

as to the interpretation of experimentally obtained patterns, but also impedes the development of general ideas of the mechanism of interaction between antioxidants and free radicals, and, in this way hinders the focused approach to the management of these processes that are of great clinical importance. This explains the necessity to study antiradical activity of various antioxidants. Having based on the analysis of the results obtained by quantum chemical simulation of interaction between antioxidants molecules and oxygen radicals, it has been found out that this activity can be described in terms of the acid-base mechanism, where antioxidant acts as a base towards the hydroxyl radical, and as an acid towards superoxide- anion- radical.

УДК 611.08:612.064

**Макаренко О.М.**

## **ПОВЕДІНКОВІ ТА ГІСТОСТРУКТУРНІ ОСОБЛИВОСТІ ЛАКТОГЕНЕЗУ У ЩУРІВ НА ТЛІ ВВЕДЕННЯ ОКСИТОЦИНУ**

ВДНЗ «Переяслав-Хмельницький державний педагогічний університет імені Г.Сковороди»

*У статті представлено результати експериментального дослідження змін лактогенезу на тлі передродової стимуляції окситоцином. Вагітним щурам за 72, 48 і 24 години до пологів вводили окситоцин (0,1 мл / 100 г маси тіла, одноразово), а на третю добу лактаційного періоду виділяли черевні молочні залози для гістологічного дослідження. Додатково оцінювали рівень материнської агресії. За результатами досліджень зроблено висновок, що 3-кратне введення окситоцину перед пологами позначилося на гістофізіологічних основах лактогенезу. Виявлено зміни морфології альвеолярних ацинусів часточок залоз, менший рівень синтетичної та секреторної активності лактоцитів дослідної групи порівняно з контролем (при введенні 0,85% розчину NaCl у дозі 0,1 мл/100 г ваги). У групі самок, які були переведені на збагачену білком дієту (+20% молочного білка до стандартного раціону) також встановлено недостатній лактогенез, а в деяких випадках – атрофічні зміни залозистої тканини. На поведінковому рівні у дослідних групах тварин виявлено вищий рівень материнської агресії та число епізодів гострої агресивної реакції ( $P < 0,05$ ). На основі гістологічних досліджень зроблено висновок про пригнічуючий вплив передродової стимуляції окситоцином на лактогенез.*

Ключові слова: молочна залоза, лактогенез, окситоцин, передродова стимуляція, експеримент

Синтетичний окситоцин є найбільш часто використовуваним препаратом для стимуляції пологів. Дані про те, що екзогенний окситоцин не впливає на породіль, були поставлені під сумніви [1,2]. Припускається, що синтетичний окситоцин, який вводять під час пологів, може мати негативний вплив на рефлекс новонароджених і грудне вигодовування. У матерів, які мали епідуральну аналгезію під час пологів і отримали екзогенний окситоцин, відмічено більший ризик затримки початку лактації ніж у жінок, які не отримували окситоцин [3]. У інших спостереженнях встановлено більший ризик відмови від грудного годування у 2,2 рази [4]. При цьому жінки, які після пологів продовжували грудне вигодовування, отримували значно меншу дозу окситоцину під час стимуляції пологів [5]. Показано зв'язок передродової стимуляції окситоцином і високої частоти відмов жінок від грудного вигодовування, послаблення ритмічних, антигравітаційних та інших неонатальних рефлексів у новонароджених [6]. Одночасно з цим інші автори не виявили зв'язку між передродовою стимуляцією і материнською поведінкою [7].

Гальмівний ефект екзогенного окситоцину, ймовірно, може бути пов'язаний із проникненням через плаценту або негативним впливом на нейроендокринному регуляцію лактогенезу. Але ці дані не були ретельно досліджені і тому для підтвердження цієї гіпотези потрібні подальші дослідження. Однак, оскільки експериментальні

дослідження показали зменшення споживання їжі у відповідь на введення окситоцину [8], а клінічні дослідження продемонстрували зв'язок між введенням окситоцину та ризиком штучного вигодовування, незалежно від епідуральної анестезії, гіпотеза про те, що синтетичний окситоцин може вплинути на грудне вигодовування заслуговує на подальше вивчення.

Іншою проблемою є дефіцит лактації та штучне вигодовування. Зниження поживних речовин під час вагітності та лактації ускладнює загальний ріст і розвиток плоду. В експериментальних дослідженнях показано зниження продуктивності молочної продукції, затримку набору ваги потомства при дефіциті протеїну в раціоні тварин, затримку статевого дозрівання [9,10]

Метою дослідження стало експериментальне вивчення виявленого в клінічних умовах факту різкого зменшення або розвитку повної відсутності у породіль молока, тобто розвитку гіпогалакції у випадках, коли вагітним був застосований окситоцин з метою пологової стимуляції.

### **Матеріали та методи дослідження**

У досліді були включені 27 вагітних самок щурів (середня вага 180-220 г). Тварини були розділені 3 групи. Контрольною групою стали тварини, яким вводили 0,85% розчину NaCl у дозі 0,1 мл/100 г ваги (група 1, n=11) і споживали стандартний гранульований комбікорм. Дослідним тваринам за 72, 48 і 24 години до пологів

вводили окситоцин (0,1 мл / 100 г маси тіла, одноразово) (n=16). Сумарна кількість внутрішньо-очеревинних ін'єкцій становила 3 дози. Дослідні тварини були додатково розділені на 2 рівні за кількістю підгрупи: частина споживали стандартний гранульований комбікорм (група 2, n=8), а інші були переведені та збагачену білком дієту (+20% молочного білка до стандартного раціону) (група 3, n=8).

Протягом всього періоду спостереження вивчалися особливості поведінкових реакцій годуючих самок, характер і особливості годування щурят, а також їх виживання впродовж періоду лактації. Вивчалась також агресивність щурів-самок, направлена на зовнішній подразник – експериментатора, захисну рукавичку, що супроводжувалась загрозливою поведінкою, нападами і навіть укусами. Для кількісної оцінки міжгрупової різниці аналізувались 4 показника:

- латентний період – час від появи стимулу до реакції агресії (сек);
- час агресивної поведінки – тривалість реакції (сек);
- рівень атаки – ступінь реакції тварини на стимул (0 – не має агресії; 1 – слабка атака (укус); 2 – гостра агресивна реакції (декілька атак/укусів);
- кількість атак – число атак/укусів за час агресивної поведінки.

На 3 добу лактації у самок виділяли черевні молочні залози для гістологічного дослідження. Біологічні зразки фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну і заливали у парафін. Протокол проводки: 1) висхідні концентрації етанолу (70%-80%-90%-96%), діоксан, ксилол, ксилол-парафін (1:1, 37°C), парафін (56°C). Парафінові зрізи товщиною 5 мкм отримували на мікротомі Thermo Microm HM 360 Rotary Microtome. Зрізи забарвлювали гематоксилін-еозином і толуїдиновим синім. Морфометричний аналіз проведено мікроскопі Olympus BX 51 із програмним за-

безпеченням CarlZeiss (AxioVision SE64 Rel.4.9.1).

Статистичну обробку отриманих вибірок даних проводили із застосуванням програми Statistica 6.0. Вибірки порівнювали за допомогою t-критерію Стьюдента.

**Результати та їх обговорення**

*Вплив окситоцину на материнську агресію самок щурів у лактаційний період*

Протягом всього періоду спостереження вивчалися особливості поведінкових реакцій годуючих самок, характер і особливості годування щурят, а також їх виживання впродовж всього періоду лактації. У контрольних тварин (група 1) час догляду за потомством коливався від 3 до 30 діб, в середньому складаючи 20,2 доби, в той час як у дослідних груп (група 2 і 3), тобто після стимуляції окситоцином, відбувався в середньому 15,4 діб. Припинення спостереження було використано лише 2 рази у групі 1 і групі 2, що було пов'язано з канібалізмом, тобто критичною загибеллю понад 2/3 потомства. Як правило, ці події відбувалися у перші 3 доби післяпологового періоду.

У таблиці 1 наведено кількісні показники народжуваності у групах тварин. Так, у групі 1 на 3 добу спостереження втрати склали 8,6% від загальної кількості новонароджених щурят, у групі 2 – 20%, у групі 3 – 23,5%. Встановлено статистично значуще зменшення кількості щурят у виводку на тлі введення окситоцину (P<0,05). У перші дні після пологів реєстрували випадки канібалізму, а саме 2-3 випадку на виводок (20-50% потомства). У 5 тварин, матеріал яких відібрано для гістологічного дослідження, починаючи з 2 доби лактаційного періоду спостерігали утворення зон крововиливів в ділянці сосків, що, ймовірно, вплинуло на поведінкові реакції самок і показники канібалізму.

Таблиця 1.  
Показники народжуваності у контрольній та дослідних групах щурів

Група	Кількість новонароджених щурят на 1 добу спостереження	Загальна кількість	Кількість щурят на 3 добу спостереження	Загальна кількість	Втрати потомства
Група 1 (n=11)	6,9±0,2	69	6,3±0,5 P=0,17	63	8,6%
Група 2 (n=8)	6,2±0,3	50	5,0±0,5 P=0,01	40	20,0%
Група 3 (n=8)	6,3±0,5	51	4,8±0,2 P=0,02	39	23,5%

На рисунку 1 показано кількісні показники оцінки агресивної та гострої агресивної реакції на зовнішній чинник. У всіх групах тварин мала місце агресивна поведінка, проте характер реакції суттєво відрізнявся між групами порівняння. Вивчення агресії самок у лактаційний період показало, що самки дослідних груп обох ліній (група 2 і 3) демонстрували посилену материнську агресію, що перевищувала таку у контрольних тварин. Так, латентний період до атаки мав виражену тенденцію до зниження, а сумарний час

агресії – статистично значимо більшим на 110,5% (P<0,05) і 88,9% (P<0,05). Агресія мала прояви фронтальних та латеральних нападів, часто супроводжувалась укусами. Число атак було більшим у 2,3 і 2,1 раз (P<0,05), а рівень атак – майже у 1,6 і 1,9 рази (P<0,05). На основі цих даних можна зробити висновок про те, що передродова стимуляція вагітних самок окситоцином мала істотний вплив на формування материнської агресії і поведінкові реакції.

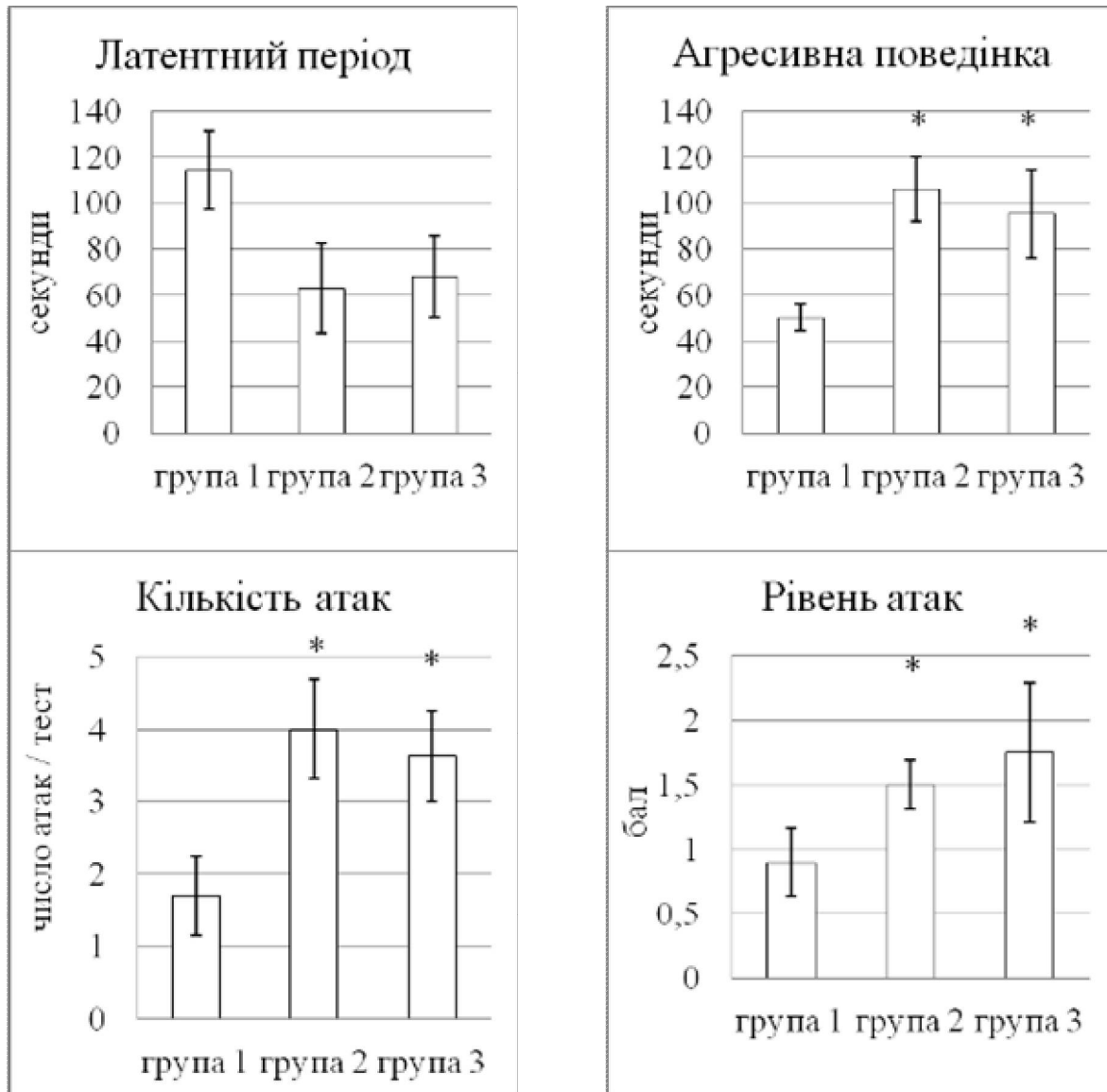


Рис. 1. Особливості прояву агресивності та гострої агресивної поведінки у щурів-самок у лактаційний період.  
Примітка: \* - достовірно до групи 1 ( $P < 0,05$ )

**Гістологічне дослідження лактогенезу самок щурів у лактаційний період**

Результати гістологічного дослідження засвідчили розвиток молочних залоз у дослідних групах щурів на 3 добу спостереження. Молочні залози побудовані з часточок, які на структурному рівні представлені складними трубчато-альвеолярними залозами. У часточках реєстрували секреторні ацинуси, протоки і міжчасточкову сполучну тканину. Система проток представлена синусами, великими міжчасточковими протоками і термінальними протоками. Останні закінчуються ацинусами. Ацинуси лактуючої залози головним чином представлені альвеолярними залозами. Просвіт ацинусів має овальну, часто видовжену форму. Стінка ацинусів містить лише один шар лактоцитів, які активно виділяють у просвіт залози продукт секреції. Секреторні сполуки містять значну кількість білка і поодинокі жирові краплини, фрагменти загиблих клітин

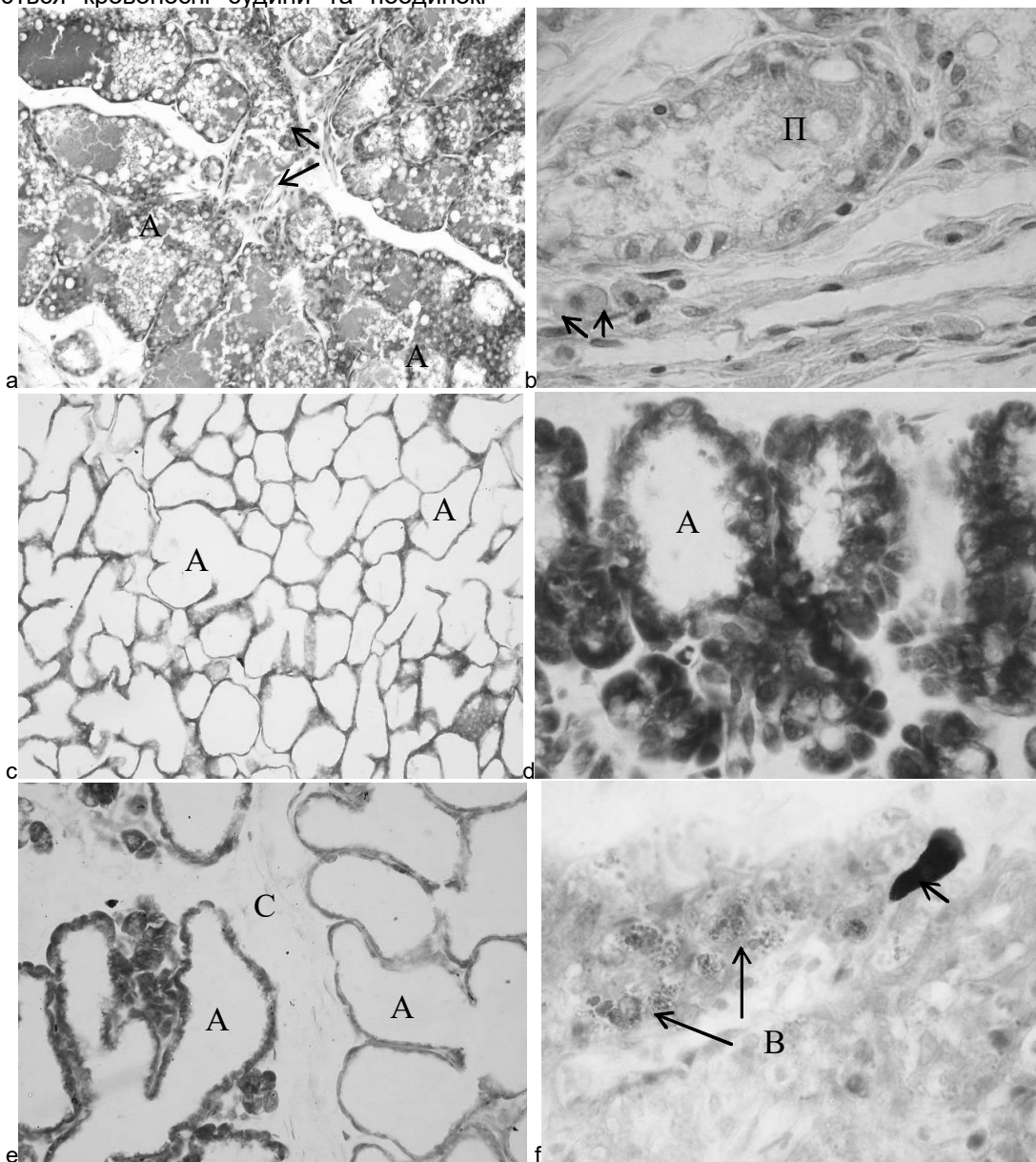
(рис. 2a,b). За лактоцитами локалізовані міоепітеліальні клітини, що мають веретеноподібну форму і множинні відростки. Скорочення цих клітин забезпечує виділення продукту секреції молочної залози. Превалююча більшість ацинусів була заповнена ацидофільним секретом, що є проявом активної лактації. Описана морфологічна організація молочної залози інтактною групою щурів (група 1) була обрана як контрольна для подальшого аналізу гістоструктури груп порівняння.

Стінка проток побудована з циліндричного або кубічного епітелію. Якщо морфологічна організація міжчасточкових та термінальних проток не мала суттєвої різниці, то об'єм ацинусів, діаметр їх просвіту, цитологія лактоцитів визначалася рівнем їх секреторної активності.

Строма лактуючої залози побудована з сполучної тканини, яка оточує всі часточки залози і формує міжчасточкову строму. У стромі відміче-

но значну кількість колагенових волокон, значно менше жирової тканини, поодинокі фібробласти і базофіли. У структурі стромальних елементів реєструються кровоносні судини та поодинокі

нервові стовбури. Реєструються артерії і вени. Паравазальна сполучна тканина містить значну щільність колагенових волокон.



**Рис. 2.** Зміни гістогенезу молочної залози контрольної та дослідних груп. Термін спостереження 3 доби.

**Примітка:** а – активний лактогенез (група 1, гематоксилін-еозин,  $\times 400$ ); б – продукт секреції у альвеолярній залозі (група 1, гематоксилін-пікрофуксин,  $\times 1000$ ); с – недостатній гістогенез залоз (група 2, толуїдиновий синій,  $\times 400$ ); д – ранні етапи ініціації лактогенезу (група 2, толуїдиновий синій,  $\times 1000$ ); е – різного рівня розвитку альвеолярні ацинуси залози недостатній гістогенез залоз (група 3, толуїдиновий синій,  $\times 400$ ); ф – атрофічні зміни в залозах, поява атипичних включень (група 3, толуїдиновий синій,  $\times 1000$ ); Ал – альвеола; Б – базофіл; В – включення; Пс – продукт секреції; Ст – строма.

При дослідженні морфології молочної залози у щурів групи 2 виявлено достатньо розвинуту залозисту тканину, яка представлена часточками. Останні чітко реєструвалися та відділялися від оточуючої сполучної тканини. У межах однієї молочної залози також реєстрували різний ступінь розвитку термінальних протоків та ацинусів. Значна кількість ацинусів мали округлу морфологію, їх просвіт прозорий (Рис. 2с), що свідчить про суттєво менший рівень вмісту продуктів секреції залоз в просвіт ацинусів. Одночасно з цим

інші ацинуси представлені активно секретуючими лактоцитами (Рис. 2д). Характер лактогенезу у більшій мірі був вогнищевим. При цьому у стінці активних залоз реєстрували лактоцити з ознаками набряку цитоплазми, їх загибелі, десквамації ушкоджених клітин у просвіт ацинусів. Це позначилося на зменшенні кількості лактоцитів в межах поперечного перерізу альвеолярних залоз. В окремих часточках відмічено ділянки реорганізації ацинусів, скупчення лактоцитів та поодинокі клітини на різних фазах мітозу.

Міжчасточкова строма залози представлена слабко вираженою сполучною тканиною. Серед її елементів домінують колагенові волокна, відмічено поодинокі фібробласти та тканинні базофіли. Останні без ознак дегрануляції, що вказує на відсутність місцевих запальних реакцій. Описані особливості гістогенезу молочних залоз нормотензивних щурів вказують на зміни лактогенезу на тлі передродової стимуляції окситоцином.

У групі 3 також виявлено різний рівень лактогенезу (Рис. 2е). У межах однієї часточки виявлено ацинуси в стані активного лактогенезу і ацинуси без ознак секреторної активності. Останні також побудовані з одного шару лактоцитів, які часто мають плоску морфологію. Тобто гістоструктура була побідною до групи 2. При

цьому у окремих ділянках виявлено ознаки атрофічних змін залозистої тканини. На гістологічному рівні це мало прояви вогнищ клітинних скупчень без ознак формування ацинусів, реєстрували загиблі клітини та клітини з нетиповими включеннями, ймовірно, ліпофусцину (Рис. 2f).

Аналіз результатів морфометричного дослідження показав тенденцію до зменшення просвіту ацинусів залоз на тлі введення окситоцину (Табл. 2) відмічено тенденцію до зменшення довжини ацинусів щодо контрольної групи (група 1), що відобразилось у зменшенні індексу форми їх просвіту (співвідношення більшого і меншого діаметру просвіту альвеолярних залоз) на 8,6% у групі 2 ( $P=0,01$ ).

Таблиця 2.  
Морфометричні показники молочної залози щурів на 3 добу лактаційного періоду

Показник	Група			Значення P
	Група 1	Група 2	Група 3	
Більша довжина альвеолярного просвіту, мкм	101,6±3,2	96,9±4,0	82,3±3,7	$P_{1-2}=0,18$ $P_{1-3}=0,01$ $P_{2-3}=0,01$
Менша довжина альвеолярного просвіту, мкм	59,5±2,3	58,8±2,3	47,5±2,2	$P_{1-2}=0,49$ $P_{1-3}=0,01$ $P_{2-3}=0,01$
Індекс форми просвіту альвеолярних ацинусів	1,85±0,06	1,69±0,05	1,79±0,05	$P_{1-2}=0,01$ $P_{1-3}=0,22$ $P_{2-3}=0,13$
Кількість ядер лактоцитів у структурі стінки альвеолярної залози на	15,04±0,5	9,24±0,5	9,43±0,4	$P_{1-2}=0,01$ $P_{1-3}=0,01$ $P_{2-3}=0,20$

Структурні зміни стінки залоз, які проявлялися у набряку та десквамації лактоцитів у просвіт залоз також були кількісно оцінені. На рисунку 4.7 і 4.8 наведено гістограми відносного розподілу залозистих ацинусів за кількістю ядер лактоцитів у стінці залоз. Кількісний аналіз показав домінування залоз за наступним рівнем лактогенезу (Рис. 3):

- у групі 1 – 9-18 лактоцитів (середня кількість 15,04±0,5 од/переріз залози);
- у групі 2 – 4-10 лактоцитів (середня кількість 9,24±0,5 од/переріз залози) ( $P<0,05$ );
- у групі 3 – 5-15 лактоцитів (середня кількість 9,43±0,4 од/переріз залози) ( $P<0,05$ ).

Таким чином, отримані результати вказують на зв'язок між введенням окситоцину, материнською агресією та особливостями лактогенезу. Зважаючи на те, що у контрольної групи тварин, яким вводили фізіологічний розчин, не відмічено ознак атрофічних або дистрофічних змін, описаний недостатній розвиток та секреторну активність молочних залоз у дослідних групах можна охарактеризувати як структурні основи гіпогалакції і вони очевидно пов'язані з надфізіологічним рівнем окситоцину в організмі самок.

На гістофізіологічному рівні виділяють декілька послідовних процесів у формуванні достатнього рівня лактації. Маммогенез – процес розвитку молочної залози, лактогенез – ініціація секреторної активності, лактопоез – утворення та

виділення секрету залози. Як відомо [11], період лактації регулюється багатьма фізіологічними чинниками, які включають нервову та гормональну регуляцію. Крім гормонів (пролактин, кортикостероїди, тироксин, естрогени, прогестерон) на процеси лактогенезу впливають і інші, менш досліджені біологічно активні сполуки. Поведінкові чинники та реакції тварин у лактаційний період також вважаються чинниками, які можуть вплинути на процеси лактації та вигодовування потомства. У зв'язку із цим дослідження лише одного з чинників є вкрай проблематичним, з огляду на системність механізмів ініціації, підтримки та регуляції лактаційного періоду.

Результати фізіологічних досліджень показали, що післяродовий період супроводжується поведінковими змінами самок щурів. Часто проявляється агресія щодо інших тварин та дослідників, дія якої спрямована на захист потомства. Поведінкові реакції також контролюються гормонами, включаючи окситоцин. За даними дослідників молочне вигодовування щурят стимулює виділення окситоцину у гіпофізі, який на периферії стимулює скорочення гладкої мускулатури при викиданні молока [12,13]. Нарешті, окситоцин регулює соціальну поведінку [14], тривогу [15] та материнську агресію в ранньому і середньому післяпологовому періоді. Окситоцин також пригнічує харчову поведінку [8].

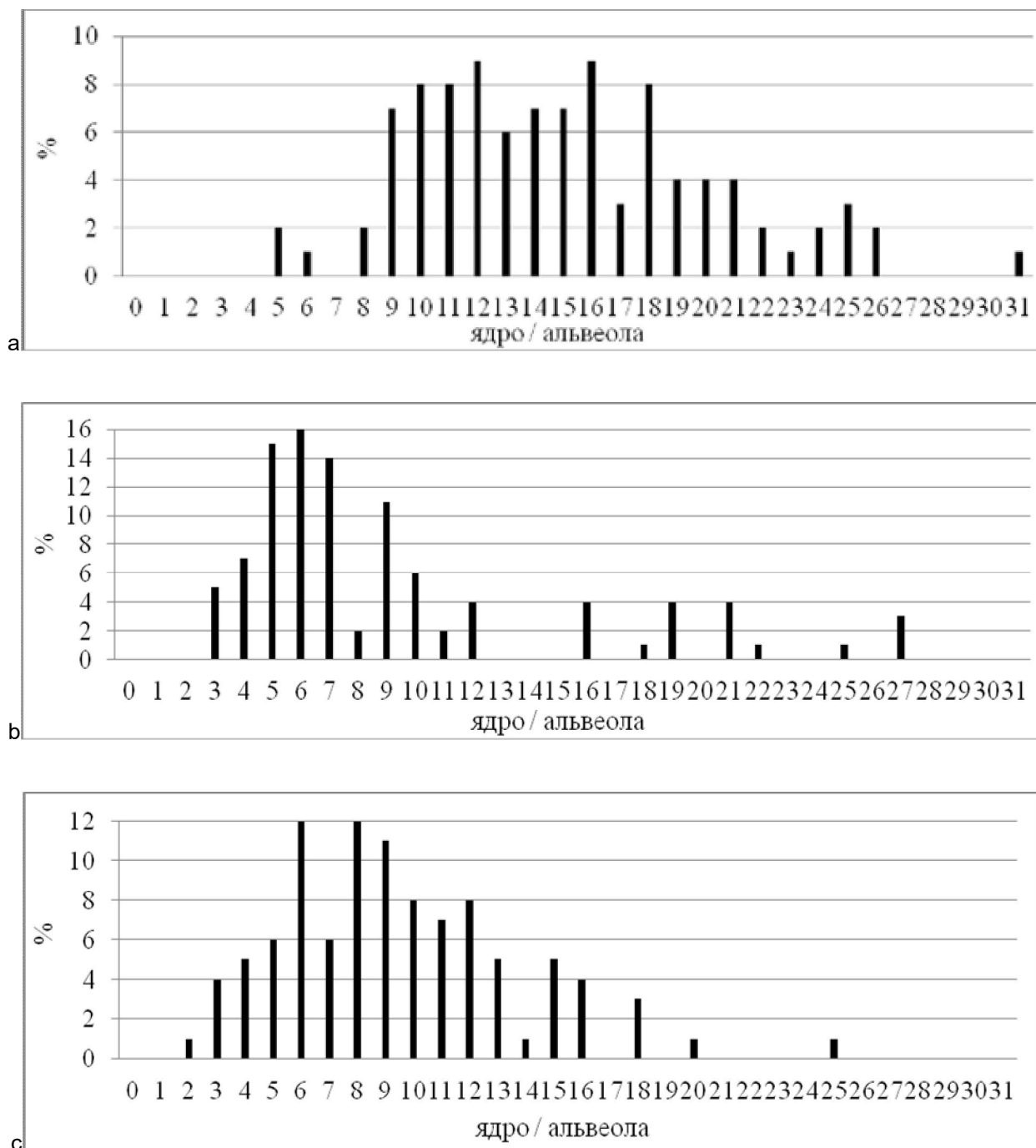


Рис. 3. Результати дослідження розподілу альвеолярних ацинусів молочної залози за кількістю ядер лактоцитів у стінці залози.

Примітка: а – група 1; б – група 2; в – група 3.

Це може підтвердити думку, що окситоцинергічна система мозку відіграє важливу роль у регулюванні індивідуальної поведінки у вагітних. Відповідно до цього є дослідження, які демонструють зменшення різних компонентів материнської агресії після електричного ураження паравентрикулярного ядра [16], але збільшення агресії після підвищення рівня окситоцину у гіпоталамусі [17]. Одночасно є і протилежні дані, які свідчать про зменшення материнської агресії у щурів із зниженням рівня окситоцину [18,19,20].

Ці розбіжності були пов'язані з використанням різних ліній щурів і відмінностей у постановці експериментальної роботи, але додаткові дослідження цього явища потребують уваги науковців. Продовження цих досліджень є важливим для розуміння впливу на недостатній рівень лактації у жінок.

У власних дослідженнях показано, що для щурів, яким вводили перед розродженням окситоцин, характерними були підвищена агресивність та реакції гострої агресії, а також структурні

зміни у молочній залозі. Молочні залози мали менший ступінь розвитку, або не мали ознак активного лактогенезу при незмінених морфометричних показниках альвеолярних ацинусів. У групі тварин, які споживали білкову дієту, яка мала б позитивно вплинути на обмін біологічно активних речовин і лактогенез, не виявлено будь-яких якісних та кількісних ознак активації лактогенезу. А в деяких випадках навіть виявлено атрофічні зміни залоз, що додатково підтверджує думку про вплив передродової стимуляції окситоцином на лактогенез.

### Література

1. Odent M.R. Synthetic oxytocin and breastfeeding: reasons for testing an hypothesis. / M.R. Odent // *Med Hypotheses*. – 2013. – V.81(5). – P. 889-891.
2. Jordan S. Associations of drugs routinely given in labour with breastfeeding at 48 hours: analysis of the Cardiff Births Survey. / S. Jordan, S. Emery, A. Watkins [et al.] // *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. – 2009. – V.116(12). – P. 1622-1632.
3. Wiklund I. Epidural analgesia: breast-feeding success and related factors. / I. Wiklund, M. Norman, K. Uvnas-Moberg [et al.] // *Midwifery*. – 2009. – V.25. – P. 31-38.
4. Garcia-Fortea P. Oxytocin administered during labor and breastfeeding: A retrospective cohort study. / P. Garcia-Fortea, E. Gonzalez-Mesa, M. Blasco [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med*. – 2014. – V.27. – P. 1598-1603.
5. Gabriel Marín M.A. Intrapartum synthetic oxytocin reduce the expression of primitive reflexes associated with breastfeeding. / M.A. Gabriel Marín, I. Fernández Olza, A.M. Martínez Malalana [et al.] // *Breastfeed Med*. – 2015. – V.10(4). – P. 209-213.
6. Fernández Olza I. Newborn feeding behaviour depressed by intrapartum oxytocin: a pilot study. / I. Fernández Olza, M. Gabriel Marín, A. Martínez Malalana [et al.] // *Acta Paediatr*. – 2012. – V.101(7). – P. 749-754.
7. Fewtrell M.S. Randomised, double blind trial of oxytocin nasal spray in mothers expressing breast milk for preterm infants. / M.S. Fewtrell, K.L. Loh, Blake A. [et al.] // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. – 2006. – V.91(3). – P. 169-174.
8. Arletti R. Oxytocin inhibits food and fluid intake in rats. / R. Arletti, A. Benelli, A. Bertolini // *Physiology & Behavior*. – 1990. – V.48(6). – P. 825-830.

9. Zambrano E. A maternal low protein diet during pregnancy and lactation in the rat impairs male reproductive development. / E. Zambrano, G. Rodríguez-González, C. Guzmán [et al.] // *The Journal of Physiology*. – 2005. – V.563(Pt 1). – P.275-284.
10. Moretto V.L. Low-Protein Diet during Lactation and Maternal Metabolism in Rats. / V.L. Moretto, M.O. Ballen, T.S.S. Gonçalves [et al.] // *ISRN Obstetrics and Gynecology*. – 2011. – V.2011. – P.87-89.
11. Augustine R. A. Prolactin regulation of oxytocin neurone activity in pregnancy and lactation. / R. A. Augustine, S. R. Ladyman, G. T. Bouwer [et al.] // *The Journal of Physiology*. – 2017. V.595. – P. 3591–3605.
12. Landgraf R. Vasopressin and oxytocin release within the brain: a dynamic concept of multiple and variable modes of neuropeptide communication. / R. Landgraf, I. D. Neumann // *Front.Neuroendocrinol*. – 2004. – V. 25. – P.150–176.
13. Bosch O. J. Both oxytocin and vasopressin are mediators of maternal care and aggression in rodents: from central release to sites of action. / O. J. Bosch, I. D. Neumann // *Horm. Behav*. – 2012. – V.61. – P. 293–303.
14. Young K. A. Oxytocin reverses amphetamine-induced deficits in social bonding: evidence for an interaction with nucleus accumbens dopamine. / K. A. Young, Y. Liu, K. L. Gobrogge [et al.] // *J. Neurosci*. – 2014. – V.34. – P. 8499–8506.
15. Sabihi S. Oxytocin in the prelimbic medial prefrontal cortex reduces anxiety-like behavior in female and male rats. / S. Sabihi, N. E. Durosko, S. M. Dong, B. Leuner // *Psychoneuroendocrinology*. – 2014. – V.45. – P. 31–42.
16. Consiglio, A. R. Lesion of hypothalamic paraventricular nucleus and maternal aggressive behavior in female rats. / A. R. Consiglio, A. B. Lucion // *Physiol.Behav*. – 1996. – V.59. – P. 591–596.
17. Bosch, O. J. Brain oxytocin correlates with maternal aggression: link to anxiety. / O. J. Bosch, S. L. Meddle, D. I. Beiderbeck [et al.] // *J. Neurosci*. – 2005. – V. 25. – P. 6807–6815.
18. Consiglio, A. R. Effects of oxytocin microinjected into the central amygdaloid nucleus and bed nucleus of stria terminalis on maternal aggressive behavior in rats. / A. R. Consiglio, A. Borsoi, G. A. Pereira, A. B. Lucion // *Physiol. Behav*. – 2005. – V. 85. – P. 354–362.
19. Lubin D. A. An oxytocin antagonist infused into the central nucleus of the amygdala increases maternal aggressive behavior. / D. A. Lubin, J. C. Elliott, M. C. Black, J. M. Johns // *Behav. Neurosci*. – 2003. – V.117. – P. 195–201.
20. Caughey S. D. Changes in the intensity of maternal aggression and central oxytocin and vasopressin V1a receptors across the peripartum period in the rat. / S. D. Caughey, S. M. Klampff, V. R. Bishop [et al.] // *J. Neuroendocrinol*. – 2011. – V.23. – P. 1113–1124.

### Реферат

ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ И ГИСТОСТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЛАКТОГЕНЕЗА У КРЫС НА ФОНЕ ВВЕДЕНИЯ ОКСИТОЦИНА  
Макаренко О.М.

Ключевые слова: молочная железа, лактогенез, окситоцин, предродовая стимуляция, эксперимент

В статье представлены результаты экспериментального исследования изменений лактогенеза на фоне предродовой стимуляции окситоцином. Беременным крысам за 72, 48 и 24 часа до родов вводили окситоцин (0,1 мл / 100 г массы тела, однократно), а на третьи сутки лактационного периода выделяли брюшные молочные железы для гистологического исследования. Дополнительно оценивали уровень материнской агрессии. По результатам исследований сделан вывод, что 3-кратное введение окситоцина перед родами сказалось на гистофизиологических основах лактогенеза. Выявлены изменения морфологии альвеолярных ацинусов долек желез, меньший уровень синтетической и секреторной активности лактоцитов опытной группы по сравнению с контролем (при введении 0,85% раствора NaCl в дозе 0,1 мл / 100 г веса). В группе самок, которые были переведены на обогащенную белком диету (+20% молочного белка к стандартному рациону) также установлено недостаточный лактогенез, а в некоторых случаях – атрофические изменения железистой ткани. На поведенческом уровне в опытных группах животных обнаружено более высокий уровень материнской агрессии и число эпизодов острой агрессивной реакции ( $P < 0,05$ ). На основе гистологических исследований сделан вывод об угнетающем влиянии предродовой стимуляции окситоцином на лактогенез.

### Summary

BEHAVIORAL AND HISTOSTRUCTURAL CHARACTERISTICS OF LACTOGENESIS IN RATS AGAINST LABOR STIMULATION WITH OXYTOCIN

Makarenko O.N.

Key words: mammary gland, lactogenesis, oxytocin, labor stimulation, experiment

The experimental study of changes in lactogenesis at labor stimulation with oxytocin was presented in this article. Oxytocin (0,1 ml / 100 g body weight, once a day) was injected to pregnant rats 72, 48, and 24 hours before the delivery. On the third day of the lactation period, abdominal mammary glands were taken

for histological study. Additionally, the level of maternal aggression was assessed. According to the results of the study, we can conclude that the 3-fold introduction of oxytocin before the labor effects on the histophysiology of lactogenesis. The morphological changes in the alveolar glands, the lower level of synthetic and secretory activity of the milk-secreting cells of the experimental group compared to the control (0,85% NaCl solution in a dose of 0,1 ml / 100 g of body weight) were revealed. In the group kept on protein-rich diet (+20% of milk protein to standard diet) insufficient lactogenesis was observed as well, and in some cases, atrophic changes in the glandular tissue were registered. The higher level of maternal aggression and the number of episodes of acute aggressive reaction ( $P < 0.05$ ) in the experimental groups of the lactating rats were detected. On the basis of histological studies, we can conclude that labor stimulation with oxytocin produces suppressive effect on lactogenesis.

УДК: 616.36-002.1-08:577.121.7:611.018.54

**Рикало Н.А., Романенко І.В.**

## **ВИЗНАЧЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ В СИРОВАТЦІ КРОВІ ЩУРІВ ПРИ ГОСТРОМУ АЛКОГОЛЬНОМУ ГЕПАТИТІ ТА ЗА УМОВ ЙОГО МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ**

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

*Відомо, що одним із провідних факторів у розвитку патології печінки при гострому алкогольному гепатиті є вільнорадикальні процеси, які проявляються окислювальним стресом. Метою роботи є дослідження ролі оксидативного стресу, зокрема процесів перекисного окиснення ліпідів у механізмі розвитку експериментального гострого алкогольного гепатиту, а також вивченню стану антиоксидантної системи при даній патології та за умов проведення корекції «Корвітином» та «Глутаргіном». В експерименті було задіяно 66 білих статевозрілих щурів самців масою 120-130г. Тварини були поділені на п'ять груп: 1-ша – контроль; 2-га – тварини з гострим алкогольним гепатитом, експериментальне моделювання було проведено шляхом інтрагастрального введення 40% етанолу у дозі 20мл/кг протягом 7 днів; 3-тя група – тварини з гострим алкогольним гепатитом, яким внутрішньоочеревинно вводили «Корвітин» із розрахунку 100 мг/кг; 4-та тварини з гострим алкогольним гепатитом, яким внутрішньоочеревинно вводили «Глутаргін» із розрахунку 40 мг/кг; 5-та – тварини з гострим алкогольним гепатитом, яким внутрішньоочеревинно вводили «Корвітин» із розрахунку 100 мг/кг та «Глутаргін» із розрахунку 40 мг/кг. На підставі проведених досліджень встановлено, що гострий алкогольний гепатит супроводжується активацією процесів перекисного окиснення ліпідів, про що свідчить достовірно підвищення ТБК-активних продуктів, а також значним ослабленням антиоксидантної системи, що проявляється зниженням рівня супероксиддисмутази у сироватці крові щурів. Доведено, що лікування гострого алкогольного гепатиту із застосуванням препаратів, що володіють антиоксидантними властивостями, суттєво знижує активність процесів оксидативного стресу та сприяє підвищенню показників антиоксидантної системи. Встановлено, що «Корвітин» в якості моно- чи комплексної терапії з «Глутаргіном» проявляє кращий коригуючий вплив на вираженість оксидативного стресу та функціонального стану антиоксидантної системи у порівнянні з монотерапією «Глутаргіном».*

Ключові слова: гострий алкогольний гепатит, щурі, оксидативний стрес, антиоксидантна система, «Корвітин», «Глутаргін».

*Стаття пов'язана з науково-дослідною роботою, що виконується на кафедрі патофізіології ВНМУ ім. М.І. Пирогова, на тему: «Вплив гуморальних факторів на механізми розвитку патологічних процесів у печінці, спричинених дією екзо- та ендогенних чинників, та при їх корекції», номер держреєстрації 0116U007973.*

Встановлено, що одним із провідних факторів у розвитку патології печінки при гострому алкогольному гепатиті (ГАГ) є вільнорадикальні процеси, які проявляються окислювальним стресом [9]. Відомо, що дані процеси супроводжуються посиленням утворенням активних форм кисню, перекисним окисненням ліпідів (ПОЛ), а також ослабленням антиоксидантної системи (АОС) [5]. В умовах алкогольної інтоксикації, що супроводжується підвищенням субстратного навантаження на ферменти детоксикації, продукція активних форм кисню значно зростає. Алкоголь та інші токсини у реакціях окиснення індуюють надлишкову продукцію і накопичення в гепато-

цитах вільних радикалів (гідроксиетильовий радикал, супероксид-аніон і гідроксильний радикал) та інших токсичних біометаболітів. Продукти ПОЛ мембранотоксичні, вони деформують мембрани клітин, порушують їх осмотичну резистентність і електричний потенціал, розривають нуклеїнові кислоти, денатурують білки, ушкоджують амінокислоти, сприяють деградації макромолекул сполучної тканини [12]. Накопичення продуктів ПОЛ призводить до ушкодження генетичного апарату клітин і гальмує клітинний поділ, пригнічує окислювальне фосфорилування і гліколіз, стимулюючи розпад лізосом, погіршує перебіг гострого запального процесу, збільшує проникність капілярів, призводячи до набряку