

5. Fokkens W.J. European Position Paper on Nasal Polyps 2007 / W.J. Fokkens, V.J. Lund, J. Mullol [et al.] // Rhinology. – V. 45, Suppl. 20. – P. 1-139.
6. Winstead W. Rhinosinusitis / W. Winstead // Prim. Care. – 2003. – V. 30. – P. 137-154.
7. Zacharek M.A. The role of allergy in chronic rhinosinusitis / M.A. Zacharek, J.H. Krouse // Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2003. – V. 11, № 3. – P. 196-200.

Реферат

ПАТОМОРФОЛОГИЯ ГНОЙНОЙ СТАДИИ ОБОСТРЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ЭТМОИДИТА

Балинский В.А.

Ключевые слова: слизистая оболочка, гнойная стадия обострения хронического этмоидита.

В результате проведенных исследования установлено, что при гнойной стадии обострения хронического этмоидита внутриэпителиальные макрофаги сначала фагоцитируют бактериальные или вирусные антигены. В дальнейшем образованные в результате фагоцитоза иммунологические детерминанты проникают в собственный слой, где контактируют с лаброцитами. В результате дегрануляции лаброцитов высвобождаются медиаторы воспаления, которые повышают проницаемость микрососудов и способствуют образованию в собственном слое гнойных инфильтратов, в состав которых входят В-лимфоциты, их производные - плазмocyты, а также сегментоядерные лейкоциты. Плазмocyты синтезируют иммуноглобулины, которые через межклеточные пространства эпителия проникают на его свободную поверхность. Таким образом, гнойный катар, который образуется на поверхности слизистой оболочки клеток решетчатого лабиринта, состоит из слизи, нейтрофильных и эозинофильных лейкоцитов, а также иммуноглобулинов.

Summary

PATHOMORPHOLOGY OF PURULENT EXACERBATION OF CHRONIC ETHMOIDITIS

Balinskiy V.O.

Keywords: mucosa, exacerbation, chronic purulent ethmoiditis.

The findings of our research have shown that in acute stage of chronic purulent ethmoiditis the intraepithelial macrophages first phagocytize bacterial or viral antigens. Further immunological determinants resulted from phagocytosis penetrate through own mucosa layer, where they come in touch with labrocytes. Then degranulation of labrocytes leads to the release of inflammatory mediators, which increase the permeability of microvessels and contribute to the formation of purulent infiltration in the own layer of mucosa, consisting of B-lymphocytes and their derivatives – plasmocytes and segmentonuclear leukocytes. Plasmocytes synthesize immunoglobulins, which through the intercellular spaces of the epithelium penetrate into its free surface. Thus, purulent catarrh, which is formed on the surface of mucosa of ethmoidal labyrinth cells, consists of mucus, neutrophilic and eosinophilic leukocytes, and immunoglobulins.

УДК 615.217.34: 547.419: 547.419: 577.165.32

Варбанець О.І.

ВПЛИВ НОВОГО КСИЛАРАТНОГО КОМПЛЕКСУ ГЕРМАНІУ (IV) З ІОНАМИ КАЛІЮ НА ХРОНІЧНУ СУДОМНУ АКТИВНІСТЬ ЗА УМОВ КІНДЛІНГУ У МИШЕЙ

Одеський національний медичний університет

Метою нашої роботи була оцінка протисудомної активності нового комплексу ксигерма-3 на моделях хронічної судомної активності - електростимуляційного (корнеального) і хімічного (пентилентетразолового) кіндлінгу. Виявлено, що сполука бис(μ-ксиларато) дигидроксодигерманат (IV) калія - ксигерм-3 за цих умов достовірно зменшує частоту виникнення і інтенсивність проявів судомного синдрому як в умовах розвинутого кіндлінгу, так і під час кіндлінга, що розвивається, а також подовжує латентний період прояву перших судом (у порівнянні з референс-препаратами – карбамазепином, вальпроєвою кислотою і левітирацетамом), інтенсивність яких залежить від дози.

Ключові слова: ксигерм-3, судомна активність, кіндлінг.

Вступ

Незважаючи на наявність великої кількості експериментальних моделей епілепсії, використовуваних як для дослідження патофізіологічних механізмів розвитку епілептичної активності (ЕпА) [1], так і проведення фармакологічних досліджень [2], існують усього кілька моделей хронічного епілептичного синдрому [3]. Останні можна поділити на моделі епілептичного синдрому, відтворені з допомогою електричних або хімічних впливів, генетичні та in vitro моделі [2]. Моделями, що най-

більш широко використовуються для скринінгу протисудомної дії нових сполук в умовах доклінічних досліджень, є електростимуляційним (ЕС) та хімічний кіндлінг [4]. Кіндлінг являє собою феномен виникнення та прогресуючого зростання електрографічних та поведінкових проявів судомного синдрому у відповідь на первинно підпорогові електричні або хімічні стимули за умов їх багаторазового пред'явлення [5].

Враховуючи необхідність довготривалої оперативної підготовки кожної тварини та її невеликі розміри, на сьогодні використання класичної мо-

делі ЕС кіндлінгу у мишей для скринінгу проти-судомної дії нових сполук не є достатньо виправданим [6]. В якості більш ефективної моделі за цих умов використовується формування корнеального ЕС кіндлінгу як моделі вторинно генералізованої парціальної епілепсії [7]. Результати оцінки протисудомної дії досліджуваних сполук на цій моделі подібні таким за умов амігдалярного кіндлінгу у тварин [8]. Крім того, кіндлінгова модель дозволяє досліджувати ефекти сполук як на сформовані кіндлінгові судоми, так і на розвиток кіндлінгу [9].

Раніше було показано, що досліджувані в роботі сполуки виявили протисудомну активність на моделях гострих судом. Очевидна необхідність дослідження впливу цих сполук на прояви хронічної судомної активності.

Мета роботи

Оцінка протисудомної дії нового біс(μ-ксиларато)дигідроксодигерманату (IV) калію (ксигерм-3): $M_4[Ge_2(\mu\text{-Xylar})_2(OH)_2]\cdot 4H_2O$ ($M = K$; H_5Xylar – ксиларова кислота), який було розроблено та синтезовано в Одеському національному університеті імені І.І. Мечникова на кафедрі загальної хімії і полімерів під керівництвом проф. І.Й. Сейфулліної, на моделях хронічної епілептичної активності за умов сформованого кіндлінгу та кіндлінгу, що розвивається.

Матеріал та методи дослідження

Дослідження проводились згідно біоетичних умов на мишах-самцях лінії СВА масою 20-25 г розведення експериментально-біологічної клініки Одеського національного медичного університету, які знаходились за звичайних умов утримання та вільного доступу до води та їжі.

ПТЗ кіндлінг у мишей викликали шляхом щоденного в/о введення ПТЗ ("Sigma", США) у підпороговій дозі 30 мг/кг (ЕД₁₆ для індукції клоніко-тонічних судом) до формування генералізованих клонічних судомних нападів за такою схемою (рис.1). Після 21-ї ін'єкції введення досліджуваних сполук було припинено протягом 10 днів, а потім продовжені тестуючі стимуляції ПТЗ без введення досліджуваних препаратів. Тварини контрольної групи отримували 0,9% фізіологічний розчин [10].

Для оцінки дії досліджуваних сполук на кіндлінг, що розвивається, їх вводили за 30 хв до введення кожної дози ПТЗ. В якості препаратів порівняння використовували карбамазепін (КБЗ) («Дарниця», Україна), який вводили за 15 хв до пред'явлення стимула вальпроєву кислоту («G.L.Pharma», Австрія) – за 30 хв та левітирацетам («UCB S.A. Pharma Sector», Бельгія) – за 60 хв. Час введення був обраний виходячи з раніше отриманих результатів на моделях гострого судомного синдрому [4]. Судоми виражали в балах за шкалою Racine [11]: 0 балів – відсутність судом, 1 бал – міоклонічні здригання голови, 2 бали – клонічні судоми передніх кінцівок, 3 бали

– піднімання на задні лапи (поза "кенгуру") або повторні (більше 4 с) клонічні судоми, 4 бали – клоніко-тонічні судоми з падінням тварини на бік, 5 балів – багаторазові повторні клоніко-тонічні судомні напади або смертельні судоми.

Для оцінки дії сполук на розвинутий кіндлінг сполуки вводили тваринам з повністю сформованим кіндлінгом та реєстрували число тварин з генералізованими судомами, латентний період розвитку перших судом, та тяжкість судом за вищеповисаною шкалою.

Корнеальний кіндлінг у мишей викликали за допомогою транскорнеальної стимуляції (3 мА, 60 Гц, 3 с). Перед кожною стимуляцією на рогику наносили анестетик 2,0% розчин лідокаїну гідрохлориду (Дарниця, Україна). ЕС здійснювали 2 рази на день з мінімальним інтервалом 4 години між стимуляціями, відповідно [7, 8]. Процедура кіндлінга продовжувалась доки кожна тварина не демонструвала 4-5 балів вторинних генералізованих судом. Як правило, для досягнення першого судомного нападу інтенсивністю 5 балів, необхідна була стимуляція протягом 5-ти днів, потім ЕС тривала однократно або двічі на день до досягнення судом інтенсивністю 5 балів послідовно протягом 10-ти днів. Запобігання генералізованих судом під впливом досліджуваних сполук використовувалося як критерій протисудомної дії.

Результати та їх обговорення

Вплив на розвинутий ПТЗ кіндлінг.

Результати досліджень протисудомної дії ксигерму-3 на розвинутий ПТЗ кіндлінг виявили, що ксигерм-3 у дозі 570 мг/кг (еквівалент ЕД₅₀ на моделі МЕШ) істотно зменшував середню тяжкість судом з 4,9 бала у контролі до 3,6 бала в досліді ($P < 0,05$) [Табл. 1].

При введенні ксигерму-3 у дозі 1100 мг/кг відзначався подібний ефект, що й при введенні вальпроєвої кислоти (450 мг/кг) або левітирацетаму (30 мг/кг).

Вплив на розвиток ПТЗ кіндлінгу.

У наступній серії дослідів досліджували вплив ксигерму-3 на розвиток судомної активності за умов ПТЗ-кіндлінгу. Для цього, починаючи з першого дня введення ПТЗ, за 30 хв перед введенням конвульсанту тваринам вводили ксигерм-3 у дозі 570 мг/кг. У групі порівняння вводили левітирацетам (30 мг/кг). Експерименти показали, що у тварин, що одержували ксигерм-3, відзначалася статистично достовірно менша виразність судомних реакцій порівняно з контролем, починаючи з 6-го введення тестованої дози ПТЗ (рис. 2, В). Генералізовані клоніко-тонічні напади у мишей, яким вводили ксигерм-3, а також левітирацетам, викликати не вдавалося протягом 21-го дня введенням ПТЗ.

Разом з тим, після припинення введення досліджуваних сполук протягом 10-ти днів, наступне перше введення тестованої дози ПТЗ викликало швидке зростання інтенсивності судомних

реакцій у тварин, які раніше отримували ксигерм-3, тоді як у групі мишей, що одержували левітирацетам, відзначалося збереження проти-епілептичного ефекту протягом цього часу і лише надалі відбувалося зростання тяжкості судом, які не відрізняються істотно від контролю (рис. 2, Б)

Таким чином, дослідження показали, що ксигерм-3 має протисудомну дію, як на моделі розвинутого ПТЗ-кіндлінгу, так і затримує розвиток судомних реакцій в умовах його формування. Разом з тим, як і більшість протиепілептичних препаратів, ксигерм-3 не виявляє антиепілептогенної дії, т.як припинення введення ксигерму-3 супроводжувалося швидким наростанням інтенсивності судомних реакцій при ПТЗ-кіндлінгу.

Вплив на розвинутий кореальний кіндлінг

Завданням наступної серії дослідів було дослідження впливу нової сполуки і препаратів порівняння (карбамазепін, вальпроєва кислота, левітирацетам) на епілептичну активність в умовах моделі хронічної епілепсії – електростимуляційного кореального кіндлінгу в щурів. Використовували два підходи – дослідження впливу досліджуваних сполук на судомну активність в умовах сформованого кіндлінгу і на розвиток кіндлінгу.

Результати досліджень щодо впливу досліджуваних сполук на судомну активність при розвинутому кіндлінгу представлені в табл. 2 і свідчать про те, що ксигерм-3 у дозі 250 мг/кг (в/о) зменшував число щурів з генералізованими клоніко-тонічними нападами, однак середня тяжкість судом і їх тривалість істотно не змінювалися. Побічних ефектів ксигерму-3 у цій дозі у тварин не відзначалося. Введення ксигерму-3 у більшій дозі (570 мг/кг) викликало зменшення тривалості судом і їх середньої тяжкості в групі [Табл. 2], а в дозі 1100 мг/кг ксигерм-3 мав такий самий протисудомний ефект, як і карбамазепін (72 мг/кг) та вальпроєва кислота (450 мг/кг). При введенні ксигерму-3 у дозі 1100 мг/кг у 30% тварин відзначалося слабка атаксія і зниження м'язового тону. Результати дослідів також показали високу ефективність нового протиепілептичного препарату левітирацетаму на моделі розвинутого кіндлінгу [Табл. 2].

Вплив на розвиток кореального кіндлінгу

У наступній серії експериментів досліджували вплив щоденного введення ксигерму-3 на розвиток судомної активності в умовах моделі кореального кіндлінгу. Для цього тваринам перед кожною тестуючою стимуляцією вводили ксигерм-3 у дозах 250,0 і 500,0 мг/кг, а також препарат порівняння левітирацетам (30,0 і 60,0 мг/кг).

Досліди показали, що введення ксигерму-3 у дозі 250 мг/кг призводило до затримки розвитку як перших судомних реакцій, так і генералізованих клоніко-тонічних нападів. Так, для розвитку судомних реакцій інтенсивністю 3-4 бали було потрібно значно більше число електростимуляцій (5,0±0,8), ніж у контролі (2,0±0,4; P<0,05),

[Табл. 3].

У групі тварин, яким вводили ксигерм-3 у дозі 500 мг/кг для формування нападів інтенсивністю 5 балів було потрібно (22,4 ± 2,6) ЕС, що достовірно більше, ніж у тварин контрольної групи (13,6 ± 0,7; P < 0,05), [Табл. 3].

Дослідження також показали, що левітирацетам дозозалежно гальмував розвиток судомної активності при кореальному кіндлінгу в умовах його щоденного введення в дозах 30,0 і 60,0 мг/кг [Табл. 3].

Таким чином, експерименти показали, що ксигерм-3 має протисудомну дію на моделі кореального кіндлінгу, як в умовах сформованого кіндлінгу, так і при його розвитку. В останньому випадку протисудомні ефекти були більш виражені, ніж в умовах розвинутого кіндлінгу та в умовах моделі МЕШ.

Аналізуючи вплив нової сполуки ксигерм-3 на моделях хронічної епілептиформної активності - ЕС і хімічного кіндлінгу, можна зробити висновок, що ксигерм-3 виявляє протисудомну дію як на моделі розвинутого кіндлінгу, так і затримує розвиток судомної активності в умовах формування кіндлінгу. Відомо, що поведінкові і електрографічні прояви ЕС кіндлінгу багато в чому відповідають клінічним комплексним парціальним судомам за умов скроневої епілепсії [6, 7, 8], а хімічний кіндлінг, викликаний блокаторм ГАМКа-рецепторів – ПТЗ, використовується як модель первинно генералізованої епілепсії [10, 11, 13]. Так, серед основних особливостей впливу ксигерму-3 як на хімічний, так і електростимуляційний кіндлінг можна виділити: затримку зниження порога розвитку судомної активності, збільшення латентного періоду перших викликаних судом, зменшення тяжкості та сповільнення розвитку судомної активності. Таким чином, використання цих моделей епілептогенезу в нашому дослідженні дозволяє оцінити вплив ксигерму-3 на прояви стійкої епілетиформної активності, яка зберігається протягом тривалого часу після скасування епілептогенного стимулу, що є важливою відмінністю кіндлінгу від моделей з постійно діючим епілептогеном. В останніх досить важко відокремити зміни в нейрональній активності, пов'язані безпосередньо з епілептогенним впливом, від викликаних за цих умов слідових змін [14]. Ще однією важливою особливістю кіндлінгу є формування чітко визначеного локусу розвитку судомної активності. Це дозволяє не тільки порівняти стійкість різних структур мозку до розвитку кіндлінгу, але й знайти можливі розходження в механізмах формування епілептиформної активності в нейронах різних областей мозку [15]. Цікавим є також і те, що збільшення тривалості післярозрядів і тяжкості судом при періодичній стимуляції відбувається лише до визначеного рівня [10, 15]. Потім характеристики цих параметрів зберігаються незмінними і не залежать від продовження чи закінчення стимуляції. Розвиток такого стану залежить від кількості застосованих

стимулів при визначеному міжстимульному інтервалі. Тривалість стимуляції до настання "розвинутого кіндлінгу" може виступати як параметр, який характеризує чутливість структур мозку до кіндлінгу та впливу тих чи інших факторів на його розвиток [17]. Так, в умовах розвинутого ПТЗ кіндлінгу ксигерм-3 зменшував прояви судомного синдрому до 3,4 балів по відношенню до 4,7 у контролі. Особливістю ефектів ксигерму-3 на досліджених моделях кіндлінгу є те, що дози ксигерму-3, що мають протисудомну дію, були значно меншими, ніж на моделях гострого судомного синдрому - МЕШ і ПТЗ-викликаних судом, представлених у попередніх досліджен-

нях. Так, у дозі 250 мг/кг ксигерм-3 значно затримував розвиток корнеального кіндлінгу, тоді як на моделі МЕШ ксигерм-3 у зазначеній дозі не мав протисудомної дії. ED₅₀ за умов МЕШ складала 570 мг/кг. З цього виходить, що, якщо дію епілептогену розподілити в часі і наносити повторні субконвульсивні стимуляції, то для гальмування судомних реакцій потрібні менші дози антиепілептогенних впливів. Разом з тим ксигерм-3, як і більшість протиепілептичних препаратів (ПЕП), не мав блокувальної дії на процеси епілептогенезу, що лежать в основі розвитку кіндлінгу, а очевидно, лише маскував судомні прояви і затримував прояви кіндлінгу.

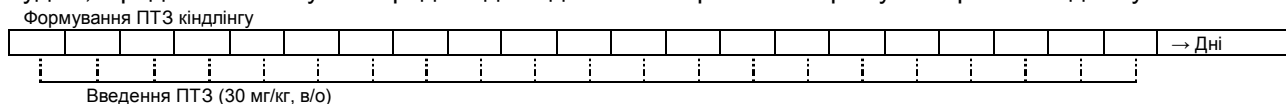


Рис. 1. Схема формування пентилентетразолового кіндлінгу у мишей.

Таблиця 1. Вплив ксигерму-3 та класичних протиепілептичних препаратів на інтенсивність судомних реакцій за умов сформованого пентилентетразолового кіндлінгу у мишей.

Сполуки, препарати	Доза (мг/кг, в/чер)	Інтенсивність судом (бали)	
		Контроль	Дослід
Ксигерм-3	250	4,8 ± 0,2	4,8 ± 0,2
	570	4,9 ± 0,3	3,6 ± 0,1*
	1100	4,7 ± 0,2	2,4 ± 0,2*
Карбамазепін	9,0	4,4 ± 0,3	4,2 ± 0,2
	18,0	4,6 ± 0,2	4,4 ± 0,3
	36,0	4,8 ± 0,1	3,8 ± 0,2*
Вальпроєва кислота	150,0	4,6 ± 0,2	3,8 ± 0,3
	295,0	4,8 ± 0,3	2,2 ± 0,2*
	450,0	4,4 ± 0,2	1,2 ± 0,1*
Левітирацетам	15,0	4,6 ± 0,3	3,1 ± 0,2*
	30,0	4,8 ± 0,2	2,0 ± 0,3*
	60,0	4,4 ± 0,2	0,8 ± 0,1*

Примітка: * - $P < 0,05$ – вірогідні розбіжності порівняно з відповідними даними в контрольних спостереженнях (АНОВА+Ньюман-Кулз тест).

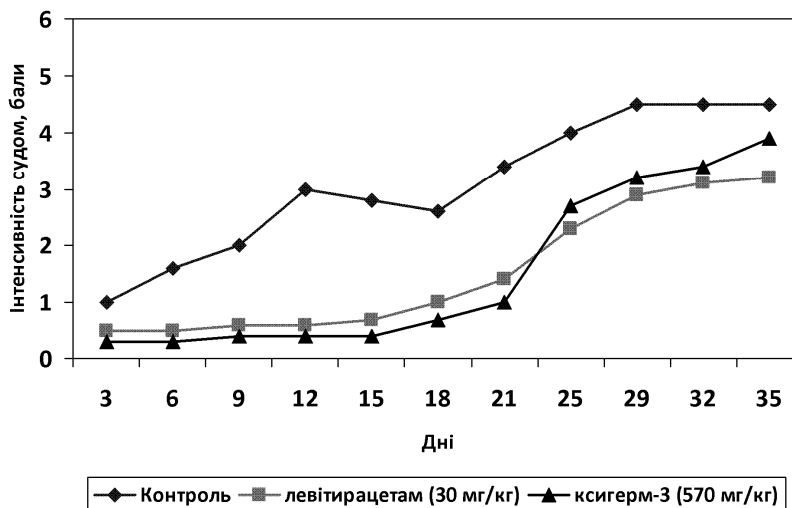


Рис. 2 Вплив щоденного введення ксигерму-3 і левітирацетаму на розвиток пентилентетразолового кіндлінгу. В усіх групах після 21-ї ін'єкції введення препаратів було припинено протягом 10 днів (вертикальна пунктирна лінія), а потім продовжені тестуючі стимуляції ПТЗ без введення досліджуваних препаратів.

Таблиця 2

Вплив ксигерму-3 і протиепілептичних препаратів на судомну активність в умовах моделі сформованого корнеального кіндліну.

Препарати	Час тестування (год)	Дози (мг/кг, в/чер)	Тяжкість судом (бали)
Контроль			4,8 ± 0,4
Ксигерм-3	0,5	250	4,2 ± 0,2
		570	3,3 ± 0,6
		1100	1,7 ± 0,5*
Карбамазепін	0,25	9,0	4,8 ± 0,2
		18,0	4,5 ± 0,4
		36,0	3,6 ± 0,6
		72,0	2,0 ± 0,8*
Вальпроат	0,5	80,0	5,0 ± 0
		150,0	4,0 ± 0,7
		300,0	3,1 ± 0,8*
		450,0	1,4 ± 0,6*
Левітирацетам	1,0	5,0	2,0 ± 0,2*
		10,0	0,8 ± 0,2*

Примітка: * - $P < 0,05$ – вірогідні розбіжності порівняно з відповідними даними в контрольних спостереженнях (АНОВА+Ньюман-Кулз тест).

Таблиця 3.

Вплив щоденного введення нової сполуки та левітирацетаму на розвиток судомних реакцій за умов корнеального кіндліну в щурі.

Групи	Число стимуляцій, необхідне для розвитку судом інтенсивністю		
	1-2 бали	3-4 бали	5 балів
Контроль	10,0 ± 1,4	2,0 ± 0,4	13,6 ± 0,7
Ксигерм-3 250,0 (мг/кг)	14,8 ± 1,2	5,0 ± 0,8*	20,2 ± 2,4*
	500,0	20,6 ± 1,7*	6,9 ± 1,0*
Левітирацетам 30,0 (мг/кг)	20,0 ± 1,8*	8,2 ± 1,6*	24,8 ± 2,6*
	60,0	24,8 ± 1,2*	9,6 ± 1,2*

Примітка: * - $P < 0,05$ – вірогідні розбіжності порівняно з відповідними даними в контрольних спостереженнях (АНОВА+Ньюман-Кулз тест).

Література

- Шандра А.А. Дизрегуляція антиепілептичної системи. Дизрегуляційна патологія нервної системи / А.А. Шандра, Л.С. Годлевський; Под ред. Е.И. Гусева, Г.Н. Крыжановського. – М.: Медичне інформаційне агентство, 2009. – С. 246-274.
- Weaver D.F. Basic principles of medicinal chemistry Epilepsy: a comprehensive textbook / D.F. Weaver, R. Sankar. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008. – Unit 8. – P. 1447-1455.
- Vastyanov R.S. Experimental models of chronic epileptogenesis / R.S. Vastyanov, A.A. Shandra. – Abstracts of the 28th International Epilepsy Congress. – Budapest, Hungary, 2009. – P. 213
- Smith M. Discovery of antiepileptic drugs / M. Smith, K. Wilcox, H. White // Neurotherapeutics. – 2007. – № 4. – P. 12-17.
- Шандра А.А. Кіндлінг і епілептична активність / А.А. Шандра, Л.С. Годлевський, А.И. Брусенцов – Одеса: Астропринт, 1999. – 276 с.
- Rowley N. M. Comparative anticonvulsant efficacy in the corneal kindled mouse model of partial epilepsy: Correlation with other seizure and epilepsy models / N. M. Rowley, H. S. White. – Anticonvulsant Drug Development Program: Elsevier, 2010. – 315 p.
- Matagne A. Validation of corneally kindled mice: a sensitive screening model for partial epilepsy in man / A. Matagne, H. Klitgaard // Epilepsy Res. – 1998. – № 31. – P. 59-71.
- Potschka H. Corneal kindling in mice: behavioral and pharmacological differences to conventional kindling / H. Potschka, W. Löscher // Epilepsy Res. – 1999. – № 37. – P. 109-120.
- Nasir S. Development and persistence of kindling epilepsy are impaired in mice lacking glial cell line-derived neurotrophic factor family receptor $\alpha 2$ PNAS / S. Nasir, A. Sharma, R. Khanam [et al.] // J. Neural Transm. – 2000. – № 97 (22). – P. 12312-12317.
- Шандра А.А. Формирование генерализованной судорожной активности у мышей при ежедневном введении коразола в подпороговых дозах / А.А. Шандра, Л.С. Годлевский, Н.Д. Семенов // Бюл. Экспериментальной. Биол. и медицины. – 1983. – Т. 95. – № 4. – С. 20-22.
- Shandra A.A. Kindling 6: Penylentetrazol - induced kindling as a model of two forms of epilepsy / A.A. Shandra, L.S. Godlevsky // Springer. – 2005. – P.107-118.
- Racine R.J. Modification of seizure activity by electrical stimulation / R.J. Racine // II Motor seizure. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. – 1972. – № 32. – P. 281-294.
- Dhir A. Pentylentetrazol (PTZ) Kindling Model of Epilepsy / A. Dhir // Current Protocols in Neuroscience. – 2012. – № 1. – P. 9-37.
- Wlaz P. Frontal versus transcorneal stimulation to induce maximal electroshock seizures or kindling in mice and rats / P. Wlaz, H. Potschka, W. Löscher // Epilepsy Res. – 1998. – № 30. – P. 219-229.
- Szyndler J. Proteomics Analysis of Cerebral Cortex in Pentylentetrazol (PTZ) - induced Kindling Models Made by A_1 Adenosine Receptor Knock-out Mice / J. Szyndler, P. Maciejak, D. Turzyńska [et al.] // Medical research. – 2012. – № 2. – P. 212-231.
- Shandra A.A. Epileptic and antiepileptic systems interrelation as the systemic indicator of the complexity of epileptic activity manifestation during kindling / A.A. Shandra, L.S. Godlevsky, R.S. Vastyanov // Pan-Brain Neural network in epilepsy. Singapore: "Research Singpost", 2009. – P. 99-120.
- Szyndler J. The effects of electrical hippocampal kindling of seizures on amino acids and kynurenic acid concentrations in brain structures / J. Szyndler, P. Maciejak, D. Turzyńska [et al.] // J. Neural Transm. – 2012. – № 119 (2). – P. 141-149.

Реферат

ВЛИЯНИЕ НОВОГО КСИЛАРАТНОГО КОМПЛЕКСА ГЕРМАНИЯ (IV) С ИОНАМИ КАЛИЯ НА ХРОНИЧЕСКУЮ СУДОРОЖНУЮ АКТИВНОСТЬ В УСЛОВИЯХ КИНДЛИНГА У МЫШЕЙ
Варбанец Е.И.

Ключевые слова: ксигерм-3, судорожная активность, кіндлінг.

Целью нашей работы была оценка противосудорожной активности нового комплекса ксигерма-3 на моделях хронической судорожной активности - электростимуляционном (корнеальном) и химическом (пентилентетразоловом) кіндлінге. Обнаружено, что соединение бис(μ-ксиларато) дигидроксодигерманат (IV) калия ксигерм-3 в этих условиях достоверно уменьшает частоту возникновения и интен-

сивність проявлених судорожного синдрому як в умовах розвиваючого кіндлінга, так і при розвиваючому кіндлінгу, а також збільшує латентний період проявлення перших судорог (в порівнянні з референтними препаратами – карбамазепіном, вальпроєвою кислотою і левітірацетамом), вираженість яких залежить від дози.

Summary

INFLUENCE OF NEW XYLARATE GERMANIUM COMPLEXE (IV) WITH POTASSIUM ON CHRONIC SEIZURE INTENSITY IN KINDLING MODEL IN MICE

Varbanets O.I.

Key words: xygerm-3, seizures, kindling.

The purpose of our work was to estimate anticonvulsive activity of new xylarato-3 germanium complex under different kindling models of chronic seizure activity (electrostimulating and drug-induced kindling). It has been found out the bis(μ -xylarato) dihydrogermanate (IV) with potassium (xygerm-3) reliably diminishes the frequency of occurrence and intensity of seizure syndrome under these conditions and increases the duration of the latent period of the first seizures (by comparison to drug-references as carbamazepin, valproic acid and levetyracetam), which intensity depends on a dose.

УДК: 616.22-006.6+575

Гасюк Ю.А.

ЦИТОГЕНЕТИКА ПЛОСКОКЛІТИННИХ КАРЦИНОМ ГОРТАНІ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

За результатами цитогенетичних досліджень визначено, що в комплексах плоскоклетинної карциноми гортані із зрговінням часто спостерігається патологія профазі мітозу у вигляді кон'югації хромосом, яка на стадії метафази та анафази дає початок багатополосному мітозу. В подальшому в результаті патології телофази утворюються поліплоїдні багатоядерні клітини. В комплексах плоскоклетинної карциноми гортані без зрговіння внаслідок фрагментації гетерохроматину в профазу, конденсації гетерохроматину в метафазу та формуванню мікроядер в анафазу відбувається поетапна трансформація клітин в поліплоїдні або анеуплоїдні. Крім того, в результаті інших цитогенетичних змін, а саме кон'югації хромосом в профазу, комкуватості метафази та появи в цитоплазмі апоптозних ядерних тілець, в окремих ділянках пухлинних комплексів виникають явища паракератозу. В комплексах базальноклетинної карциноми гортані часто визначається кон'югація хромосом в профазу із наступним нерівномірним розташуванням хромосом на метафазних пластинках. При подальшому нерівномірному розходженні хромосом в анафазу виникають трьохполосні та багатополосні мітози, в результаті яких утворюються анеуплоїдні клітини, що містять мікроядра.

Ключові слова: плоскоклетинна карцинома гортані, цитогенетика.

Публікація є фрагментом планової науково-дослідної роботи ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» «Розробка нових медичних технологій в діагностиці та лікуванні патології верхніх дихальних шляхів», номер держреєстрації: 0111U006761.

Вступ

Злоякісні новоутворення виникають в результаті необмеженої проліферації клітинного клону, яка забезпечується певними особливостями неопластичних клітин, а саме самодостатністю в проліферативних сигналах, зниженням чутливості до ріст-інгібуючих сигналів та відсутністю реплікативного старіння (іморталізації) [6; 7].

Висока проліферативна активність клітин при неопластичних процесах супроводжується частими патологічними мітозами, які складають 30-46% та виникають внаслідок порушення функції пухлинних супресорів та протоонкогенів, що регулюють клітинний цикл. Патологія мітотичного поділу обумовлює генетичну нестабільність неопластичних клітин, яка в свою чергу виникає внаслідок: зниження точності реплікації ДНК та сегрегації хромосом під час мітозу, порушень в системах репарації пошкоджень ДНК, послаблення функцій чекпойнтів клітинного циклу, що активується у відповідь на пошкодження геному,

а також послаблення індукції апоптозу. Таким чином, генетична нестабільність дозволяє закріпити в наступних рядах клітинних генерацій різноманітні зміни геному неопластичних клітин [6; 9; 10; 13; 15; 16].

Отже, в результаті генетичної мінливості та селекції, яка виникає в ході пухлинної прогресії, в популяції клітинного клону постійно виникають та відбираються все більш автономні та агресивні субклони [6; 7; 14; 16; 18].

В залежності від наслідків всі форми патологічних мітозів умовно розподіляють на три групи: поліплоїдні, анеуплоїдні та мітози, які викликають апоптоз [3; 5; 8].

Плоїдність хромосомного набору в ракових клітинах являє собою надважливу прогностичну ознаку, яка корелює із агресивністю пухлинного процесу, чутливістю карциноми до опромінення та хімотерапії, частотою виникнення рецидивів, а також виживанням хворих [1; 4; 11; 12; 17].

В зв'язку з цим, важливе прогностичне зна-