речовини лівої надниркової залози (табл. 2). За умов відтворення ЧМТ у щурів спостерігали потовщення кіркового шару — на 23,8 % і мозкового — на 25,8 % порівняно з відповідними показниками в групі контролю ($P < 0,05$). При окремому застосуванні L-депренілу та ПТФ спостерігалася тенденція до зменшення шару кори надниркової залози, товщина якого не відрізнялася від показника в групі інтактних щурів ($P > 0,05$). У групі щурів, які отримували найвищу дозу (100,0 мг/кг) ПТФ, цей показник залишався вірогідно вищим, ніж в інтактних щурів (на 16,6 %, $P < 0,05$). Під впливом комбіно-

ваного застосування L-депренілу та ПТФ товщина кіркового шару надниркових залоз вірогідно зменшувалася порівняно з показником у групі щурів з однією ЧМТ (на 17,7 %, $P < 0,05$). Досліджуваний показник був вірогідно меншим, ніж у групі щурів із ЧМТ, яким ПТФ застосовували дозою 100,0 мг/кг, — на 12,6 %, ($P < 0,05$).

За умов відтворення ЧМТ також спостерігалася потовщення шару мозкової речовини надниркових залоз (на 25,8 %) порівняно з показником у групі інтактних щурів ($P < 0,05$). Цей показник залишався вірогідно нижчим у всіх групах тварин із ЧМТ, яким окремо застосовували L-депреніл і ПТФ (див. табл. 2). Під впливом поєднаного застосування препаратів спостерігалася зменшення шару мозкової речовини порівняно з тваринами з однією ЧМТ (на 18,8 %; $P < 0,05$). Причому досліджуваний показник у цій групі був вірогідно меншим, ніж у тварин із ЧМТ, яким застосовували L-депреніл дозою 0,5 мг/кг (на 15,2 %; $P < 0,05$) і ПТФ дозою 100,0 мг/кг (на 15,4 %; $P < 0,05$).

Таким чином, наведені дані свідчать про те, що за умов відтворення ЧМТ у щурів відбуваються типові для стресорної реакції зміни з боку надниркових залоз, а також селезінки та тимуса [4]. У тварин спостерігається збільшення ма-

Таблиця 2

Динаміка ширини шарів надниркових залоз у щурів за умов ЧМТ і застосування L-депренілу та пентоксифіліну, $M \pm m$

Групи тварин	Кіркова зона, мкм	Мозкова речовина, мкм
1. Інтактні щури + фіз. розчин, n=10	706,3±28,1	653,8±26,2
2. ЧМТ, n=11	873,9±36,5*	822,4±32,7*
3. ЧМТ + депреніл (0,1 мг/кг, в/очер), n=10	812,8±29,2	807,5±26,8*
4. ЧМТ + депреніл (0,5 мг/кг, в/очер), n=10	793,6±26,9	787,3±28,6*
5. ЧМТ + ПТФ (25,0 мг/кг, в/очер), n=10	830,8±35,0	805,2±32,9*
6. ЧМТ + ПТФ (100,0 мг/кг, в/очер), n=10	803,4±33,9	789,8±30,1*
7. ЧМТ + L-депреніл (0,1 мг/кг, в/очер) і ПТФ (25,0 мг/кг, в/очер), n=12	749,6±27,3#	667,9±28,4#



си надниркових залоз при зменшенні її в імунокомпетентних органах. Застосування L-депренілу та ПТФ спричинює дозозалежні протективні ефекти щодо зазначених порушень.

Отримані результати свідчать про те, що пригнічення моноаміноксидази типу В за допомогою L-депренілу запобігає змінам маси селезінки, тимуса та надниркових залоз, викликаним ЧМТ, тобто йдеться про протистресорний вплив активації дофамінергічної системи мозку. Подібний ефект спричиняє ПТФ, який здатен пригнічувати вивільнення ендогенних прозапальних цитокінів, зокрема, інтерлейкіну-1-бета та фактора некрозу пухлин альфа [7]. Можна вважати, що поєднаний вплив препаратів, який супроводжується посиленням загальної протистресорної дії, зумовлений їх впливом на різні ланки патогенетичних порушень, спричинених ЧМТ. Можна припустити, що зменшення рівня прозапальних цитокінів, яке є наслідком впливу ПТФ, супроводжується зменшенням інтенсивності перекисного окиснення ліпідів, а за цих умов стимуляція дофамінергічної системи, яка є досить чутливою до впливу перекисних сполук, найбільш ефективна.

Зважаючи на зміни з боку імунокомпетентних органів — селезінки та тимуса — в ефектах, які спостерігалися, важливо зазначити, що дофамінергічна система головного мозку відіграє суттєву роль у регуляції імунологічної реактивності організму. Так, у роботі [1] встановлено, що попереднє застосування галоперидолу (1,0 мг/кг, внутрішньочеревинно), який є блокатором дофамінергічних рецепторів, повністю запобігало стимуляції розеткоутворення, спричиненого мураміддипептидом дозою 1,0 мг/кг, що свідчить про наявність дофамінергічних механізмів регуляції імунологічної відповіді. Причому авто-

ри виявили, що подібний ефект дофамінергічної системи реалізується на рівні центральних механізмів, тому що перерізання гіпофізарної ніжки блокує вплив мурамідпептиду на реакцію розеткоутворення [1; 2].

Таким чином, отримані результати свідчать про важливе значення центральної дофамінергічної регуляції в формуванні спричинених ЧМТ неспецифічних стресподібних порушень, а також про залежність її активності від рівня функціонального стану ендогенної системи прозапальних цитокінів. Ці дані можуть мати перспективне значення при подальшому дослідженні захворювань головного мозку та розробці відповідної патогенетично обґрунтованої терапії на основі поєднаної фармакологічної регуляції дофамінергічної та цитокінової систем.

Висновки

1. Дофамінергічна система мозку й ендогенна система прозапальних цитокінів мають важливе патогенетичне значення у розвитку неспецифічних стресподібних порушень з боку надниркових залоз та імунокомпетентних органів, спричинених ЧМТ.

2. L-депреніл і пентоксифілін викликають дозозалежні позитивні терапевтичні ефекти щодо порушень, спричинених ЧМТ, а за умов комбінованого застосування цих препаратів виникає потенційований терапевтичний вплив.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Участие дофаминергической системы в стимулирующем иммунный ответ эффекте мурамилпептида* / Е. Л. Альперина, З. Зидек, Г. В. Идова, Л. В. Девойно // Бюл. экспер. биол. и мед. — 1988. — Т. 106, № 8. — С. 198-199.

2. *Девойно Л. В., Ильюченко Р. Ю.* Моноаминергические системы в регуляции иммунной реакции. — Новосибирск, 1983.

3. *Меерсон Ф. З.* Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. — М.: Медицина, 1984. — 272 с.

4. *Шандра О. А., Годлевський Л. С., Волохова Г. А.* Вплив ушкодження структур мозку каїновою кислотою на судомні реакції тварин, що перенесли черепно-мозкову травму // Фізіол. журнал. — 1993. — № 2-3. — С. 3-14.

5. *Шандра А. А., Годлевский Л. С., Брусенцов А. И.* Киндлинг и эпилептическая активность. — Одесса: Астропринт, 1999. — 272 с.

6. *Bauer R., Fritz H.* Pathophysiology of traumatic injury in the developing brain: an introduction and short update // Exp. Toxicol. Pathol. — 2004. — Vol. 56. — P. 65-73.

7. *Pentoxifylline and propentophylline are inhibitors of TNF-alpha release in monocytes activated by advanced glycation endproducts* / I. Meiners, S. Hauschildt, K. Nieber, G. Munch // J. Neural. Transm. — 2004. — Vol. 111, N 3. — P. 441-447.

8. *The role of TNF- α in amygdala kindled rats* / A. A. Shandra, L. S. Godlevsky, R. S. Vastyanov et al. // Neuroscience Research. — 2002. — Vol. 42. — P. 147-153.

