

УДК 577.175.6:616-092.9**ВМІСТ ТЕСТОСТЕРОНУ В ЩУРІВ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ВІКУ ТА ТИПУ ПОВЕДІНКИ**

Васильєва І.М., Попова Л.Д.

Резюме. Було досліджено вміст тестостерону в плазмі крові трьох -, шести - та дванадцятимісячних щурів – самців з агресивним та субмісивним типами поведінки. У межах кожної вікової групи виявлено залежність між вмістом тестостерону та типом поведінки. Найбільший рівень тестостерону в межах кожної вікової групи спостерігався у агресивних тварин, в межах одного типу поведінки - у шестимісячних щурів.

Ключові слова: щури, тестостерон, вік, тип поведінки.

УДК 577.175.6:616-092.9**СОДЕРЖАНИЕ ТЕСТОСТЕРОНА У КРЫС В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА И ТИПА ПОВЕДЕНИЯ**

Васильєва И.М., Попова Л.Д.

Резюме. Было исследовано содержание тестостерона в плазме крови трех -, шести- и двенадцатимесячных крыс – самцов с агрессивным и субмиссивным типами поведения. В пределах каждой возрастной группы обнаружена зависимость между содержанием тестостерона и типом поведения. Наибольший уровень в пределах каждой возрастной группы наблюдался у агрессивных животных, в пределах одного типа поведения – у шестимесячных крыс.

Ключевые слова: крысы, тестостерон, возраст, тип поведения.

UDC 577.175.6:616-092.9**TESTOSTERONE LEVEL in RATS DEPENDING on AGE and BEHAVIOUR TYPE**

Vasyl'eva I.M., Popova L.D.

Summary. Testosterone level has been investigated in blood plasma of three-, six- and twelve-month-old rat mails with aggressive and submissive behaviours. Testosterone level dependence on behaviour type was found. In the same age group the highest testosterone level was observed in aggressive animals. The highest testosterone level was manifested in six-month-old rats of every behaviour type.

Key words: rats, testosterone, age, behaviour type.

Стаття надійшла 11.10.2010 р.

УДК [543.645.6:616.748-092.9]:543.42

Л.Е. Весніна, І.Л. Гординська, В.М. Соколенко, Л.В. Беркало, І.П. Кайдашев

**ФІЗІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ПЕПТИДНОГО КОМПЛЕКСУ НИРОК,
СПРЯМОВАНА НА ПОКАЗНИКИ ПЕРИФЕРИЧНОЇ
КРОВІ І ГЕМОСТАЗУ**

**Науково-дослідний інститут генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Вищого державного навчального закладу України
«Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава)**

Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи НДІ ГЮРПФ „Вивчення локалізації та механізмів секреції регуляторних пептидних комплексів нирок за фізіологічних умов та під час типових патологічних процесів”, № держреєстрації 0109U002187.

Вступ. Складна система механізмів фізіологічної регуляції забезпечує активне керування функціями організму, підтримуючи необхідний рівень обміну речовин, гомеостазу та життєдіяльності, своєчасне пристосування до мінливих умов зовнішнього середовища.

Ключову роль у контролі гомеостазу відіграють регуляторні пептиди, які є представниками особливого класу біологічно активних речовин. Вони не тільки є компонентами основних регуляторних систем - нервової, ендокринної та імунної, але й забезпечують їх взаємодію [11, 12, 21]. Різноманіття пептидів і їх біологічні ефекти забезпечують стабільність функціонування організму, дають підставу вважати пептидергічну регуляцію провідною ланкою гомеостазу та життєзабезпечення [21].

Тканинні пептиди володіють регуляторним впливом на функціональний стан органу, з якого

вони отримані, та впливають на стан реакцій гемостазу, імуногенезу, вільнорадикального окислення ліпідів та регенерації не тільки в самому органі, але й на рівні цілісного організму [13, 14, 21].

Так, пептидний комплекс, отриманий з кіркової речовини нирок (ПКН) за оригінальним методом [1], впливає на функціональний стан нирок, зокрема, процеси реабсорбції і секреції [10]. ПКН за фізіологічних умов і при модуляції процесів секреції та реабсорбції фізіологічно активними речовинами здатний регулювати основні ниркові функції: підсилює клубочкову фільтрацію, проявляє натрій-уретичний ефект за рахунок зменшення реабсорбції іонів натрію на рівні проксимального та дистального канальців, пригнічує реабсорбцію іонів фосфору і кальцію в проксимальному відділі нефрону і підсилює їх виведення з організму, підвищує виділення кінцевих продуктів обміну з крові (креатиніну, сечовини) та їх екскрецію з сечею, впливає на канальцеву секрецію на рівні дистального звивистого канальця [9, 10].

Також, ПКН здатний впливати на перебіг біохімічних реакцій, гемокоагуляцію, біосинтез ДНК [8] в нирках за фізіологічних умов та при розвитку патологічних процесів імунної системи [7].

Дослідження продемонстрували, що за фізіологічних умов ПКН окрім прямого впливу на функціональний стан самої нирки, здатен впливати на імунну систему, зокрема, змінювати експресію поверхневих антигенних детермінант лімфоцитів донорів [17]. ПКН активує Т-лімфоцити донорів [4], відновлює стан природної імунологічної толерантності організму лабораторних тварин до суміші тканинних антигенів, що дало підставу припустити участь ПКН в процесі взаємодії Т-клітинного рецептора з його лігандами [3]. Для ПКН визначено модулюючий вплив на процеси апоптозу лімфоцитів периферійної крові [15] та тимоцитів [18].

Слід зазначити, що нирки є одними з найважливіших органів, що регулюють гомеостаз та приймають участь в процесах детоксикації організму, виконуючи екскреторну, іонорегулюючу, кислотовидільну функції, що забезпечуються процесами реабсорбції і секреції. Крім того, вони підтримують сталість внутрішнього середовища шляхом утворення фізіологічно активних речовин, зокрема, стимуляторів гемопоєзу – еритро-, лейко- та тромбоцитопоетинів, мають певні особливості кровообігу, які потребують постійного контролю над можливим тромбоутворенням. Ці дані обґрунтовують можливість, що до складу природного ПКН можуть входити сполуки, які володіють поетичною активністю та впливають на стан гемокоагуляції.

Метою нашого дослідження стало визначення фізіологічної активності пептидного комплексу, отриманого з кіркової речовини нирок на стан по-

казників периферичної крові та коагуляційного гемостазу.

Об'єкт і методи дослідження. Експериментальні дослідження проведені на щурах-самцях лінії Вістар ($n = 200$), масою 180-220 г, віком 3-6 міс., які знаходилися на стандартному раціоні віварію та мали вільний доступ до питної води. Маніпуляції з тваринами були схвалені комісією з біоетики ВДНЗУ «УМСА».

В роботі використовували пептидний комплекс кіркової речовини нирок, отриманий за модифікованим методом [1]. У попередніх дослідженнях фізіологічної активності ПКН стосовно ниркових функцій максимально ефективною дозою було визначено 10 мг/кг [9]. Враховуючі, що планується дослідити фізіологічну активність ПКН, спрямовану на неспецифічну дію, було використано три дози - 0,12; 5,94 і 12,0 мг/кг.

Пептидний комплекс вводили тваринам внутрішньом'язово в 0,5 мл стерильного фізіологічного розчину. Для дослідження впливу ПКН в динаміці, тварини були поділені на групи по 10 щурів, яким вводилась досліджувана речовина щодня протягом 2 тижнів, 1 місяця, 3 і 6 місяців. Контрольним тваринам вводили внутрішньом'язово фізіологічний розчин в тому ж обсязі. Усі дослідження проводили до початку введення пептидного комплексу нирок і через 2 тижні, 1, 3 і 6 місяців після початку введення. Кров у тварин забирали під гексеналовим наркозом з правого передсердя в пластиковий шприц.

У крові визначали кількість еритроцитів, рівень гемоглобіну, розраховували показники лейкоцитарної формули. Систему коагуляційного гемостазу оцінювали за часом рекальцифікації плазми, тромбінового часу, протромбінового часу, кількості фібриногену. Перераховані вище дослідження проводилися за стандартними методиками [2]. Також у щурів розраховували коефіцієнт маси тимусу та селезінки за відношенням маси органу (г) до маси тіла (г) [20].

Статистичну обробку даних проводили за використанням програми «STATISTICA FOR WINDOWS 7.0» (StatSoft Inc., США). Розраховували середнє (M), помилку середньої (m), достовірними результати приймалися при $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення. Дослідження впливу ПКН на показники морфологічного складу крові і гемостазу проводили комплексно, використовуючи не тільки різні дози (0,12 мг/кг, 5,94 мг/кг та 12 мг/кг), але і терміни введення препарату, починаючи від середньої тривалості введення - 2 тижнів, так і більш тривалі - 1 місяць, 3 і 6 місяців для виявлення можливих тривалих ефектів. Порівняння результатів проводили з контрольною групою тварин та між групою до введення та групами з різним терміном введення окремо по кожній дозі ПКН.

На першому етапі оцінювали кількість еритроцитів та рівень гемоглобіну. У тварин відмічено зміни даних показників в контрольній групі в залежності від терміну участі тварини в

експерименті. Спостерігали достовірне зниження кількості еритроцитів на 31,3% через 6 місяців і рівня гемоглобіну на 25,7% через 3 місяці від початку дослідження (табл.1). Вірогідно, що такі коливання обумовлені сезонними змінами режиму годування та утримання тварин (сезон зима-весна).

У дослідних групах в залежності від терміну введення ПКН відмічено достовірне збільшення кількості еритроцитів при використанні дози 5,94 мг/кг протягом 1 місяця. Порівняння з контрольною групою показало достовірні зміни кількості еритроцитів при використанні дози 0,12 мг/кг - введення ПКН протягом 3 місяців призводило до зниження кількості еритроцитів на 18,9%, введення протягом 6 місяців - до підвищення на 28,3%.

Порівняння показників рівня гемоглобіну при введенні різних доз ПКН протягом 1 місяця з контрольною групою показало збільшення рівня гемоглобіну відповідно на 16,8%, 26,5% і 13,8% ($p < 0,05$). Введення ПКН протягом 3 місяців сприяло достовірному збільшенню рівня гемоглобіну при використанні дози 5,94 мг/кг на 16,8%. Максимальна тривалість введення ПКП - 6 місяців супроводжувалась зниженням рівня гемоглобіну при введенні ПКН в дозі 5,94 мг/кг на 23,6%, а в дозі 12 мг/кг - на 27,9%.

Дослідження впливу окремих доз показало, що доза 0,12 мг/кг впливала на достовірне збільшення початково низького рівня гемоглобіну при різних термінах введення (табл. 1). Доза ПКН 5,94 мг/кг сприяла вірогідному підвищенню рівня гемоглобіну через 1 місяць введення і зни-

Таблиця 1

Вплив ПКН на рівень еритроцитів і гемоглобіну у щурів

Показники	Терміни введення	Контроль (n=10)	Введення ПКН у дозах:		
			0,12 мг/кг (n=10)	5,94 мг/кг (n=10)	12 мг/кг (n=10)
Еритроцити, 1012 /л	До введення	6,7 ± 0,4	6,4 ± 0,5	5,2 ± 0,5	6,8 ± 0,7
	2 тижні	6,7 ± 0,5	7,2 ± 0,28	6,3 ± 0,49	6,32 ± 0,15
	1 місяць	7,2 ± 0,5	6,37 ± 0,3	7,9 ± 0,47*	7,43 ± 0,5
	3 місяці	7,4 ± 0,3	6,0 ± 0,17#	7,0 ± 1,25	6,1 ± 0,85
	6 місяців	4,6 ± 0,4*	5,9 ± 0,27#	6,0 ± 1,5	4,88 ± 0,69
Гемоглобін, г/л	До введення	164,7 ± 17,5	123,3 ± 8,7#	140,5 ± 9,5	158,5 ± 5,0
	2 тижні	164,7 ± 17,5	159,5 ± 8,34*	130,0 ± 8,0	129,5 ± 12,28*
	1 місяць	133,6 ± 5,3	156,0 ± 8,28*,#	169,0 ± 6,55*,#	152,0 ± 5,29#
	3 місяці	122,4 ± 2,1*	126,0 ± 7,0	143,0 ± 1,0#	115,0 ± 7,7*
	6 місяців	140,0 ± 5,5	144,0 ± 4,0*	107,0 ± 3,5*,#	101,0 ± 4,0*,#

Примітка: * - $p < 0,05$ у порівнянні з групою до введення та групами з різними термінами дослідження окремо по дозах; # - $p < 0,05$ у порівнянні з контрольною групою.

женню – через 6 місяців. Використання максимальної дози ПКН 12 мг/кг пригнічувало рівень гемоглобіну через 2 тижні введення і у віддалені терміни - через 3 та 6 місяців.

Таким чином, найбільш значні зміни рівня гемоглобіну спостерігались при введенні ПКН протягом 6 місяців, коли в залежності від дози початково низький рівень гемоглобіну спочатку збільшувався (доза 0,12 мг/кг), а потім зі збільшенням дози – зменшувався (дози 5,94 і 12 мг/кг) в порівнянні з початковим значенням у групі і в порівнянні з контрольною групою. Найбільш значний пригнічуючий вплив відзначено для максимальної дози ПКН.

На наступному етапі оцінювали показники лейкоцитарної формули. В контрольній групі відмічено коливання кількості лейкоцитів – підвищення через 1 та 3 місяці від початку експерименту, зниження – через 6 місяців (табл. 2). На наш погляд, такі зміни також зумовлені сезонними особливостями утримання тварин.

В досліджуваних групах у порівнянні з контрольною зміни були різноспрямованими. Так, використання дози 0,12 мг/кг показало збільшення кількості лейкоцитів при введенні ПКН протя-

гом 2 тижнів ($p < 0,05$). Введення ПКН протягом 1 місяця показало зниження рівня лейкоцитів при використанні дози 5,94 мг/кг – на 22,9%, в дозі 12 мг/кг – на 27,4%. Введення досліджуваного препарату протягом 3 місяців в максимальній дозі призводило до достовірного зниження рівня лейкоцитів на 47,1% в порівнянні з контрольною групою.

При дослідженні впливу окремих доз відмічено, що введення ПКН в дозі 0,12 мг/кг сприяло достовірному зниженню кількості лейкоцитів через 2 тижні введення, в дозі 5,94 мг/кг - достовірне підвищення при введенні препарату протягом 3 місяців в порівнянні з початковим рівнем. У групі тварин, які отримували ПКН в максимальній дозі ми спостерігали достовірне зниження кількості лейкоцитів при введенні препарату протягом 2 тижнів і 1 місяця (табл. 2).

Аналіз показників лейкоцитарної формули дав наступні результати: в контрольній групі тварин спостерігалось збільшення співвідношення паличкоядерних лейкоцитів через 6 місяців від початку експерименту, зниження - сегментоядерних нейтрофілів та еозинофілів через 3 місяці.

Таблиця 2

Вплив ПКН на показники лейкоцитарної формули у щурів

Показники	Терміни введення	Контроль (n=10)	Введення ПКН у дозах:		
			0,12 мг/кг (n=10)	5,94 мг/кг (n=10)	12 мг/кг (n=10)
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	До введення	4,0±0,5	7,7±0,5	6,2±0,5	7,4±0,7
	2 тижні	4,0±0,5	5,33±0,4*,#	8,5±4,6	4,35±0,63*
	1 місяць	7,2±0,5*	6,46±1,04	5,55±0,47#	5,23±0,73*,#
	3 місяці	12,1±2,5*	8,07±1,12	12,15±0,65*	6,4±0,78#
	6 місяців	6,9±1,2*	11,1±1,9	8,5±1,9	13,6±5,2
Нейтрофіли паличкоядерні,%	До введення	0,6±0,2	1,6±0,6	1,1±0,4	1,0±0,4
	2 тижні	0,6±0,2	1,25±0,47	2,66±1,45	1,0±0,57
	1 місяць	1,5±0,6	0,5±0,28	1,5±0,64	0,66±0,33
	3 місяці	1,6±0,7	1,0±0,58	1,0±0,0	1,33±0,33
	6 місяців	3,3±0,5*	0,0±0	0,0±0	0,0±0
Нейтрофіли сегментоядерні, %	До введення	28,0±3,8	34,0±8,4	20,0±5,8	19,0±5,8
	2 тижні	28,4±3,6	22,2±3,56	31,0±13,1	31,0±13,1
	1 місяць	23,2±3,4	25,0±5,09	26,0±5,11	35,3±3,84*,#
	3 місяці	17,2±3,6*	49,3±9,5#	47,5±0,5*,#	24,7±3,33
	6 місяців	27,6±6,3	30,5±2,35	36,3±7,8	27,0±1,5
Еозинофіли, %	До введення	1,8±0,1	1,8±0,1	1,8±0,1	1,8±0,1
	2 тижні	0,8±0,6	1,0±0,4	1,33±0,66	3,0±0,81
	1 місяць	0,5±0,3*	1,25±0,47	5,0±1,29*	2,0±1,52
	3 місяці	2,6±0,8	1,67±0,88	2,0±0,1	3,33±0,67
	6 місяців	4,0±2,1	2,0±0,1	1,0±0,6	1,0±0,0
Моноцити, %	До введення	3,1±0,6	3,1±0,6	3,1±0,6	3,1±0,6
	2 тижні	3,2±1,0	4,75±2,17	5,66±1,2	5,0±0,91
	1 місяць	4,3±0,9	4,25±1,97	3,5±1,5	11,0±4,58
	3 місяці	4,0±1,1	3,0±1,0	6,0±1,0*	2,67±0,67
	6 місяців	4,6±2,2	3,0±0,0	1,0±0,0	8,0±1,0*
Лімфоцити, %	До введення	62,4±4,1	62,4±4,1	62,4±4,1	62,4±4,1
	2 тижні	57,2±4,5	59,0±6,16	59,3±13,3	53,2±7,98
	1 місяць	70,2±1,8	64,7±3,94	64,0±4,43	35,3±3,84*,#
	3 місяці	74,2±4,5	44,7±9,5#	41,0±0,01*,#	71,0±3,21
	6 місяців	61,4±8,5	64,0±2,5	61,0±8,4	65,0±16,5

Примітка: * - $p < 0,05$ у порівнянні з групою до введення та групами з різними термінами дослідження окремо по дозах; # - $p < 0,05$ у порівнянні з контрольною групою.

Введення ПКН в максимальній дозі протягом 1 місяця та в дозах 0,12 і 5,94 мг/кг протягом 3 місяців достовірно підвищувало вміст сегментоядерних нейтрофілів. Співвідношення лімфоцитів за тих же умов достовірно знижувалось. Використання ПКН протягом 1 місяця в дозі 5,94 мг/кг призводило до достовірного збільшення співвідношення еозинофілів в порівнянні з початком дослідження. Вміст моноцитів під впливом ПКН достовірно збільшувався при використанні дози 5,94 мг/кг (3 місяці введення) і 12 мг/кг (6 місяців введення).

Таким чином, зміна показників лейкоцитарної формули під дією ПКН не мала чітко визначеної дозозалежності та залежності від терміну введення препарату.

Дослідження показників системи гемостазу дозволило виявити тенденцію до гіпокоагуляції (табл. 3).

У порівнянні з контрольною групою були отримані односпрямовані достовірні зміни часу рекальцифікації плазми, який характеризує переважно внутрішній механізм згортання крові при введенні ПКН протягом 2 тижнів (подовження на 62,2% при використанні ПКН в дозах 5,94 мг/кг та 12 мг/кг) і протягом 3 місяців (подовження на 36,9% при використанні дози 5,94 мг/кг і на 52,1% - 12 мг/кг).

В порівнянні з початковим рівнем введення ПКН протягом 2 тижнів сприяло подовженню часу рекальцифікації в дозах 5,94 мг/кг та 12 мг/кг на 72% ($p < 0,05$).

Подовження протромбінового часу, показника, який характеризує стан переважно зовнішнього механізму згортання крові в порівнянні з контрольною групою було відзначено при введенні ПКН протягом 1 місяця - в 2,2 рази при використанні дози 0,12 мг/кг, і в 1,6 і 1,95 рази

Таблиця 3

Вплив ПКН на показники системи коагуляційного гемостазу у щурів

Показники	Терміни введення	Контроль (n=10)	Введення ПКН у дозах:		
			0,12 мг/кг (n=10)	5,94 мг/кг (n=10)	12 мг/кг (n=10)
Час рекальцифікації, с	До введення	60,2±5,9	60,2±5,9	60,2±5,9	60,2±5,9
	2 тижні	63,8±5,8	69,0±10,0	103,5±17,5*,#	103,5±11,4*,#
	1 місяць	65,2±8,8	65,6±2,84	54,3±10,8	68,5±21,5
	3 місяці	49,3±1,3	72,3±28,7	67,5±0,5#	75,0±5,8#
	6 місяців	67,8±2,9	55,0±8,0	64,0±3,8	61,0±4,0
Протромбіновий час, с	До введення	18,0±0,5	18,0±0,5	18,0±0,5	18,0±0,5
	2 тижні	н/д	41,3±2,4*	40,5±2,5*	40,3±2,18*
	1 місяць	19,2±0,6	42,0±2,51*,#	31,0±3,21*,#	37,5±2,5*,#
	3 місяці	20,8±0,5	19,3±0,35#	21,5±0,5	22,0±1,0
	6 місяців	18,6±0,4	23,1±1,0*,#	23,7±0,88*,#	20,5±0,5#
Тромбіновий час, с	До введення	35,0±2,4	35,0±2,4	35,0±2,4	35,0±2,4
	2 тижні	н/д	46,6±0,33	37,5±2,5	31,0±1,8
	1 місяць	н/д	31,0±3,05	29,3±1,85	31,0±1,0
	3 місяці	36,0±1,6	60,3±3,9*,#	32,0±4,0	85,0±17,5*,#
	6 місяців	40,8±3,3	42,0±3,0	52,3±8,2	24,0±3,0#
Фібриноген, г/л	До введення	2,0±0,3	2,0±0,3	2,0±0,3	2,0±0,3
	2 тижні	н/д	н/д	1,8±0,3	1,28±0,25
	1 місяць	2,0±0,4	1,66±0,42	2,65±0,21	2,07±0,09
	3 місяці	1,8±0,5	0,97±0,09*,#	1,26±0,38	4,0±1,0
	6 місяців	2,2±0,7	0,84±0,04*	3,0±0,007*	1,3±0,61

Примітка: * - $p < 0,05$ у порівнянні з групою до введення та групами з різними термінами дослідження окремо по дозах; # - $p < 0,05$ у порівнянні з контрольною групою.

відповідно в інших дозах ($p < 0,05$). Дія ПКН протягом 6 місяців виявилась найбільш ефективною в середній дозі (вірогідне подовження протромбінового часу на 31,7%), ніж у мінімальній і максимальній (відповідно на 24% та 10%).

Порівняння показників по окремій дозі з початковим рівнем показало, що введення протягом 2 тижнів тваринам доз 0,12 та 5,94 мг/кг призвело до подовження протромбінового часу плазми в 2,3 рази, дози 12 мг/кг - в 2,2 рази ($p < 0,05$). Використання ПКН у всіх трьох дозах протягом 1 місяця також значно подовжувало показник - відповідно в 2,3 рази, в 1,7 та 2,1 рази ($p < 0,05$). Тривале введення ПКН протягом 6 місяців показало односпрямовані достовірні зміни у бік гіпокоагуляції в дозах 0,12 мг/кг і 5,94 мг/кг.

Незначний стимулюючий вплив спостерігався при введенні ПКН протягом 3 місяців у мінімальній дозі - зменшення протромбінового часу на 7,2% ($p < 0,05$) в порівнянні з контрольною групою.

Оцінка третьої фази коагуляційного гемостазу показала, що в порівнянні з контрольною групою спостерігалось достовірне подовження тромбінового часу плазми при введенні ПКН протягом 3 місяців (дози 0,12 мг/кг та 12 мг/кг). Тривале використання ПКН в максимальній дозі зменшувало тривалість третьої фази в 1,7 рази в порівнянні з контрольною групою тварин.

Порівняння по дозам показало, що введення ПКН протягом 3 місяців сприяло достовірному

подовженню тромбінового часу плазми при використанні дози 0,12 мг/кг та 12 мг/кг - відповідно в 1,7 і 2,4 рази (табл. 3).

Оцінка рівня фібриногену показала, що достовірне зниження показника відбувалось при використанні дози 0,12 мг/кг протягом 3 місяців в порівнянні з контролем та в порівнянні з початковим рівнем в цій дозі. 6-місячне введення ПКН в мінімальній дозі знижувало рівень фібриногену в 2,4 рази, а в дозі 5,94 мг/кг - навпаки, збільшувало у 1,5 рази ($p < 0,05$).

Таким чином, ПКН здійснював переважно гіпокоагуляційний вплив на систему коагуляційного гемостазу як за зовнішнім, так і за внутрішнім механізмом згортання.

Було проведено розрахунок коефіцієнтів мас органів, які мають безпосереднє відношення до стану імунної системи та показників периферичної крові.

Розрахунок маси тимусу показав вірогідне зниження показника при введенні ПКН в дозі 5,94 мг/кг протягом 2 тижнів як в порівнянні з контрольною групою, так і з початковим рівнем (табл. 4). Достовірне зниження коефіцієнта спостерігалось також при введенні цієї дози протягом 6 місяців (порівняння з початковим рівнем). В контрольній групі через 6 місяців від початку експерименту спостерігалась тенденція до зниження коефіцієнту маси, що може бути пов'язане з віковою інволюцією тимусу.

Таблиця 4

Вплив ПКН на показники коефіцієнтів маси тимусу та селезінки у щурів

Показники	Терміни введення	Контроль (n=10)	Введення ПКН у дозах:		
			0,12 мг/кг (n=10)	5,94 мг/кг (n=10)	12 мг/кг (n=10)
Коефіцієнт маси тимусу	До введення	0,0034±0,0001	0,0034±0,0001	0,0034±0,0001	0,0034±0,0001
	2 тижні	0,0034±0,0001	0,0017±0,0002	0,0009±0,00006*#	0,0010±0,0001
	1 місяць	0,0019±0,0001	0,0024±0,0001	0,0024±0,0001	0,0018±0,0001
	3 місяці	0,0020±0,0002	0,0015±0,00029	0,0027±0,0016	0,0011±0,0003
	6 місяців	0,0006±0,0001	0,0012±0,0005	0,0009±0,00002*	0,0014±0,0005
Коефіцієнт маси селезінки	До введення	0,58±00,4	0,58±0,04	0,58±00,4	0,58±00,4
	2 тижні	0,58±0,03	0,49±0,03#	0,50±0,2	0,42±0,06*,#
	1 місяць	0,56±0,02	0,48±0,04	0,43±0,06#	0,64±0,04
	3 місяці	0,56±0,04	0,50±0,06	0,50±0,17	0,60±0,08
	6 місяців	0,48±0,08	0,49±0,13	0,66±0,24	0,96±0,03#

Примітка: * - $p < 0,05$ у порівнянні з групою до введення та групами з різними термінами дослідження окремо по дозах; # - $p < 0,05$ у порівнянні з контрольною групою.

Оцінка змін коефіцієнта маси селезінки показала, що введення ПКН протягом 2 тижнів достовірно знижувало його при введенні доз 0,12 мг/кг та 12 мг/кг, введення ПКН протягом 1 місяця в дозі 5,94 мг/кг також приводило до зменшення коефіцієнту.

Тривале введення - протягом 6 місяців сприяло збільшенню коефіцієнта маси селезінки при використанні ПКН в максимальній дозі. Дані порівняння проведені відносно контрольної групи тварин.

Таким чином, проведені дослідження показали, що вплив ПКН при введенні експериментальним тваринам у дозах 0,12; 5,94 та 12 мг/кг протягом 2 тижнів, 1,3 і 6 місяців практично не має чітко визначеної дозозалежності та співвідношення з терміном введення препарату стосовно показників кількості еритроцитів і лейкоцитарної формули. Виключення становить лише рівень гемоглобіну, для якого при тривалому введенні визначено підвищення початково низького рівня при використанні дози 0,12 мг/кг, а потім зі збільшенням дози - зменшення показника (дози 5,94 і 12 мг/кг) в порівнянні з початковим значенням у дослідній групі і в порівнянні з контрольною групою.

На систему коагуляційного гемостазу ПКН впливав односпрямовано, викликаючи гіпокоагуляційні зміни, особливо при тривалому введенні.

Визначено загальну тенденцію зниження коефіцієнта маси тимусу під впливом ПКН, коефіцієнт маси селезінки змінювався різноспрямовано - зниження при введенні 2 тижні та 1 місяць, підвищення - при введенні ПКН в максимальній дозі протягом 6 місяців.

Для пептидного екстракту, який ми використовували, в раніше проведених дослідженнях отримані дані, що доводять його органоспецифіч-

ність та можливість виявляти неспецифічну дію на імунну систему і процеси регенерації. У даній експериментальній моделі на цілісній тварині різне за тривалістю введення пептидного екстракту дає можливість виявити неспецифічний вплив даного регуляторного фактора на функціональний стан гемопоезу і згортання крові.

Структурні показники складу периферичної крові є досить стабільним параметром гомеостазу. Основним механізмом, що веде до їхньої проліферації і диференціювання, є гормональні чинники, як наприклад, інтерлейкіни-І, ІІ, ІІІ. Подальше диференціювання клітин йде під впливом відповідних поетинів, основним місцем синтезу яких є нирки. Враховуючи, що ми використовували в роботі природний пептидний екстракт, який складається з декількох фракцій [6], цілком можливо припустити, що до його складу увійшли речовини з еритро- та лейкопоетичною активністю.

Враховуючи, що розвиток клітин у кістковому мозку триває протягом декількох діб, то помітний приріст, пов'язаний зі збільшенням кількості формених елементів, буде відчуватися на периферії тільки через кілька днів. На відміну від еритроцитів, для яких в організмі відсутнє справжнє депо і збільшення їх кількості досягається переважно стимуляцією еритропоезу, значна кількість лейкоцитів міститься в депо. Як правило, інтенсифікація лейкопоезу спостерігається тільки при тривалій персистенції в організмі інфекційного вогнища. Ця відмінність також відображається і на швидкості зміни активності систем регуляції різних паростків кровотворення.

Слід зазначити, що отримані нами коливання зміни кількості еритроцитів та показників лейкоцитарної формули не носять системний характер і не простежується чітка тенденція змін у бік стимуляції або інгібування гемопоезу. На наш

погляд, це свідчить про відсутність у складі ПКН компонентів, що мають еритро- або лейкопоетичну активність. Зміни рівня гемоглобіну скоріш за все є результатом компенсаторно-приспосувальних реакцій при змінах сезонних режимів годування та утримання.

Аналіз показників коагуляційного гемостазу показав вірогідні результати гіпокоагуляційного впливу як за зовнішнім, так і за внутрішнім механізмом згортання крові при використанні ПКН. Для інших пептидних речовин були отримані подібні результати, які автори пов'язують з антитромбіновою активністю пептидних речовин. Наприклад, 1-тимозин здатний нейтралізувати тромбін і тим самим перешкоджати згортанню крові [19, 23]. З слинних залоз мухи цеце виділено низькомолекулярний пептид, сильний інгібітор тромбіну [22]. Синтетичні тетрапептиди передньої і задньої долі гіпофіза Lys-Glu-Asp-Ala та Gly-Glu-Asp-Ala подовжують час рекальцифікації, АЧТЧ, протромбіновий, тромбіновий час, що автори пояснюють їх здатністю зв'язувати тромбін [16].

На наш погляд, схильність до гіпокоагуляції, яка формується під впливом ПКН, особливо при тривалому використанні, пояснюється перш за все функціональними особливостями ниркового кровотоку, який вимагає постійного контролю над можливим тромбоутворенням та збереженням безперервності руху крові по нирковим судинам. Пептидний комплекс, який продукується нирками, виступає в ролі місцевого фактору регуляції, який впливає на процеси гемостазу за рахунок блокування тромбінової активності. Також не виключено зниження синтезу у печінці К-вітамінзалежних факторів згортання під впливом ПКН.

Попередніми дослідженнями було визначено, що до складу тканинного екстракту кіркової речовини нирок входить субстанція з вираженою ростовою активністю, що забезпечує ефективний плин компенсаторно-приспосувальних реакцій [5]. Згідно нашим результатам, ПКН виявляв переважно пригнічуючий ефект на коефіцієнт маси тимусу. Для селезінки отримані дані різноспрямовані, коли введення протягом 2 тижнів та 1 місяця знижувало, а тривале введення в максимальній дозі викликало збільшення досліджуваного показника. Таким чином, ми можемо припустити, що ПКН виявляє дію, подібну факторам росту тільки при тривалому надходженні до організму в максимальній дозі.

Тимус разом з кістковим мозком відноситься до центральних органів імуногенезу. Кістковий мозок дає початок усім паросткам кровотворення – з єдиної стовбурової поліпотентної клітини кісткового мозку беруть своє походження еритроцити, тромбоцити, гранулоцити, моноцити та лімфоцити. На відміну від кісткового мозку тимус вузько спеціалізований на проліферації, диференціюванні та функціональному дозріванні переважно Т-лімфоцитів, зокрема на відборі

серед них клітин, які спроможні розпізнавати власні антигени тканинної сумісності. Після виходу з тимусу Т-лімфоцити заселяють тимусзалежні зони лімфатичних органів та надходять до циркуляції.

Селезінка є багатофункціональним органом, який відіграє важливу роль у підтримці гомеостазу, особливо в екстремальних станах – під час кровотрати, гіпоксії, сепсисі. Функції селезінки – продукування „дочірніх” лімфоцитів і моноцитів протягом життя, участь в імунній відповіді, фагоцитоз та знищення зношених еритроцитів, лейкоцитів і тромбоцитів. В селезінці відбувається активація лімфоцитів антигенами та диференціювання В-лімфоцитів у плазматичні клітини, які продукують імуноглобуліни та тим самим підтримують гуморальну ланку імунітету.

Слід зазначити, що під впливом ПКН відбувалось зниження відсоткового співвідношення лімфоцитів. Цілком вірогідно, що збільшення коефіцієнта маси селезінки, яка переважно відповідає за функціональну активацію В-лімфоцитів, при тривалому введенні ПКН є компенсаторно-приспосувальною реакцією на фоні пригнічення маси тимусу та кількості лімфоцитів.

Таким чином, наші дослідження свідчать, що ПКН виявляє фізіологічну активність відносно стану коагуляційного гемостазу та маси органів, які приймають участь в імунній відповіді, що підтверджує його неспецифічний регуляторний вплив, особливо виражений при тривалому надходженні в організм в максимальній дозі.

Висновки.

1. Для ПКН не визначено чіткої дозозалежності та співвідношення з терміном введення препарату відносно показників кількості еритроцитів і лейкоцитарної формули, що підтверджує відсутність у його складі компонентів з еритро- та лейкопоетичною активністю.

2. ПКН викликає гіпокоагуляційні зміни за рахунок можливої антитромбінової активності, що визначається особливостями потреб ниркового кровообігу та не впливає на синтез фібриногену.

3. ПКН збільшує коефіцієнт маси селезінки, виявляючи дію, подібну факторам росту при тривалому надходженні до організму в максимальній дозі.

Перспективи подальших досліджень. В подальших дослідженнях планується визначити фізіологічну активність пептидного комплексу нирок, спрямовану на стан вуглеводного, білкового та ліпідного обмінів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. А.с. 10180А Україна. МКІ 5 А61 К37/00. Спосіб одержання біологічно-активної речовини, що має регенераторну та модулюючу дію // Промислова власність. – 1996. - № 3. – С. 3.1.76-3.1.77.
2. Беркало Л. В. Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині / [Беркало Л. В., Бобович О. В., Боброва Н. О. Гейко О.О.]; під ред. І. П. Кайдашева. – Полтава: Полімет, 2003. – 320 с.

3. Кайдашев И.П. Влияние полипептидного комплекса тканей почек на активность лимфоцитов донорской крови / И.П. Кайдашев // Иммунология. - 1995. - № 4. - С. 31-33.
4. Кайдашев И.П. Влияние почечных полипептидов на активность лимфоцитов при экспериментальном нефрите / И.П. Кайдашев // Физиол. журн. - 1993. - Т. 39, № 5-6. - С. 52-56.
5. Кайдашев И.П. Сравнительное изучение хроматографических спектров полипептидов, экстрагированных из селезенки, печени, почек, тимуса и парадонта свиней / И.П. Кайдашев // Укр. биохим. журн. - 1995. - Т. 67, № 5. - С. 85-89.
6. Кайдашев И.П. Вивчення специфічної дії пептидного комплексу нирок під час унілатеральної нефректомії з алостатичною трансплантацією нирки у щурів / І.П. Кайдашев // Фармаком. - 1995. - № 11-12. - С. 31-37.
7. Кайдашев І.П. Вплив регуляторних ниркових поліпептидів на гемокоагуляцію і перекисне окислення ліпідів при фортистій інтоксикації / І.П. Кайдашев, О.В. Катрушев, В.П. Міщенко // Физиологический журнал. - 1993. - Т.39, № 2-3. - С. 67-70.
8. Кайдашев І.П. Вплив поліпептидів, виділених з нирок на процеси пероксидного окислення ліпідів і зсідання крові / І.П. Кайдашев, Л.О. Куценко, Боброва Н.Л. // VI Український біохімічний з'їзд. - Полтава, 1992. - С. 187.
9. Квак О.В. Вплив пептидного комплексу нирок на процеси секреції та реабсорбції в цьому органі: автореф. дис. На здобуття наук. ступеня канд.. біол. наук: спец. 03.00.13 «Фізіологія людини і тварин» / О.В. Квак. - Київ, 2001. - 16 с.
10. Квак О.В. Вплив пептидного комплексу нирок на деякі показники процесів секреції та реабсорбції в цьому органі за фізіологічних умов / О.В. Квак, І.П. Кайдашев, О.В. Бобович. // Физиологический журнал. - 2000. - Т.46, № 4. - С. 41-44.
11. Кветной И.М. Регуляторные пептиды и митохондриальные болезни / И.М. Кветной, И.Э. Ингель, В.Х. Хавинсон. // Вестник образования и развития науки РАЕН. - 2001. - Т. 5, № 2. - С. 151-159.
12. Климов П.К. Эндогенные пептиды как единая система регуляторных веществ / П.К. Климов, Г.М. Барашкова. // Физиологический журнал им. И.М. Сеченова. - 1993. - Т. 79, № 3. - С. 80-87.
13. Кузник Б.И. Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма / Б.И. Кузник, Н.В. Васильев, Н.Н. Цыбиков. - М.: Медицина, 1989. - 320 с.
14. Морозов В.Г. Новый класс биологических регуляторов многоклеточных систем - цитомедины / В.Г. Морозов, В.Х. Хавинсон. // Успехи соврем. биологии. - 1983. - Т. 96, № 6. - С. 339-352.
15. Ножинова О.А. Вплив пептидного комплексу тимуса – тималіну та природного пептидного комплексу нирок на процеси апоптозу лімфоцитів периферійної крові за фізіологічних умов та модуляції активності їх внутрішньоклітинних регуляторних систем: автореф. дис. На здобуття наук. ступеня канд.. мед. наук: спец. 14.03.03 «Нормальна фізіологія» / О.А. Ножинова. - Київ, 2003. - 18 с.
16. Патеюк А.В. Влияние пептидов LYS-GLU-ASP-GLY и GLY-GLU-ASP-ALA на иммунитет, свертывание крови и фибринолиз в опытах in vitro / А.В. Патеюк, Б.И. Кузник, Е.М. Кустовская. // Забайкальский медицинский вестник. - 2006. - № 2. - С. 4-7.
17. Регуляція активності мембрани та процесів апоптозу лімфоїдних клітин тканинами пептидами / [Боброва Н.О., Весніна Л.Е., Кайдашев І.П. та ін.]; під ред. І.П. Кайдашева. - Полтава: Полімет, 2004 - 216 с.
18. Рябенко В.В. Роль пептидного комплексу тимуса – тималіну та пептидного комплексу нирок в регуляції процесів апоптозу тимоцитів за фізіологічних умов та модуляції активності їх внутрішньоклітинних регуляторних систем: автореф. дис. На здобуття наук. ступеня канд.. мед. наук: спец. 14.03.08 «Імунологія та алергологія» / В.В. Рябенко. - Київ, 2004. - 20 с.
19. Струкова С.М. Иммунорегулятор 1-тимозин – ингибитор ферментативной активности тромбина / С.М. Струкова, Т.Н. Дугина, А.Б. Сабаль. // Бюл. экспер. биол. и мед. - 1995. - Т. 306, № 1, - С. 229-232.
20. Тихонов В.Н. К оценке измененной массы внутренних органов животных в токсиколого-гигиенических исследованиях / В.Н. Тихонов // Гигиена и санитария. - 1981. - № 7. - С. 58-59.
21. Хавинсон В.Х. Регуляторные пептиды и гомеостаз / В.Х. Хавинсон, Т.В. Кветная. // Российский химический журнал. - 2005. - Т. XLIX, № 1. - С. 112-117.
22. Cappello M. Isolation and characterization of the thrombin inhibitor: a potent antithrombotic peptide from the saliva of *Glossina morsitans* / M. Cappello, P.W. Bergum, G.P. Vlasuk. // Am. J. Trop. Med. Hyg. - 1996. - V.54, №5. - P. 475-480.
23. Goldstein A.L. Biology of thymosin peptides / A.L. Goldstein, M. Badamchian. // International Journal on Immunorehabilitation. - 2001. - V.3, №2. - P. 65.

УДК [543.645.6:616.748-092.9]:543.42

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПЕПТИДНОГО КОМПЛЕКСА ПОЧЕК, НАПРАВЛЕННАЯ НА ПОКАЗАТЕЛИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ И ГЕМОСТАЗА

Весніна Л.Э., Гординская И.Л., Соколенко В.Н., Беркало Л.В., Кайдашев И.П.

Резюме. В работе исследовали физиологическую активность пептидного комплекса, полученного из коркового вещества почек (ПКП) по оригинальному методу, направленную на показатели морфологического состава периферической крови и коагуляционного гемостаза. ПКП использовали в дозах 0,12; 5,94 и 12 мг/кг при длительности введения - 2 недели, 1, 3 и 6 месяцев. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии четкой дозозависимости и соотношения между сроками введения пептидного экстракта и показателями количества эритроцитов и лейкоцитарной формулы, что подтверждает отсутствие в его составе компонентов с эритро- и лейкопоэтической активностью. ПКП вызывает гипокоагуляционные изменения за счет возможной антитромбиновой активности, что определяется особенностями потребностей почечного кровообращения и не влияет на синтез фибриногена. ПКП увеличивает коэффициент массы селезенки, оказывая действие, подобное факторам роста при длительном поступлении в организм в максимальной дозе.

Ключевые слова: физиологическая активность, пептидный комплекс почек, периферическая кровь, коагуляционный гемостаз.

УДК [543.645.6:616.748-092.9]:543.42

ФІЗИОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ПЕПТИДНОГО КОМПЛЕКСУ НИРОК, СПРЯМОВАНА НА ПОКАЗНИКИ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ І ГЕМОСТАЗУ

Весніна Л.Е., Гординська І.Л., Соколенко В.М., Беркало Л.В., Кайдашев І.П.

Резюме. В роботі досліджували фізіологічну активність пептидного комплексу, отриманого за оригінальним методом із кіркової речовини нирок, спрямовану на показники морфологічного складу периферичної крові та коагуляційного гемостазу. Кіркову речовину нирок використовували у дозах 0,12; 5,94 та 12 мг/кг при тривалості внутрішньом'язового введення – 2 тижні, 1, 3 та 6 місяців. Отримані дані свідчать про відсутність чіткої дозозалежності та співвідношення між термінами введення пептидного екстракту та показниками кількості еритроцитів, лейкоцитарної формули, що підтверджує відсутність в його складі компонентів з еритро- та лейкопоетичною активністю. Кіркова речовина нирок викликає гіпокоагуляційні зміни за рахунок можливої антитромбінової активності, що визначається особливостями потреб ниркового кровообігу та не впливає на синтез фібриногену. При цьому, пептидний комплекс нирок підвищує коефіцієнт маси селезінки, викликає дію, подібну до дії факторів росту при довготривалому надходженні в організм в максимальній дозі.

Ключові слова: фізіологічна активність, пептидний комплекс нирок, периферична кров, коагуляційний гемостаз.

UDC [543.645.6:616.748-092.9]:543.42

PHYSIOLOGICAL ACTIVITY of the KIDNEYS PEPTIDE COMPLEX AIMED at INDICATORS of PERIPHERAL BLOOD and HEMOSTASIS

Vesnina L.E., Gordinskaya I.L., Sokolenko V.N., Berkalo L.V., Kaidashev I.P.

Summary. We investigated the physiological activity of the peptide complex obtained from the kidneys cortex substance (KPC) for an original method aimed at the performance of the morphological composition of peripheral blood and coagulation hemostasis. KPC used in doses of 0,12; 5,94 and 12 mg/kg for the duration - 2 weeks, 1, 3 and 6 months. The findings suggest that the absence of a clear dose-response and relation between the timing of drug administration and performance of erythrocytes and leukocyte counts, which confirms the absence in its composition components with erythro- and leukopoetic activity. KPC induces hypocoagulation changes due to possible antithrombin activity for the optimal renal circulation and does not affect the synthesis of fibrinogen. KPC increases the rate of mass spleen, acts like growth factor in the prolonged entry in the highest dose.

Key words: physiological activity, kidneys peptide complex, peripheral blood, coagulation hemostasis.

Стаття надійшла 8.11.2010 р.

УДК 616.831-005:615.22

А. М. Кривчун

ВПЛИВ КАНДЕСАРТАНУ НА ДИНАМІКУ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО КРОВОТОКУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ДИСЦИРКУЛЯТОРНУ ЕНЦЕФАЛОПАТІЮ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ РЕЦЕПТОРІВ АНГІОТЕНЗИНУ II ПЕРШОГО ТИПУ

**Вищий державний навчальний заклад України
«Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава)**

Дослідження є фрагментом НДР ВДНЗУ «УМСА» - «Дослідження молекулярно-генетичних аспектів патогенезу артеріальної гіпертензії у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію для розробки нових методів діагностики та диференційованого лікування», номер держреєстрації 0104V005763.

Вступ. Основним етіологічним чинником виникнення гіпертонічної дисциркуляторної енцефалопатії (ГДЕ) є артеріальна гіпертензія (АГ), яка призводить до комплексу патологічних процесів та змін у судинах і речовині головного мозку [1,6].

Реоенцефалографія (РЕГ) та ультразвукова доплерографія (УЗДГ) судин голови та шиї надає надійну інформацію про мозковий кровотік і характер уражень судин. Актуальним є використання УЗДГ в динаміці лікування ГДЕ.

Основною системою регуляції артеріального тиску (АТ) являється ренін-ангіотензинова система (РАС). Вона поряд з адренергічною системою традиційно є мішенню антигіпертензивних препаратів, які постійно вдосконалюються. Першою лікарською групою препаратів, яка діє на РАС, блокуючи перетворення неактивного ангіотензину I в активний ангіотензин II (АТ II),