

Петерсоне и др. *Экспериментальная и клиническая фармакотерапия*. Рига: Зинатне, 1990. Вып. 19. С. 63–66.

4. Muscle carnitine availability plays a central role in regulating fuel metabolism in the rodent / C. Porter et al. *J Physiol*. 2017. Vol. 595, № 17. P. 5765–5780.

5. A fatty acid analogue targeting mitochondria exerts a plasma triacylglycerol lowering effect in rats with impaired carnitine biosynthesis / C. Lindquist et al. *PLoS ONE*. 2018. Vol. 13,

№ 3. P. e0194978. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194978>.

6. Effects of ischemia-reperfusion and pretreatment with mildronate on rat liver mitochondrial function / S. Trumbekaitė et al. *Pharmacological Reports*. 2009. Vol. 61. P. 859–869.

7. Effects of Long-Term Mildronate Treatment on Cardiac and Liver Functions in Rats / E. Liepinsh et al. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2009. Vol. 105, № 6. P. 387–394.

8. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації)

/ за ред. член-кор. АМН України О. В. Стефанова. Київ: Авіценна, 2001. С. 344.

9. Прозоровский В. Б. Табличный метод определения средних эффективных мер воздействия на биологические объекты. *Токс. вестник*. 1998. № 1. С. 28–32.

Надійшла до редакції 04.03.2019

Рецензент д-р мед. наук,
проф. П. Б. Антоненко,
дата рецензії 19.03.2019

УДК 615.2

Л. Б. Бондаренко, І. С. Блажчук, В. М. Коваленко

ВПЛИВ МІЛДРОНАТУ ТА ТІАТРИАЗОЛІНУ НА ПЕЧІНКУ ЗА УМОВ ЕТАНОЛ-ІНДУКОВАНОГО ГЕПАТИТУ

Метою даної роботи було вивчення впливу на печінку за умов етанол-індукованого гепатиту препарату Мілдронат (мелдоніум) у порівнянні з Тіотриазоліном (як референтним гепатопротектором), а також визначення антидотної дії мелдоніуму за гострого отруєння етанолом.

Установлено, що мелдоніум у терапевтичних дозах за гепатопротекторною активністю не поступається препарату порівняння — Тіотриазоліну. Захисний індекс мелдоніуму за умов гострого отруєння етанолом становить 1,42.

Ключові слова: мелдоніум, етанол, алкогольний гепатит.

UDC 615.2

L. B. Bondarenko, I. S. Blazhchuk, V. M. Kovalenko

INFLUENCE OF MILDRONATE AND TIATRIAZOLIN ON THE LIVER WITH ETHANOL-INDUCED HEPATITIS

The aim of this work was to compare Mildronate (meldonium) and Thiotriazolinum (as reference hepatoprotector) effects on the liver with alcohol hepatitis model, as well as the meldonium antidotal action determination for acute ethanol toxicity.

It was established that meldonium in therapeutic doses did not differ from reference preparation thiotriazolinum as for hepatoprotective activity. The protective index of meldonium for acute ethanol toxicity was 1.42.

Key words: meldonium, ethanol, alcohol hepatitis.

УДК 616-092-616.6-616-006

Р. В. Савчук, канд. мед. наук, доц.

ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН АКТИВНОСТІ АЦЕТИЛХОЛІНЕСТЕРАЗИ В АРТИФІЦІЙНОМУ СЕЧОВОМУ МІХУРІ (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

Одеський національний медичний університет

Виникнення нових технологій, анестезіологічної допомоги спричинило бурхливий розвиток реконструктивно-відновної хірургії в урології [1; 2]. Формування артіфіційного сечового міхура з ділянки клубової кишки визнано найефективнішим методом деривації сечі при лікуванні інвазивного раку сечового міхура [3]. Ерекільна дисфункція та нетримання сечі —

основні ускладнення, з якими зіштовхується пацієнт у пізньому післяопераційному періоді після ентероцистопластики [4–6].

Нервова регуляція порушена через втрату механізмів рефлекторного відкриття шийки сечового міхура, адекватного рефлекторного розслаблення сфінктера при сечовипусканні. Це створює відносну інфравезикальну обструкцію, виникає дисбаланс, що, у свою чергу, спричинює порушення сечовипускан-

ня і нагромадження залишкової сечі [7].

Формування неоциста з *ileum* для виконання нехарактерних функцій і прагнення поліпшити скоротливі властивості необладера змусило нас провести вивчення активності ацетилхолінестерази (АХЕ) в стінці артіфіційного сечового міхура.

Ацетилхолінестераза (ацетилхолін-ацетилгідролаза, АХЕ, К.Ф. 3,1,1,7) — фермент, який відіграє ключову роль при пе-

редачі збудження у центральній і периферичній нервовій системі. За сучасними уявленнями, система ацетилхолін — ацетилхолінестераза є однією з основних ланок вегетативної нервової системи, через яку залучаються інші медіаторні й модуляторні процеси, що здійснюють надалі відповідні реакції ефекторних органів на центральні нервові імпульси. У тканинах органів спочатку збуджується система ацетилхолін — ацетилхолінестераза, яка потім активізує катехоламінергічну, серотонінергічну, гістамінергічну й інші медіаторні системи, що діють за принципом реципрних взаємовідношень [8; 9].

У зв'язку з цим з'ясування особливостей становлення системи ацетилхолін — ацетилхолінестераза в нових умовах функціонування і вплив нового середовища, визначення взаємозв'язку цієї системи з розвитком ферментних систем у тканинах викликає значний теоретичний і практичний інтерес.

Мета дослідження: вивчити активність ацетилхолінестерази в неоцисті через 3, 6 і 12 міс. після ілеоцистопластики.

Матеріали та методи дослідження

Експериментальні дослідження проведені на 21 самиці *mini-pigs*, середній вік — від 6 до 14 міс., тривалість експерименту становила 12 міс. Експериментальна модель артіфіційного сечового міхура була відтворена шляхом виконання цистектомії у тварин з ілеоцистопластиком під наркозом.

Методика оперативного втручання була такою. Під внутрішньовенним наркозом (тіопентал) у положенні на спині свині виконували розріз черевної стінки по середній лінії та видаляли сечовий міхур. Виділяли киш-

ковий сегмент *ileum*, розсікали уздовж протибрижового краю, надаючи їй форми кулі. Сечоводи імплантували у верхівку кондуїту, уретру зшивали з каудальною частиною. Стенти, розташовані всередині сегмента, проводили у сечоводи. Відновлювали безперервність кишки. Рану ушивали вікрилом.

У терміни 3, 6 і 12 міс. від проведеної ілеоцистопластики брали біоптати неоциста з подальшим дослідженням АХЕ.

Принцип вивчення АХЕ за методом Елмана полягає у визначенні швидкості зміни кольору реакційного розчину при 412 нм, що пропорційна активності ферменту. Виміри оптичної щільності досліджуваного розчину проводили на спектрофотометрі "Specol-210" в кюветі 1 см при довжині хвилі 412 нм. Отримані результати використовували для розрахунку активності ферменту в мкмоль/(г·год).

Дослідження проводилися на базі кафедри біохімії ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України».

Тварин виводили з досліду шляхом декапітації під наркозом, дотримуючись положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, використовуваних для експериментів або в інших наукових цілях» (Страсбург, 1986).

Вірогідність розбіжностей (р) між значеннями визначали

за t-критерієм Стьюдента. Розбіжності вважалися статистично вірогідними при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Відомо, що АХЕ належить важлива роль у процесах нейрогуморальної й синаптичної передачі, а при інгібуванні АХЕ передача нервових імпульсів знижується за рахунок того, що звільнення рецепторів від ацетилхоліну відбувається повільно (тільки шляхом дифузії).

У наших дослідженнях виявлене зниження активності АХЕ на всіх термінах спостереження з тенденцією до стабілізації на пізніх термінах спостереження щодо тканини кишечника (контроль) (табл. 1).

При вивченні активності АХЕ в інтактному *ileum mini-pigs* на початку експерименту після виконання ілеоцистопластики отримано результат ($2,33 \pm 0,16$) мкмоль/(г·год), що статистично вірогідно не відрізняється від показників, отриманих при визначенні ферменту через 3, 6 і 12 міс. відповідно. Дані результати свідчать про відсутність впливу наявності артіфіційного сечового міхура на активність АХЕ в інтактному кишечнику *mini-pigs*.

Результати активності АХЕ, отримані в необладері експериментальних тварин, різняться від вихідних даних. Через 3 міс. після виконання

Таблиця 1

Активність ацетилхолінестерази в кишечнику і неоцисті *mini-pigs* після трансплантації, $M \pm m$, мкмоль/(г·год)

Група	3 міс., n=9	6 міс., n=8	12 міс., n=8
Ілеум	$2,36 \pm 0,19$ 100,0 %	$2,28 \pm 0,20$ 100,0 %	$2,34 \pm 0,18$ 100,0 %
Неоцист	$1,64 \pm 0,11$ $p < 0,01$ 69,5 %	$1,69 \pm 0,13$ $p < 0,05$ 74,1 %	$1,87 \pm 0,12$ $p < 0,05$ 79,9 %

Примітка. р — рівень значущості розбіжностей даних щодо тканини кишечника.

ілеоцистопластики активність АХЕ в неоцисті зменшується на 30,5 % порівняно з показниками в інтактному *ileum* і становить $(1,64 \pm 0,11)$ мкмоль/(г·год) ($p < 0,01$).

Через 6 міс. після формування артіфіційного сечового міхура в його тканині активність АХЕ статистично вірогідно не змінюється порівняно з результатами, отриманими через 3 міс., дорівнюючи $(1,69 \pm 0,13)$ мкмоль/(г·год) ($p < 0,05$), але залишається зниженою на 25,9 % порівняно з інтактною *ileum*.

Вивчення активності АХЕ через 12 міс. після формування неoblадера продемонструвало стабільно низькі показники порівняно з інтактною клубовою кишкою (на 20,1 %) — $(1,87 \pm 0,12)$ мкмоль/(г·год) ($p < 0,05$). Дані результати статистично вірогідно не відрізняються від показників, отриманих в артіфіційному сечовому міхурі в експериментальних тварин через 3 і 6 міс. після початку експерименту.

Зниження активності АХЕ на всіх етапах контрольних досліджень характеризує досліджуваний трансплантат як виснажений ацетилхолінестеразою, скоротливі можливості й тонус різко знижені, з огляду на те, що це гладком'язова кишкова тканина. Методика формування неоциста передбачає розсічення кишки по протибрижовому краю і надання їй форми кулі. При цьому розсікаються циркулярно розташовані нервові волокна й судини, що не може не позначитися на нервово-м'язовій передачі, тонусі, трофіці й локальній морфологічній трансформації. Формування неоциста має на меті кондуїт низького тиску, але надлишковий об'єм і низький тиск можуть призвести до збільшення залишкової сечі й розвитку інфекції сечових шляхів.

Токсичний вплив сечі, ушкодження Мейснерового й Ауербахового сплетень, трансформація слизової оболонки не можуть не позначитися на нейрофізіологічних процесах нервової передачі, скоротливості й тонусі артіфіційного сечового міхура; цілком імовірно, велику роль у цьому відіграє зниження активності АХЕ.

Особливості активності АХЕ можна пояснити денерваційним синдромом, комплексом змін, що виникають у постсинаптичних нейронах, органах і тканинах після припинення нервового впливу на ці структури. Основним проявом денерваційного синдрому міоцитів є зникнення кінцевої пластинки, поява нових ацетилхолінових рецепторів на всьому протязі м'язового волокна. Через це підвищується загальна чутливість до ацетилхоліну всього волокна.

Основною групою препаратів, застосовуваною для корекції атонії й гіпотонії кишечника, є інгібітори АХЕ, основний представник яких — прозерин. Вивчення можливої корекції скоротливої активності неoblадера інгібіторами АХЕ і новими синтезованими хімічними сполуками є перспективним дослідженням для поліпшення функціональних можливостей артіфіційного сечового міхура.

Ключові слова: артіфіційний сечовий міхур, ацетилхолінестераза, радикальна цистектомія.

ЛІТЕРАТУРА

1. Use of sigmoid colon in orthotopic neobladder reconstruction: Long-term results / G. Nicita, A. Martini, M. T. Filocamo et al. *Int J Urol*. 2016 Dec. Vol. 23 (12). P. 984–990. doi: 10.1111/iju.13201. Epub 2016 Sep 7.
2. Pictorial review of orthotopic neobladder reconstruction: indication, normal postsurgical anatomy, and complications / H. Kubota, S. Takahashi, S. Monzawa et al. *Abdom Radiol (NY)*. 2016

Feb. Vol. 41 (2). P. 356–367. doi: 10.1007/s00261-015-0576-8.

3. Leonardo L. Monteiro, Wassim Kassouf. Radical Cystectomy is the best choice for most patients with muscle-invasive bladder cancer? Opinion: Yes. *Int Braz J Urol*. 2017 Mar-Apr. Vol. 43 (2). P. 184–187. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2017.02.03.

4. Long-term Outcomes After Bladder-preserving Tri-modality Therapy for Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer: An Updated Analysis of the Massachusetts General Hospital Experience / N. J. Giacalone, W. U. Shipley, R. H. Clayman et al. *Eur Urol*. 2017 Jun. Vol. 71 (6). P. 952–960. doi:10.1016/j.eururo.2016.12.020. Epub 2017 Jan 9.

5. Management of neobladder complications: endoscopy comes first / A. M. Moeen, A. S. Safwat, A. A. Elderwy et al. *Scand J Urol*. 2017 Apr. Vol. 51 (2). P. 146–151. doi: 10.1080/21681805.2017.1290677. Epub 2017 Feb 23.

6. Urinary function following radical cystectomy and orthotopic neobladder urinary reconstruction / A. L. Nayak, I. Cagiannos, L. T. Lavallée et al. *Can Urol Assoc J*. 2018 Jun. Vol. 12 (6). P. 181–186. doi: 10.5489/cuaj.4877. Epub 2018 Feb 23.

7. Попов А. С. Функциональные результаты ортотопической цистопластики различными сегментами желудочно-кишечного тракта: автореф. диссертации. Санкт-Петербург, 2015.

8. Kodama Y., Iino S., Shigemasa Y., Suzuki H. Properties of acetylcholine-induced relaxation of smooth muscle isolated from the proximal colon of the guinea-pig. *J Smooth Muscle Res*. 2010. Vol. 46 (4). P. 185–200.

9. Suppression of the increasing level of acetylcholine-stimulated intracellular Ca^{2+} in guinea pig airway smooth muscle cells by mabuterol / X. Song, C. Zhao, C. Dai et al. *Biomed Rep*. 2015 Nov. Vol. 3 (6). P. 778–786. Epub 2015 Aug 4.

Надійшла до редакції 13.03.2019

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Л. С. Годлевський,
дата рецензії 15.03.2019

ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН АКТИВНОСТІ АЦЕТИЛХОЛІНЕСТЕРАЗИ В АРТИФІЦІЙНОМУ СЕЧОВОМУ МІХУРІ (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

Мета дослідження — вивчення активності ацетилхолінестерази в неоцисті через 3, 6 і 12 міс. після ілеоцистопластики. Експериментальні дослідження проведені на 21 самці mini-pigs віком від 6 до 14 міс., тривалість експерименту становила 12 міс. Відомо, що ацетилхолінестерази (АХЕ) належить важлива роль у процесах нейрогуморальної та синаптичної передачі, а при інгібуванні АХЕ передача нервових імпульсів знижується за рахунок того, що звільнення рецепторів від ацетилхоліну проходить повільно (тільки за допомогою дифузії). Особливості активності АХЕ можна пояснити денерваційним синдромом, комплексом змін, що виникають у постсинаптичних нейронах, органах і тканинах після припинення нервового впливу на ці структури. Основним проявом денерваційного синдрому міоцитів є зникнення кінцевої пластинки, поява нових ацетилхолінових рецепторів на всьому протязі м'язового волокна.

Ключові слова: артіфіційний сечовий міхур, ацетилхолінестераза, радикальна цистектомія.

FEATURES OF THE ACETYLCHOLINESTERASE ACTIVITY CHANGES IN THE ARTIFICIAL BLADDER (EXPERIMENTAL STUDY)

The aim of investigation was to study the activity of acetylcholinesterase in the neobladder at 3, 6, and 12 months after ileocystoplasty. Experimental studies were conducted on 21 mini-pigs females. The age of mini-pigs was from 6 to 14 months. The duration of the experiment was 12 months. Acetylcholinesterase plays an important role in the processes of neurohumoral and synaptic transmission. The inhibited AChE makes the transmission of nerve impulses reduce due to the fact that the release of acetylcholine receptors occurs slowly (only through diffusion). The peculiarities of the activity of acetylcholinesterase can be explained by the denervation syndrome, a complex of changes that occur in postsynaptic neurons, organs and tissues after fallout of the nervous influence on these structures. The main manifestation of the denervation syndrome of myocytes is the disappearance of the end plate, the appearance of new acetylcholine receptors along the entire length of the muscle fiber.

Key words: neobladder, acetylcholinesterase, radical cystectomy.

УДК 611.24:616.12-008.331.1+612.273

Р. В. Янко, канд. біол. наук,

О. Г. Чака, канд. біол. наук,

М. І. Левашов, д-р мед. наук

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ ЛЕГЕНЕВОЇ ТКАНИНИ СПОНТАННО-ГІПЕРТЕНЗИВНИХ ЩУРІВ ПІСЛЯ ВПЛИВУ ПЕРЕРИВЧАСТОЇ ГІПОКСІЇ*Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України, Київ*

Загальновідомо, що артеріальна гіпертензія — одне з поширених захворювань, на яке страждають 20–30 % дорослого населення [1]. Широке розповсюдження поєднаної патології органів дихання і кровообігу потребує комплексного підходу не тільки до лікування таких хворих, а й до вдосконалення існуючих методів ранньої діагностики та профілактики даних захворювань. Тісний функціональний взаємозв'язок серцево-судинної та дихальної систем значною мірою зумовлює обтяжливий вплив серцево-

судинної патології на перебіг пульмонологічних захворювань, і навпаки [2]. Механізми розвитку змін у легенях при артеріальній гіпертензії досліджені недостатньо.

Сьогодні переривчаста нормобарична гіпоксія (ПНГ) все більш широко використовується в клінічній практиці для лікування і профілактики багатьох захворювань серцево-судинної, дихальної, ендокринної, травної та імунної систем, а також для підвищення неспецифічної резистентності й адаптаційних можливостей організму [3; 4].

Роботи, у яких би досліджувався вплив тривалої дії ПНГ на морфофункціональний стан легень спонтанно-гіпертензивних щурів відсутні. Більшість авторів вивчали вплив гіпоксичних газових сумішей на функціональну активність легень нормотензивних тварин [5; 6].

Медикаментозні методи лікування як артеріальної гіпертензії, так і патології легень не завжди дають позитивний результат. У зв'язку з цим дослідження морфофункціонального стану легень у щурів зі стійкою артеріальною гіпертензією і впливу на них ПНГ становить безперечний практичний інтерес.