

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики

2. Застосування ранньої некректомії та ксенодермопластики вже з першого дня супроводжується позитивним ефектом: менше порушується синтез жовчних кислот у гепатоцитах та їх виділення з жовчю, на третю добу покращується жовчовидільна функція, на сьому добу за більшістю дослі-

дженуваних показників відмічається виражений позитивний ефект, що вказує на регрес патологічних явищ, зумовлених комбінованою травмою.

Перспективи подальших досліджень. У перспективі слід дослідити роль ксеношкіри у комплексній корекції комбінованої травми.

ЛІТЕРАТУРА

1. Надання медичної допомоги постраждалим з політравмою на догоспітальному етапі (методичні рекомендації) / Г.Г. Рощин, Ю.О. Гайдасев, О.В. Мазуренко та ін. – К., 2003. – 33 с.

2. Особливості епітелізації поверхневих опіків при використанні ліофілізованих ксенодермотрансплантацій / О.Л. Ковальчук, Т.В. Бігуняк, В.М. Мартинюк, А.В. Довбуш // Вісник наукових досліджень. – 2000. – № 1. – С. 60-62.

3. Особливості перебігу регенераційних процесів в рані при опіках IIIA-B ступенів в умовах застосування ліофілізованих ксенодермотрансплантацій / К.С. Волков, Т.В. Бігуняк, П.І. Лучанко, В.М. Таран // Матеріали ХХ з'їзду хірургів України. – Тернопіль: Укрмедніга, 2002. – Т. 2. – С. 656-657.

4. Пат. на корисну модель 30028 Україна МІЖ 2006 G 09 B 23/00. Спосіб моделювання політравми / Т.Я. Секела, А.А. Гудима (Україна); Тернопільський мед.

університет. – № У 2007 10471; Заявл. 21.09.2007; Опубл. 11.2.08; Бюл. № 3. – 4 с.

5. Regas F.C., Ehrlich H.P. Elucidating the vascular response to burns with a new rat model // J. Trauma. – 1992. – V. 32, № 5. – P. 557-563.

6. Методические рекомендации по экспериментальному изучению желчегонной, холеспазмолитической, холелитиазной и гнепатопротекторной активности новых лекарственных веществ / С.М. Дроговоз, С.И. Сальникова, Н.П. Скаун, В.В. Слыжков. – К. : ФКМЗ Украины, 1994. – 46 с.

7. Хірургічне лікування опіків III A ступеня / О.Л. Ковальчук, В.М. Таран, В.В. Бігуняк, В.М. Мартинюк // Шпитальна хірургія. – 2000. – № 1. – С. 90-93.

8. Особливості епітелізації поверхневих опіків при використанні ліофілізованих ксенодермотрансплантацій / О.Л. Ковальчук, Т.В. Бігуняк, В.М. Мартинюк, А.В. Довбуш // Вісник наукових досліджень. – 2000. – № 1. – С. 60-62.

DYNAMICS OF INDICES OF LIVER FUNCTIONAL STATE AT SEVERE MECHANICAL TRAUMA IN COMBINATION WITH THERMAL SKIN BURN AND ITS CORRECTION BY XENOPLASTIC

O.Ya. Zyatkovska

Ternopil State Medical University by I.Ya. Horbachevsky

SUMMARY. Thermal burn of III A-B stage significantly worsens the course of severe mechanical trauma. Early necrectomy and xenodermoplastic has the positive effect beginning from the first day of correction. The significant improvement of the liver functional state is observed on the seventh day of correction.

KEY WORDS: Burn, mechanical trauma, xenodermoplastic, liver function.

УДК 615-03: 612.13: 616.12

КОРЕКЦІЯ ВІНБОРОНОМ ПОКАЗНИКІВ КАРДІО- ТА ГЕМОДИНАМІКИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ДОКСОРУБІЦІНОВІЙ КАРДІОМІОПАТІЇ

©Е.Г. Іванова, І.С. Чекман, Г.І. Степанюк

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

РЕЗЮМЕ. Дослідами на кролях встановлено, що вінборон в дозі 3 мг/кг при внутрішньом'язовому введенні в лікувально-профілактичному режимі протягом 4-х тижнів на тлі експериментальної доксорубіцинової кардіоміопатії виявляє кардіопротекторну дію, що супроводжувалось нормалізацією показників кардіо- та гемодинаміки, в першу чергу тих, які відображали покращення скоротливої функції міокарда та регіонарного кровообігу, що сприяло підвищенню ефективності роботи лівого шлуночка серця. Намічені перспективи подальших досліджень.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: кардіоміопатія, доксорубіцин, вінборон.

Вступ. Доксорубіцин (ДОХ) є одним із найбільш ефективних протипухлинних препаратів, який доволі широко застосовують у сучасній онкогематології. Висока протипухлинна активність доксорубіцину супроводжується великою кількістю важких побічних ефектів та ускладнень (пригнічення гемопоезу, ушкодження травного тракту та легенів), але найбільш небезпечним є ушкодження серця. Патологічні зміни в міокарді при лікуванні антрациклінами, за різними літературними джерелами, складають 5-57 %. При цьому смертність від серцевих ускладнень складає 7 % та при розвитку застійної серцевої недостатності – 27- 60 % [10].

Експериментальні та клінічні дослідження кардіоміопатії, яку викликає доксорубіцин (ДКМП), спрямовані на різностороннє вивчення патогенезу цього стану і пошук адекватних шляхів його корекції. По-перше, у формуванні ДКМП відіграє важливу роль порушення мембрани кардіоміоцитів у зв'язку з високою спорідненістю доксорубіцину із кардіоліпіном. По-друге, домінуючим та підтвердженим більшістю дослідників в патогенезі кардіоміопатії полягає здатність доксорубіцину до активації перекисного окислення ліпідів за участю іонів заліза, яке супроводжується зниженням вмісту антиоксидантних ферментів у міокарді [1, 2, 4]. В патогенезі доксорубіцинового ушкодження серця та судин мають місце також порушення гомеостазу іонів Ca^{2+} , активація виробки оксиду азоту в кардіоміоцитах, підвищення концентрації у крові атерогенних ліпідів, порушення експресії різних міокардіальних генів, активація симпато-адреналової системи, збільшення апоптозу, негативний вплив цитокінів тощо [7].

Для зменшення токсичного впливу антрациклінів на міокард можна застосовувати їх менш токсичні аналоги, або призначати класичні антрацикліни, інкапсульовані у ліпосомах, чи в комплексі з гепарином. Безпосередньо терапевтично обумовленим способом корекції токсичної дії цитостатиків є використання кардіопротекторних препаратів, які володіють антиоксидантними та комплексоутворюючими властивостями. Найбільш визнаними препаратами з такими властивостями є дексразоксан (кардіоксан, зінекард), часто застосовують антиоксиданти, анаболічні засоби стероїдної та нестероїдної структури, електроноакцептори [5, 6]. Така кількість препаратів із кардіопротекторними властивостями не тільки покращує їх доцільний вибір у терапії ДКМП, але, на жаль, часто сприяє в умовах клініки розвитку поліпрагмазії. Окрім того, багато лікарських засобів мають певні обмеження у використанні (виражені побічні ефекти, висока вартість, вузький спектр дії тощо).

На наш погляд, оптимізувати фармакотерапію ДКМП можна за допомогою препаратів із політропними фармакологічними властивостями, за рахунок їхньої багатогранної та патогенетично спрямованої дії на процес цього захворювання. Одним із таких препаратів може бути вінборон (ресинтезований на НВЦ "Борщагівський ХФЗ" фенікаберан), якому притаманний широкий спектр фармакологічних ефектів: антиоксидантний, антигіпоксичний, антиагрегантний, протиішемічний, протиаритмічний, протизапальний, знеболювальний, спазмолітичний, імуностимулювальний та інші [8]. Наявність виражених кардіопротекторних властивостей у вінборону, які чітко зіставляються з патогенетичними змінами при ДКМП, стала підставою для проведення даного дослідження.

Мета дослідження – охарактеризувати кардіопротекторну дію вінборону на моделі експериментальної доксорубіцинової кардіоміопатії для визначення перспектив його застосування в клініці.

Матеріал і методи дослідження. Експерименти проведенні на 27 кролях породи Шиншила, масою 2,97-4,6 кг, які утримувалися в стандартних умовах віварію Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Кролів поділили на три групи: 1-ша – інтактні тварини; 2-га – тварини з експериментальною доксорубіциновою кардіоміопатією без лікування (контроль); 3-тя – тварини, яким водночас із доксорубіцином-КМП виробництва ВАТ "Київмедпрепарат" вводили вінборон виробництва НВЦ "Борщагівський ХФЗ", м. Київ.

Моделювання кардіоміопатії здійснювали шляхом внутрішньовенного введення (у вушну вену) доксорубіцину в дозі 3 мг/кг маси тіла один раз у сім днів протягом 4-х тижнів. Кумулятивна доза ДОХ відповідала 12 мг/кг. Вінборон вводили в лікувально-профілактичному режимі внутрішньо'язово в терапевтично-ефективній дозі 3 мг/кг у два прийоми щоденно та за 1 год до введення доксорубіцину протягом 4-х тижнів.

У гострому експерименті (наркоз-уретан 1 мг/кг) у всіх кролів проведено комплексне дослідження функціонального стану системи кровообігу з використанням методу катетеризації лівого шлуночка серця (ЛШС) для визначення максимального тиску в лівому шлуночку (P_{\max}) та загальновідомого методу термоделюції для визначення хвилинного об'єму крові (ХОК). Ці показники разом із системним артеріальним тиском (САТ), який визначали у стегновій артерії, та частотою серцевих скорочень (ЧСС) реєстрували на приладі HP VIRICUA Component Monitoring System, Hewlett Packard (США). Серцевий індекс (CI), системолічний індекс (Сіл), загальний пери-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики феричний опір судин (ЗПОС), робочий індекс лівого шлуночка (РІЛШ), робочий ударний індекс лівого шлуночка (РУІЛШ), дебіт серця (Д) визначали розрахунковим методом. Дослідження проводилося на базі кафедри фармакології з курсом клінічної фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. При статистичній обробці цифрових даних використаний метод варіаційної статистики.

Результати й обговорення. Проведені нами дослідження показали, що в умовах нелікованої експериментальної доксорубіцинової кардіоміопатії зміни всіх показників кардіо- та гемодинаміки мали депресивний характер (табл. 1). Найбільше пригнічувалась скоротлива активність міокарда, про що свідчили вірогідне падіння тиску у ЛШС на 26,5 %, а також зниження ударного

(системного) об'єму крові (УОК=СОК) на 23,3 %, робочого індексу та робочого ударного індексу на 36 % і 28,2 % відносно інтактних тварин. Зміни з боку центральної гемодинаміки характеризувались вірогідним зниженням ЧСС на 10,9 %, хвилинного об'єму крові (ХОК) на 29,7 % та серцевого і системного індексів на 30,3 % та 22 %, а також дебіту серця (Д) на 30,3 % відповідно. Водночас, спостерігалась тенденція до зниження системного тиску (САТ) на 10,5 % та підвищення загального периферичного опору судин (ЗПОС) на 18,1 % ($p>0,05$). Характеризуючи отримані дані, можна зазначити, що при доксорубіциновій кардіоміопатії значно знижується скоротлива активність міокарда, менше страждає центральна гемодинаміка, що цілком узгоджується з даними інших досліджень[3, 9].

Таблиця 1. Вплив вінборону (Вб) на показники кардіо- та гемодинаміки кролів з експериментальною доксорубіциновою кардіоміопатією ($M\pm m$)

Умови досліду	ЧСС уд/хв	P_{max} мм рт.ст.	САТ мм рт.ст.	УОК мл	ХОК мл за хв	СИ мл/м ²	СиІ мл/м ²	ЗПОС дин/см/с ⁻⁵	Д мл/с	РІЛШ кГм/м ² /хв	РУІЛШ кГм/м ²
Інтактні кролі (n=10)	312±14,4	156,6 ± 11,7	128,5 ± 13,7	1,2 ± 0,1	361,9±38,9	1297,3±131,0	4,1±0,4	31190,3±5691,5	6,03±0,6	2210,2±256,0	7,1±0,9
ДКМП без лікування контроль (n=10)	278 ± 7,03*	115,8 ± 8,8*	115 ± 18,1	0,92 ± 0,06*	254,5 ± 16,8*	904,6±60,6*	3,2 ± 0,2*	36846,1 ± 5560,6	4,2 ± 0,28*	1413,6 ± 205,6*	5,1 ± 0,25*
ДКМП+Вб (n=7)	309 ± 4,8 #	136,3 ± 4,1 #	128,4 ± 13,0	1,15 ± 0,092 #	358 ± 34,6 #	1277,3 ± 126,5 #	4,11 ± 0,36 #	28993,2 ± 1501,5	5,97±0,58 #	2287±293,2 #	7,31 ± 0,93 #

Примітка. * – $p \leq 0,05$ порівняно з інтактними; # – $p \leq 0,05$ порівняно з ДКМП контролем.

Курсове введення вінборону на тлі ДКМП сприяло зменшенню ступеня вираженості порушень більшості показників кардіогемодинаміки в заданих умовах експерименту. Кардіопротекторна дія препарату реалізувалась покращенням або відновленням показників, у першу чергу, це стосувалось вірогідного збільшення відносно контролю максимального тиску у ЛШС на 17,7 %, УОК на 25 %, робочого індексу ЛШС на 43,3 % відповідно. Разом із цим вінборон позитивно впливав на показники центральної геодинаміки, що проявилось вірогідним збільшенням ХОК на 40,7 %, серцевого індексу на 41,2 %, системного індексу на 41,2 %, дебіту серця на 42,1 % відносно контролю. При цьому мала місце тенденція до нормалізації САТ та ЗПОС ($p>0,05$).

Висновки. Внутрішньом'язове введення вінборону кролям у дозі 3 мг/кг у лікувально-

профілактичному режимі протягом 4-х тижнів супроводжується достатньо виразним кардіо-протекторним ефектом, що проявляється в збільшенні скоротливої активності міокарда, покращенні регіонарного кровообігу на фоні зростання ефективності роботи лівого шлуночка. Оскільки в патогенезі зниження скоротливої активності серцевого м'яза при ДКМП провідне місце посідають порушення енергозабезпечення та дисбаланс в оксидантно-антиоксидантному гомеостазі кардіоміоцитів, можна припустити, що механізм кардіопротекторної дії вінборону при даному патологічному стані реалізується, в першу чергу, за рахунок нормалізації показників зазначених метаболічних процесів.

Перспективи подальших досліджень. Результати проведеного дослідження вказують на перспективність застосування вінборону для послаблення кардіотоксичності доксорубіцину в клінічних умовах.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики

ЛІТЕРАТУРА

1. Ватутин Н.Т. Антрациклиновые кардиомиопатии / Н.Т. Ватутин, Н.В. Калинина, Е.В. Кетинг.- Донецк: Донн ГНИИ, 2001. – 236 с.
2. Вплив нікотинаміду на перекисне окислення ліпідів при моделюванні доксорубіцинової хронічної кардіоміопатії / [О.О. Нагорна, І.С. Чекман, Н.О. Горчакова та ін.] // Ліки. – 2004. – № 1-2. – С. 116-118.
3. Нагорна О.О. Вплив нікотинаміду на показники кардіо- та системної геодинаміки при доксорубіциновій кардіоміопатії / О.О. Нагорна // Ліки. – 2005. – № 1 – 2. – С. 71-73.
4. Капелько В.И. Метаболические и функциональные основы экспериментальных кардиомиопатий / В.И. Капелько, М.И. Попович. – Кишинев: Штиинца, 1990. – 207 с.
5. Кардиопротекторы / [И.С. Чекман, Н.А. Горчакова, С.Б. Французова и др.]. – Киев, 2005. – 204 с.
6. Корекція метаболітними засобами порушень кардіо- і системної гемодинаміки у кролів та щурів при патологічних станах / [І.С. Чекман, Н.О. Горчакова, І.В. Ніженковська та ін.]. // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2004. – № 8(1). – С. 96-97.
7. Сократительная функция и адренореактивность сердца на ранней стадии адриамициновой кардиомиопатии / [В.И. Капелько, В.Н. Швалев, А.Н. Хаткевич и др.] // Кардиология. – 1997. – Т. 37. № 3. – С. 56-62.
8. Степанюк Г.І. Вінборон – лікарський засіб з політропними фармакологічними ефектами / Степанюк Г.І., Пентюк О.О., Піскун Р.П. – Вінниця : Конти-нент – ПРИМ, 2007. – 243 с.
9. Трофімова Т.С. Експериментальні дослідження ефективності тіотриазоліну за умов доксорубіцинової кардіоміопатії: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.05. “Фармакологія” / Т. С. Трофімова. – Одеса, 2008. – 20 с.
10. Long-term cardiac sequelae in operable breast cancer patient given adjuvant chemotherapy with or without doxorubicine and breast irradiation / M. Zambetti, A. Moliterni, C. Materazzo [at al.] // J. Clin. Oncol. – 2001. – Vol. 19. – P. 37-43.

CORRECTION OF INDEXES OF CARDIO- AND SYSTEMIC HAEMODYNAMICS BY VINBORONE UNDER CONDITIONS OF EXPERIMENTAL DOXORUBICINE CARDIOMYOPATHY

E.H. Ivanova, I.S. Chekman, H.I. Stepanyuk

Vinnytsia National Medical University by M.I. Pyrohov

SUMMARY. The experiments on rabbits revealed that intramuscular injection of vinborone in a dose 3 mg/kg in treatment-prophylactic regimen during 4 weeks against a background of experimental doxorubicine cardiomyopathy showed the cardioprotective action accompanied by normalization of cardio- and haemodynamics indices, mainly, those which depicted the improvement of myocardium contractility and regional blood circulation. It promoted the increase of efficacy of the left ventricle functioning. The perspectives of further researches were defined.

KEY WORDS: cardiomyopathy, doxorubicine, vinborone.

УДК 612.35:612.36:612.015.81

ВПЛИВ ЕНКЕФАЛІНІВ ЗА УМОВ ПІДГОСТРОГО АЛКОГОЛЬНОГО УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ НА МОРФОМЕТРИЧНІ ПОКАЗНИКИ ЇЇ ТКАНИНИ ТА НА АКТИВНІСТЬ ФЕРМЕНТІВ СИРОВАТКИ КРОВІ

©Ж.В. Картіфузова, Є.М. Решетнік, А.С. Пустовалов,
О.М. Долгова, М.Ю. Макарчук

Київський національний університет імені Тараса Шевченка

РЕЗЮМЕ. Досліджено вплив мет- і лей-енкефаліну на морфометричні показники тканини печінки і на активність ферментів сироватки крові щурів (аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, гамма-глутамілтрансферази) при змодельованому підгостному алкогольному ураженні печінки. Встановлено, що енкефаліни змінюють стан печінки як у нормі, так і за умов алкогольної патології.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: алкогольне ураження печінки, мет-енкефалін, лей-енкефалін, аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза, гамма-глутамілтрансфераза.