

## Список літератури

- Белобородов В.Б. Инфекции, связанные с катетеризацией сосудов /В.Б.Белобородов //Клин. антибиотикотерапия.- 2001.- №2.- С.4-9.
- Кондратюк В.М. Мікробіологічне обґрунтування способів профілактики гнійно-запальних ускладнень, пов'язаних з катетерами: автореф. дис. ... к. мед. н.: спец. 03.00.07 "Мікробіологія" /В.М.Кондратюк.- Вінниця, 2008.- 20с.
- Ковальчук В.П. Доклінічне вивчення ефективності нових адгезивних лікарських засобів для протимікробного захисту полімерних виробів медичного призначення /В.П.Ковальчук, В.М.Кондратюк, Д.І.Гадлевська //Ліки України: Сучасні проблеми створення, дослідження та апробації лікарських засобів.- Харків, 2009.- С.47.
- Характеристика біологічних властивостей мікрофлори, виділеної з веноних та уретральних катетерів /А.Б.-Жупанов, О.П.Сорочан, В.П.Ковальчук [та ін.] //Biomedical and Biosocial Anthropology.- №11.- 2008.- С.4-6.
- Antibiotic-impregnated catheters associated with significant decrease in nosocomial and multidrug-resistant bacteremias in critically ill patients /H.Hanna, I.Raad, B.Hackett [et al.] //Chest.- 2003.- Vol.124, №3.- P.1030-1038.
- Are antiseptic-coated central venous catheters effective in a real-world setting /D.Borschel, C.Chenoweth, S.Kaufman [et al.] //Am. Journ. Infect. Control.- 2006.- Vol.34, №6.- P.388-393.

**Рымша Е.В.**

## ВЛИЯНИЕ ПРОТИВОМИКРОБНОГО ПОКРЫТИЯ КАТЕТЕРОВ НА ОРГАНИЗМ ЖИВОТНЫХ

**Резюме.** Проведено исследование действия антимикробного покрытия катетеров на структуру внутренних органов исследуемых животных. Выявлено, что на 3 сутки имплантации контрольных (стерильных катетеров) у животных наблюдали воспалительные проявления в почках, мочеточниках, мочевом пузыре. При постановке, катетеров с антисептической композицией (декаметоксин-0,5, гидроперит-3,0, поливинилбутираль-4,0, спирт этиловый-до 100 мл) воспалительные изменения в указанных органах не наблюдали.

**Ключевые слова:** антисептическое покрытие, катетеры, гистологическая структура, воспалительные изменения.

**Rymsha O.V.**

## THE INFLUENCE ANTIMICROBIAL COATING OF CATETERS ON ANIMALS

**Summary.** The study of the effect of antimicrobial coatings on catheters of structure the internal organs investigated animals. It was revealed that on the 3rd day of implantation of control (sterile catheters) in animals observed inflammatory manifestations in the kidney, ureter, bladder. When setting catheters antiseptic composition (decamethoxin-0.5 gidroperit-3,0, 4,0-polyvinylbutyral, ethanol 100 ml) inflammatory changes in these organs were not observed.

**Key words:** antiseptic coating, catheters, histological structure, inflammatory changes.

**Рецензент- д.мед.н., професор Палій Г.К.**

Стаття надійшла до редакції 15.05.2015 р.

Рымша Елена Викторовна - к.мед.н., доцент кафедри мікробіології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; rymsha\_av@ukr.net

© Поставітенко К.П.

УДК: 616.153.478.6:577.164.1:599.323.4:591.436

**Поставітенко К.П.**

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра медичної реабілітації та медико-соціальної експертизи (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

## ВПЛИВ РІЗНИХ ДОЗ КОМПЛЕКСУ ВІТАМІНІВ В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub>, В<sub>12</sub> НА БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ В ПЕЧІНЦІ ЩУРІВ З ГІПОВІТАМІНОЗНО-МЕТІОНІНОВОЮ ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЄЮ

**Резюме.** В статті наведені результати експериментальних досліджень, проведених на 59 нелінійних білих щурах-самцях, на яких створена модель гіповітамінозно-метіонінової гіпергомоцистеїнемії (ГМ ГГЦ) шляхом утримання на дієті, що позбавлена вітамінів В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub>, В<sub>12</sub>, але збагачена L-метіоніном. У тварин виявлено значну гомоцистеїнемію та активацію процесів оксидативного стресу в печінці - підвищення активності НАДФН-оксидази та вмісту малонового діальдегіду, кетогруп білків та гідропероксидів ліпідів. Щурів лікували повноцінною дієтою та вітамінними комплексами I та II, що містили 5-кратні (у порівнянні з фізіологічними) або 15-кратні дози вітамінів В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub>, В<sub>12</sub>. Виявлено, що лише вітамінний комплекс II повністю нормалізував рівень ГЦ у плазмі крові та всі показники оксидативного стресу в печінці, спровоковані ГМ ГГЦ.

**Ключові слова:** гіпергомоцистеїнемія, оксидативний стрес, комплекс вітамінів.

## Вступ

З літературних джерел відомо, що основною рушійною силою пошкодження печінки гепатотоксинами та рядом інших факторів є оксидативний стрес [Хабзей та ін., 2014; Губський, 2015]. З іншого боку відомо, що основними чинниками патогенетичної дії гіпергомоцистеїнемії (ГГЦ) є гіпометилування, оксидативний стрес

та гомистеїнування білків [Пентюк та ін., 2003; Луцок та ін., 2013; Jakubowski, 2011; Baggott, Tamura, 2015]. Виявлено, що ГГЦ є розповсюдженим в Україні явищем [Андрушко, 2008], з нею асоційовані велика кількість хвороб та станів, перш за все - серцево-судинна патологія [Заїчко та ін., 2012; van Wijngaarden et al., 2013;

Ramin Ansari et al, 2014; Chakrabarti et al., 2015; Lai, Kan, 2015]. Є поодинокі дослідження, результати яких свідчать про можливий зв'язок ГЦ з захворюваннями печінки [Пентюк, 2010; Власенко, 2013; Leach et al., 2014]. Тому актуальною проблемою є розробка гіпогімоцистеїнемічних заходів (оптимізація способу життя тощо) та інших методів корекції ГЦ [Пентюк та ін., 2007; Заїчко та ін., 2012].

До гіпогімоцистеїнемічних засобів відносяться холін, бетаїн, S-аденозилметіонін та інші речовини, а також вітаміни  $B_6$ ,  $B_9$ ,  $B_{12}$  - останні беруть безпосередню участь у елімінації гомоцистеїну (ГЦ) і часто використовуються для зниження рівня ГЦ в експерименті та в клінічних умовах [Пентюк та ін., 2007]. Так, піридоксальфосфат-залежними є ферменти транссульфування ГЦ - цистатіонін- $\beta$ -синтаза (КФ 4.2.1.22), цистатіонін- $\gamma$ -ліаза (КФ 4.4.1.1) та (разом з фолатом) процес взаємного перетворення серину та гліцину з утворенням одновуглецевого фрагменту. Фолат та кобаламін необхідні для перетворення ГЦ в метіонін (фермент метіонінсинтетаза, КФ 2.1.1.13). Але в обміні ГЦ приймає участь також вітамін  $B_2$ , на що звертають меншу увагу. Роль вітаміну  $B_2$  полягає в перетворенні за участі ферменту метилентетрагідрофолатредуктази (КФ 1.7.99.5) метилентетрагідрофолату в метилентетрагідрофолат - речовину, необхідну для перетворення ГЦ в метіонін [Пентюк та ін., 2003]. Тому до складу лікувального комплексу вітамінів крім піридоксину, фолату та кобаламіну доцільно включити також рибофлавін.

В експериментальній практиці використовують ряд моделей ГЦ, з яких найбільш природньою та наближеною до умов життя є гіповітамінно-метіонінова ГЦ (ГМ ГЦ). Остання створюється комбінованою дією високого вмісту в дієті метіоніну на фоні гіповітаміннозу вітамінів  $B_6$ ,  $B_9$ ,  $B_{12}$  [Чехун та ін., 2004]. При аналізі даних літератури не було знайдено робіт, спеціально присвячених вивченню впливу ГМ ГЦ на оксидативний стрес в печінці та розробку способу корекції цього впливу.

Мета роботи - вивчити вплив різних доз комплексу вітамінів  $B_2$ ,  $B_6$ ,  $B_9$ ,  $B_{12}$  на рівень ГЦ у плазмі крові та показники оксидативного стресу в печінці щурів за ГМ ГЦ.

### Матеріали та методи

Дослідження проведено згідно загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом України з біоетики (Київ, 2001), "Європейською конвенцією про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей" (Страсбург, 1986), інших міжнародних угод та національного законодавства в цій галузі.

Досліди проведені на 59 білих нелінійних статевозрілих щурах-самцях масою біля 200 г. Тварин знеживлювали методом декапітації під загальним наркозом. У процесі експерименту визначали загальний стан тварин, кількість вжитого (залишкового) корму та води,

масу тіла тварин оцінювали через кожні 5 діб. Протягом дослідів у всіх тварин візуально реєстрували звичайний вигляд та поведінка, фізіологічні показники приросту маси тіла та маси печінки.

Тварини отримували стандартну повноцінну за всіма незамінними харчовими факторами крохмально-казеїнову дієту (основна дієта, ОД), що включає відміті від вітамінів крохмаль і казеїн, в також жир (суміш рівних кількостей рафінованої олії та лядру), суміш мінеральних солей та вітаміни згідно рекомендацій [Експериментальна вітамінологія, 1979; Западнюк і др., 1983]. Контрольні тварини отримували ОД. Частина піддослідних тварин отримувала ОД, збагачену метіоніном (ОД+мет; метіонін - єдине джерело ГЦ в організмі), або ОД, збагачену метіоніном та позбавлену трьох вітамінів -  $B_6$ ,  $B_9$ ,  $B_{12}$  (ОД+мет-віт). Склад використаних дієт наведено в таблиці 1.

Модель ГМ ГЦ викликали згідно методики [Чехун та ін., 2004] шляхом утримання щурів на дієті (ОД+мет-віт) протягом 15 днів, що забезпечувало підвищення рівня ГЦ у плазмі крові у 10-13 разів. У цьому експерименті до складу дієти включали 1% фталазолу ("Фталазол-КМП", ВАТ "Київмедпрепарат") за рахунок зниження на 1% кількості крохмалю - для гальмування синтезу кишковою мікрофлорою вітамінів  $B_6$ ,  $B_9$ ,  $B_{12}$ . У попередніх дослідженнях нами було показано, що фталазол (речовина, що не всмоктується) не впливає на рівні ГЦ та вітамінний статус організму [Постовітенко, 2006] і тому групу тварин з контролем фталазолу ми в цьому дослідженні не використовували. Вітамінний склад дієт наведено в таблиці 2.

Піддослідні тварини були розподілені на 6 груп, їх характеристика та схема організації експерименту наведено в таблиці 3. Як видно з таблиці 3, особливістю проведеного експерименту є те, що щури 4, 5 та 6 груп

**Таблиця 1.** Склад використаних дієт в г% - ОД (основна дієта), ОД+мет (ОД, збагачена метіоніном), ОД+мет-віт (ОД, збагачена метіоніном та позбавлена вітамінів  $B_6$ ,  $B_9$  та  $B_{12}$ ).

№№	Інгредієнти	Види дієт		
		ОД	ОД+мет	ОД+мет-віт
1	Крохмаль картопляний	до 100	до 100	до 100
2	Казеїн кислотний	18,0	17,0	17,0
3	Жир, збагачений жиророзчинними вітамінами	10,0	10,0	10,0
4	Целюлоза	2,0	2,0	2,0
5	Суміш мінеральних солей	3,5	3,5	3,5
6	Суміш водорозчинних вітамінів з глюкозою	0,5	0,5	-
7	L-Метіонін	0	1,0	1,0
8	Суміш водорозчинних вітамінів з глюкозою без вітамінів $B_6$ , $B_9$ , $B_{12}$	-	-	0,5
9	Фталазол	-	-	1,0

**Таблиця 2.** Склад вітамінної суміші (в мг на 1 кг сухого корму), добове забезпечення вітамінами одного щура вагою 200 г\* та склад лікувальних вітамінних комплексів I та II\*\*.

№-№ пп	Назва вітамінів	Вміст в 1 кг сухого корму	Добова доза вітамінів на одного щура вагою 200 г*	Комплекс вітамінів I (x5)	Комплекс вітамінів II (x15)
1	піридоксин (В <sub>6</sub> )	1000 мкг	20 мкг	100 мкг	300 мкг
2	фолієва кислота (В <sub>9</sub> )	200 мкг	4 мкг	20 мкг	60 мкг
3	кобаламін (В <sub>12</sub> )	30 мкг	0,6 мкг	3 мкг	9 мкг
4	рибофлавін (В <sub>2</sub> )	5000 мкг	100 мкг	500 мкг	1500 мкг
5	тіамін (В <sub>1</sub> )	4000 мкг	20 мкг	-	-
6	пантотенат	15 мг	300 мкг	-	-
7	нікотинат	15 мг	300 мкг	-	-
8	біотин (В <sub>7</sub> )	200 мкг	4 мкг	-	-
9	холін	50 мг	1 мг	-	-
10	токоферол	150 мг	3 мг	-	-
11	вітамін К (філохінон)	2000 мкг	40 мкг	-	-
12	ретинол	1000 мкг	20 мкг	-	-
13	кальціферол	30 мкг	0,6 мкг	-	-

**Примітки:** \* - за вживання твариною ~20 г сухого корму на добу; \*\* - комплекс I, котрий містить п'ятиразові фізіологічні дози вітамінів В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub>, В<sub>12</sub> (x5), комплекс II - п'ятнадцятиразові (x15).

**Таблиця 3.** Схема організації експерименту - дні застосування дієт та дні лікування ГГЦ комплексами вітамінів В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub>, В<sub>12</sub>.

№№ груп	Кількість тварин	Види дієт, дні їх застосування	Дні введення комплексу вітамінів I та II	День закінчення експерименту (3), кількість тварин	
				16	26
1	10 (5+5)	ОД (інтактний контроль) (1-15)		3 (5)	3 (5)
2	10	ОД+мет (контроль метіоніну) (1-25)			3 (10)
3	10	ОД+мет-віт (контроль ГГЦ) 1-15		3 (10)	
4	10	ОД+мет-віт (1-15). ОД+мет (16-25)			3 (10)
5	9	ОД+мет-віт (1-15) ОД+мет (16-25)	x5 (16-25)		3 (9)
6	10	ОД+мет-віт (1-15) ОД+мет (16-25)	x15 (16-25)		3 (10)

**Примітка:** тут і в подальшому: "x5" або "x15" - щоденне введення через рот суміші вітамінів В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub>, В<sub>12</sub> у дозах, що перевищують фізіологічну потребу в 5 або 15 разів.

з 16 дня і до кінця експерименту отримували повноцінну по всім вітамінам дієту, але збагачену метіоніном. Тобто протягом 16-25 днів продовжував діяти один з двох гіпергомоцистеїнемічних факторів - підвищений рівень метіоніну в дієті.

Проведено тестування забезпечення організму вітамінами В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub>, В<sub>12</sub>, яке показало розвиток на 15 день

експерименту помірного гіповітамінозу всіх трьох вітамінів, як описано раніше [Постовітенко, 2006].

Печінку перфузували 1,15% (холодним) розчином калію хлориду, після чого гомогенізували при 3000 об/хв (тефлон-скло) в середовищі калію хлориду (1,15%) у співвідношенні 1:3. Гомогенати центрифугували протягом 30 хв при 600 g. Аліквоти постядерного супернатанту відбирали в мікропробірки і до проведення досліджень зберігали при -20°C. Загальний білок в гомогенатах печінки визначали уніфікованим біуретовим методом [Меньшиков, 1987], Вміст ГЦ у плазмі крові визначався за допомогою імуноферментативного методу з використанням набору фірми "Axis-Shield (UK)" на імуноферментному аналізаторі "Santinaile". Активність НАДФН-оксидази (КФ 1.6.3.1) визначали за поглинанням NADPH при 340 нм. Малоновий діальдегід (МДА) визначали за допомогою тіобарбітурової кислоти [Орехович, 1977], гідроперекиси (ГП) за методикою Гаврилова та Мишкорудної [1983], карбонільні групи білків (КГБ) реакцією з фенілгідразіном [Refsgaard, 2000].

Водні розчини вітамінних комплексів I та II готували таким чином, щоб у 1 мл дистильованій воді містилися кількості вітамінів В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub>, В<sub>12</sub>, що у 5 та 15 разів перевищують фізіологічні (див. табл. 2). Кристалічні форми всіх вітамінів були надані нам Державною установою інститут фармакології та токсикології НАМН України (ДУ ІФТ НАМН України) згідно договору про науково-технічну співпрацю між ВНМУ ім.М.І.Пирогова та ДУ ІФТ НАМН України. Вказані комплекси вводили внутрішньошлунково через рот щурам груп 5 та 6 за допомогою зонду по 1 мл на 200 г маси тіла, вранці до годування тварин, 1 раз на день із 16 по 25 день досліду (табл. 3). Контрольні тварини отримували в указаний спосіб дистильовану воду.

Цифрові дані обробляли методами варіаційної статистики [Гублер, 1978] з вираховуванням  $M \pm m$  та р. Різницю показників між групами вважали достовірною за  $p < 0,05$ .

### Результати. Обговорення

Результати досліджень представлені в таблиці 4. Дані, наведені в таблиці 4 свідчать, що годування тварин (група 2) метіоніновою (ОД+мет) дієтою протягом 25 днів призвело до двохразового підвищення рівня загального ГЦ у плазмі крові. Особливо різко, в 9,1 рази, підвищився рівень ГЦ у тварин (група 3) з ГМ ГГЦ, що отримували протягом 15 днів дієту (ОД+мет-віт). Цей показник був дещо нижчим, ніж отриманий за оригінальною [Чехун та ін., 2004] методикою (збільшення в 10-13 разів). Харчування тварин групи 4 з 16 по 25 днів експерименту повноцінною за всіма вітамінами дієтою, але збагаченою метіоніном, призвело до значного (приблизно у 3 рази) зниження рівня ГЦ у крові (у порівнянні з тваринами з ГМ ГГЦ), але вміст ГЦ виявився значно вищим, ніж у тварин групи 2 (контроль метіоніну). Лікування тварин з ГМ ГГЦ (група 5, 6) шляхом введення

**Таблиця 4.** Вплив різних доз комплексу вітамінів  $V_2$ ,  $V_6$ ,  $V_9$ ,  $V_{12}$  на рівень гомоцистеїну в плазмі крові та показники оксидативного стресу в гомогенатах печінки щурів з гіповітамінозно-метіоніновою гіпергомоцистеїнемією (ГМ ГГЦ) ( $M \pm m$ , p).

№№ груп	Характеристика груп	Показники				
		Рівень ГЦ мкМ/л	Активність НАДФН-оксидази нмоль/хв на 1 г білка	МДА, мкМ/л	КГ, мкг/100 мг білка	ГП, мкМ/л
1	інтактний контроль*	7,60±0,88	1,15±0,14	0,81±0,07	5,32±0,56	9,31±0,85
2	контроль метіоніну	15,4±1,32 $P_1 < 0,05$	2,20±0,3 $P_1 < 0,05$	1,19±0,08 $P_1 < 0,05$	7,85±0,62 $P_1 < 0,05$	14,4±1,67 $P_1 < 0,05$
3	контроль ГГЦ	68,5±7,12 $P_1 < 0,05$	3,43±0,37 $P_1 < 0,05$	2,28±0,28 $P_1 < 0,05$	9,83±0,85 $P_1 < 0,05$	15,1±1,09 $P_1 < 0,05$
4	Лікування ГГЦ дієтою (ОД+мет)	22,3±2,17 $P_1 < 0,05$	2,87±0,22 $P_1 < 0,05$	1,87±0,16 $P_1 < 0,05$	8,87±0,72 $P_1 < 0,05$	13,8±1,02 $P_1 < 0,05$
5	лікування ГГЦ вітамінним комплексом I (x5) на фоні дієти (ОД+мет)	11,4±1,0 $P_1 < 0,05$	1,79±0,19 $P_1 > 0,05$	1,21±0,18; $P_1 < 0,05$	7,34±0,71 $P_1 < 0,05$	11,7±1,68 $P_1 > 0,05$
6	лікування ГГЦ вітамінним комплексом II (x15) на фоні дієти (ОД+мет)	7,0±0,78 $P_1 > 0,05$ $P_5 < 0,05$	1,13±0,16 $P_1 > 0,05$ $P_5 < 0,05$	0,88±0,078 $P_1 > 0,05$ $P_5 < 0,05$	5,60±0,73 $P_1 > 0,05$ $P_5 < 0,05$	9,78±0,98 $P_1 > 0,05$ $P_5 < 0,05$

**Примітки:** \* - оскільки біохімічні показники 5 інтактних тварин на 16 день та 5 інтактних тварин на 26 день експерименту були близькими між собою, в цій таблиці наведені об'єднані дані 10 інтактних тварин.

вітамінних комплексів I та II протягом 16-25 днів привело до суттєвого, статистично достовірного зниження (але не нормалізації) концентрації ГЦ комплексом I та до повної нормалізації - комплексом II. Таким чином, обидва комплекси вітамінів  $V_2$ ,  $V_6$ ,  $V_9$ ,  $V_{12}$  володіють значною гіпогомоцистеїнемічною дією, але ця дія є дозозалежною і проявляється сильніше при збільшенні дози вказаних вітамінів.

Результати визначення показників оксидативного стресу в печінці щурів показали їх практично повну залежність від рівня ГЦ в плазмі крові: на фоні як метіонінової ГГЦ, так і ГМ ГГЦ всі досліджувані показники оксидативного стресу продемонстрували зростання, особливо за ГМ ГГЦ. Перехід тварин групи 4 на дієту з нормальним вмістом всіх вітамінів, але збагаченої метіоніном, хоч суттєво зменшив рівень ГЦ у плазмі крові, але не нормалізував жоден з 4 показників оксидативного стресу. Так, активність НАДФН-оксидази та рівень МДА в печінці виявилися у цих тварин вищими більш як удвічі порівняно з інтактним контролем. Ці дані свідчать про те, що у тварин 4 групи ГМ ГГЦ залишає в організмі зміни, що не нормалізуються протягом 10 днів дієтою з вмістом фізіологічних доз вітамінів  $V_6$ ,  $V_9$  та  $V_{12}$ . Лікування тварин з ГМ ГГЦ з 16 по 25 день досліджувані вітамінним комплексом I знизило до нормального рівня активність НАДФН-оксидази та вміст гідропероксидів, але не нормалізувало інші показники - концентрацію малонового діальдегіду та кетогрупи білків. Застосування в ці ж терміни вітамінного комплексу II, що містив збільшені в 15 разів дози вітамінів  $V_2$ ,  $V_6$ ,  $V_9$ ,  $V_{12}$ , нормалізувало всі показники оксидативного стресу (табл. 4).

Отримані нами результати експериментальних досліджень відповідають даним, опублікованим в закордонній та вітчизняній літературі і частково наведеним вище даним щодо гіпогомоцистеїнемічної здатності високих доз вітамінів, котрі беруть участь у метаболізмі

ГЦ. Так, у роботах співробітників ВНМУ ім. М.І.Пирогова показана висока гіпогомоцистеїнемічна, антиоксидантна активність препарату ВМК (вітамінно-мікроелементного комплексу), що складається з високих доз вітамінів  $V_6$ ,  $V_9$ ,  $V_{12}$  та мікроелементів цинку, хрому та ванадію [Артемчук, 2008] та його здатність нормалізувати порушений за ГГЦ гемостаз [Заїчко, Артемчук, 2010]. У клінічних дослідженнях високі дози фолієвої кислоти - 6 мг/добу протягом 8 тижнів - забезпечує зниження рівня загального ГЦ в плазмі крові та активності оксидативного стресу, що супроводжується покращенням функції ендотелію плечової артерії у діалітичних хворих [Постовітенко, 2006].

Вважаємо, що результати наших досліджень свідчать про доцільність застосування описаних вище комплексів вітамінів  $V_2$ ,  $V_6$ ,  $V_9$ ,  $V_{12}$  за ГГЦ, особливо викликаній надходженням в організм високих доз харчового метіоніну.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. На моделі гіповітамінозно-метіонінової гіпергомоцистеїнемії (ГМ ГГЦ) отримано значну гомоцистеїнемію та активацію процесів оксидативного стресу в печінці піддослідних щурів: підвищення активності НАДФН-оксидази та вмісту малонового діальдегіду, кетогруп білків та гідропероксидів ліпідів.

2. Дієта, що містить фізіологічні дози всіх вітамінів, не здатна протягом 10 днів її застосування нормалізувати рівень ГЦ у плазмі крові та біохімічні показники оксидативного стресу в печінці піддослідних щурів, ініційованих ГМ ГГЦ.

3. Введення тваринам через рот вітамінного комплексу I, що містить 5-кратні (у порівнянні з фізіологічними) дози вітамінів  $V_2$ ,  $V_6$ ,  $V_9$ ,  $V_{12}$ , лише частково, а введення вітамінного комплексу II (містить 15-кратні

дозі вказаних вітамінів) повністю нормалізувало протягом 10 діб як рівень ГЦ в плазмі крові, так і всі показники оксидативного стресу, викликаних ГМ ГЦ у печінці щурів.

Перспективи подальших розробок полягають у доц-

ільності подальшого вивчення впливу запропонованих вітамінних комплексів I та II на інші види гіпергомоцистеїнії та визначенні вкладу кожного з вітамінів, що входять до складу цих комплексів у гіпогомоцистеїнічну та антиоксидантну дію.

### Список літератури

- Андрушко І.І. Рівні гомоцистеїну, цистеїну та аргініну у практично здорових осіб: вікові та статеві особливості / І.І.Андрушко // Укр. кардіол. журнал.- 2008.- №5.- С.89-95.
- Артемчук М.А. Гіпогомоцистеїнічна дія нового вітамінно-мікроелементного комплексу (експериментальне дослідження): автореф. дис. ... к. мед. н. : спец. 14.03.05 "Фармакологія" / М.А. Артемчук.- Київ, 2008.- 20с.
- Власенко А.В. Влияние гипергомоцистеинемии на развитие неалкогольной жировой болезни печени при сахарном диабете / А.В.Власенко // Новости медицины и фармации.- 2013.- №1.- С.3-7.
- Гаврилов В.Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидропериксидной липидов в плазме крови / В.Б.Гаврилов, М.И.Мишкорудная // Лаб. дело.- 1983.- №3.- С.33-35.
- Гіпергомоцистеїніємія: медико-соціальні та фармацевтичні аспекти / Н.В.аічко, М.Б.Луцюк, Г.С.Григор'єва [та ін.] // Фармацевт. кур'єр.- 2012.- №9.- С.30-35.
- Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов / Е.В.Гублер.- Л.: Медицина, 1978.- 296с.
- Губский Ю.И. Смерть клетки, свободные радикалы некроз, апоптоз / Ю.И.Губский.- Киев - Винница, 2015.- 360с.
- Доклінічні дослідження гіпогомоцистеїнічної дії потенційних лікарських засобів / О.О.Пентюк, М.Б.Луцюк, М.А.Артемчук [та ін.].- К.: ДФЦ МОЗ України, 2007.- 30с.
- Заїчко Н.В. Вплив вітамінно-мікроелементного комплексу та бетаїну на стан системи гемостазу в щурів з гіповітамінозно-метионіновою гіпергомоцистеїнією / Н.В.Заїчко, М.А.Артемчук // Мед. хімія.- 2010.- Т.12, №4.- С.72-78.
- Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте / М.П.Западнюк, В.И.Западнюк, Е.А.Захария [и др.].- К.: Вища школа, 1983.- 246с.
- Меньшиков В.В. Справочник. Лабораторные методы исследования / В.В.Меньшиков.- М.: Медицина, 1987.- 365с.
- Метаболізм гомоцистеїну та його роль в патології / О.О.Пентюк, М.Б.Луцюк, І.І.Андрушко [та ін.] // Укр. біохім. журнал.- 2003.- Т.75, №1.- С.5-17.
- Орехович В.Н. Современные методы в биохимии / Орехович В.Н.- М.: Медицина, 1977.- С.66-68.
- Пентюк Н.О. Активация печеночного фиброгенезу за умов високожирової дієти у щурів. Роль гіпергомоцистеїніємії та вазоактивних медіаторів / Н.О.Пентюк // Вісник проблем біол. та мед.- 2010.- №1.- С.164-169.
- Постовітенко К.П. Гіпергомоцистеїніємія у хворих з хронічною нирковою недостатністю: зв'язок з ураженням серцево-судинної системи, вітамінним статусом та дисліпідемією (клініко-експериментальне дослідження): автореф. дис. ... к. мед. н. : спец. 14.01.02 "Внутрішні хвороби" / К.П.Постовітенко.- Київ, 2006.- 19с.
- Синдром гіпергомоцистеїніємії: причини виникнення, способи профілактики та лікування / М.Б.Луцюк, Н.В.Заїчко, Г.С.Григор'єва [та ін.] // Рациональная фармакотерапия.- 2013.- №4 (29).- С.55-60.
- Неалкогольний стеатогепатит. Уніфікований клініч. протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги / М.К.Хабзєй, О.М.Ліщишина, Н.В.Харченко [та ін.]. Затв. Наказом МОЗ України від 06 листопада 2014 р.-№826.
- Експериментальна модель гіпергомоцистеїніємії / В.Ф.Чехун, М.Б.Луцюк, О.О.Пентюк [та ін.]. Декл. патент на винахід. Україна. 2004. UA 66134 А.
- Експериментальна вітамінологія: Справочное рук-во / под ред. Ю.М.-Островского.- Минск: Наука и техника, 1979.- 552с.
- Baggott J.E. Homocysteine, iron and cardiovascular disease: a hypothesis / J.E.Baggott, T.Tamura // Nutrients.- 2015.- Vol.7, №2.- P.108-118.
- Metabolic risk factors of sporadic Alzheimer's disease: implications in the pathology, pathogenesis and treatment / S.Chakrabarti, V.K.Khemka, A.Banerjee [et al.] // Aging Dis.- 2015.- Vol.6, №4.- P.282-299.
- Jakubowski H. Quality control in tRNA charging - editing of homocysteine / H.Jakubowski // Acta Biochim. Pol.- 2011.- Vol.58, №2.- P.149-163.
- Lai W.K. Homocysteine-induced endothelial dysfunction / W.K.Lai, M.Y.Kan // Ann. Nutr. Metab.- 2015.- Vol.67, №1.- P.1-12.
- Serum homocysteine levels, oxidative stress and cardiovascular risk in non-alcoholic steatohepatitis / N.V.Leach, E.Dronca, S.C.Vesa [et al.] // Eur. J. Intern. Med.- 2014.- Vol.25, №8.- P.762-767.
- Hyperhomocysteinemia and neurologic disorders: a review / R.Ansari, A.Mahta, E.Mallack [et al.] // J. Clin. Neurol.- 2014.- Vol.10, №4.- P.281-288.
- Refsgaard H.H.F. Modification of proteins by polyunsaturated fatty acid peroxidation products / H.H.F.Refsgaard, L.Tsai, E.R.Stadtman // Biochemistry.- 2000.- Vol. 97, №2.- P.611-616.
- Vitamin B12, folate, homocysteine, and bone health in adults and elderly people: a systematic review with meta-analyses / J.P.van Wijngaarden, E.L.Doets, A.Szczecinska [et al.] // J. Nutr. Metab.- 2013.- Vol.10, №3.- P.832-841.

#### Постовітенко Е.П.

### ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ДОЗ КОМПЛЕКСА ВИТАМИНОВ В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub>, В<sub>12</sub> НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА В ПЕЧЕНИ КРЫС С ГИПОВИТАМИНОЗНО-МЕТИОНИНОВОЙ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЕЙ

**Резюме.** В статье приведены результаты экспериментальных исследований, проведенных на 59 нелинейных белых крысах-самцах, на которых создана модель гиповитаминозно-метиониневой гипергомоцистеинемии (ГМ ГЦ) путем содержания на диете, лишенной витаминов В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub>, В<sub>12</sub>, но обогащенной L-метионином. У животных обнаружена значительная гомоцистеинемия и активация процессов оксидативного стресса в печени - повышение активности НАДФН-оксидазы и содержания малонового диальдегида, кетогрупп белков и гидропероксидов липидов. Крыс лечили полноценной диетой и витаминными комплексами I и II, содержащими 5-кратные (по сравнению с физиологическими) или 15-кратные дозы витаминов В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub>, В<sub>12</sub>. Выявлено, что только витаминный комплекс II полностью нормализовал уровень ГЦ в плазме крови и все показатели оксидативного стресса в печени, спровоцированные ГМ ГЦ.

**Ключевые слова:** гипергомоцистеинемия, оксидативный стресс, комплекс витаминов.

Postovitenko K.P.

**EFFECT OF VARIOUS DOSES OF COMPLEX OF VITAMINS B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>9</sub>, B<sub>12</sub>, ON BIOCHEMICAL VALUES OF OXIDATIVE STRESS IN THE LIVER OF RATS WITH HYPOVITAMINOSIS-METHIONINE HYPERHOMOCYSTEINEMIA**

**Summary.** The article presents results of experimental studies conducted in 59 nonlinear white male rats, which are a model with hypovitaminosis-methionine hyperhomocysteinemia (HM HHC), by keeping a diet without vitamins B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, but enriched with L-methionine. Animals have significant homocysteinemia and activation of oxidative stress in the liver - increased activity of NADPH-oxidase and level of malondialdehyde, keto group of proteins and lipid hydroperoxides. Rats were treated with a complete diet and vitamin complexes I and II, containing 5 (compared with physiological) or 15 multiple doses of vitamins B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>9</sub>, B<sub>12</sub>. It was found out that only vitamin complex II completely normalized HC level in blood plasma and all indicators of oxidative stress in the liver, provoked by HM HHC.

**Key words:** hyperhomocysteinemia, oxidative stress, vitamin complex.

Рецензент: д.м.н., професор Луцюк М.Б

Стаття надійшла до редакції 17.06.2015 р.

Постовітенко Катерина Павлівна - к.мед.н., доцент кафедри медичної реабілітації та медико-соціальної експертизи ВНМУ ім. М.І.Пирогова; +38 066 651-09-52; zayazdoc@yahoo.com

© Стахурська І.О.

УДК: 611.126-091.8-02:616-099:546.33'173]-092.9

Стахурська І.О.

ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.Горбачевського МОЗ України" кафедра медичної біоетики та деонтології (майдан Волі, 1, м.Тернопіль, 46001, Україна)

**ХАРАКТЕРИСТИКА МОРФОЛОГІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ КАМЕР СЕРЦЯ ЩУРІВ РІЗНОЇ СТАТІ ЗА УМОВ ІНТОКСИКАЦІЇ НІТРИТОМ НАТРІЮ**

**Резюме.** Досліджені серця 64 білих безпородних статевозрілих щурів, які були розділені на 4 групи. Виявлені статеві особливості масометричних, просторових та об'ємних характеристик камер серця в контрольних та в експериментальних групах тварин. Стабільність органного структурного гомеостазу відображали морфологічні параметри контрольних тварин. Встановлено, що масометричні та планіметричні показники лівого та правого шлуночків серця при токсичному ураженні тварин зазнавали змін не в однаковій мірі. Так, масометричні показники як лівого, так і правого шлуночків серця щурів-самців збільшувались інтенсивніше порівняно з аналогічними показниками щурів-самок. Виявлено більш істотне збільшення площі правого шлуночка у тварин-самців, яким вводили нітрит натрію у порівнянні з аналогічною групою тварин-самок. Спостерігали зменшення резервних об'ємів камер серця, які проявлялися більшою мірою у лівому шлуночку і у тварин самців.

**Ключові слова:** морфометрія, серце, різна стать, нітрит натрію.

**Вступ**

За даними ВООЗ захворювання серцево-судинної системи протягом останніх десятиліть займають перше місце в структурі причин смертності населення в Європі, в тому числі і в Україні. Останнім часом в європейських країнах питома вага смертності від захворювань системи кровообігу склала близько 50%, у той час як в Україні - 63% [Жуковський, 2004; Мохаммед, 2013]. Вагому ланку в генезисі цих захворювань займають екологічні фактори, зокрема малі дози ксенобіотиків, які порушують гомеостаз і призводять до патологічних станів [Жуковський, 2004].

Через тенденцію до збільшення різниці між чоловіками і жінками за тривалістю життя проблема статевих відмінностей набуває актуальності [Хара, Бандрівська, 2011]. Попри різнобічність досліджень серцевого м'язу, анатомія серця, ураженого натрієм нітритом, у статевому аспекті є не до кінця дослідженою. З'ясовано, що зміни морфологічних показників, що призводять до розвитку патології серця жінок, відрізняються від чоловіків [Гуменна, Погоріла, 2014; Шумаков та ін., 2001]. Вивчення морфометричних та планіметричних особливостей серця, ураженого токсикан-

том, і порівняння у статевому аспекті дає теоретичне підґрунтя для подальшого практичного застосування цих знань з метою оцінки та діагностики стану серцево-судинної системи.

Метою даної роботи було дослідити морфометричні та просторові параметри ураженого серця тварин різної статі та порівняти з такими у нормі.

**Матеріали та методи**

Досліджені серця 68 білих безпородних статевозрілих здорових щурів вагою 185,0-200,0 г, які були розділені на 4 групи: 1 група нараховувала 18 контрольних щурів-самок, 2 - складала 16 контрольних тварин-самців, 3 група нараховувала 18 щурів-самок, котрим вводили нітрит натрію, 4 - складала 16 тварин-самців, котрим вводили нітрит натрію. Інтоксикацію викликали внутрішньошлуночковим введенням нітритру натрію щоденно в дозі 5 мг/кг маси тіла протягом 21 дня [Акоева і др., 2012]. Усі маніпуляції та евтаназію щурів проводили з дотриманням основних принципів роботи з експериментальними тваринами у відповідності з положенням "Європейської конвенції про за-