

УДК 618.146+616-07+616-08+616-084

Кутчак І.М., Генік Н.І., Кіндратів Е.О.

Особливості експресії рецепторів стероїдних гормонів при ендометриозі у жінок, що не народжувалиДВНЗ «ФНМУ», м.Івано-Франківськ, Україна
manolij11@rambler.ru

Резюме. Ендометриоз – найчастіше фонове захворювання шийки матки у молодих жінок, яке становить 25,0-65,6 % доброякісної цервікальної патології [8]. Не дивлячись на те, що в лікуванні даної патології досягнутий певний прогрес, до сьогодення залишається не вирішеною дана проблема щодо молодих жінок, котрі не народжували, і потребує подальших досліджень [6]. **Метою** дослідження було вивчити рівень експресії естрогенових та прогестеронових рецепторів в шийці матки при ендометриозі у жінок, що не народжували. **Матеріал і методи.** Контингентом дослідження була 71 молода жінка віком 18-25 років, яка не народжувала, 61 з яких гістологічно встановлений діагноз ендометриоз. Групу контролю становили 10 жінок, які не народжували, без патологічних змін на ендометрії. Проведено імуногістохімічне дослідження біопатів шийки матки з визначенням естрогенових (ER) та прогестеронових рецепторів (PgR) в епітелії та стромі шийки матки. **Результати дослідження та їх обговорення.** В контрольній групі у 100,0% спостерігається позитивна (>10%) інтрануклеарна експресія рецепторів до естрогену ER, при чому даний маркер виявлявся в епітеліальних клітинах багатоядерного плоского незроговілого епітелію. Позитивна (>10%) експресія прогестеронових рецепторів PgR виявляється тільки в стромальному компоненті шийки матки. У порівнянні з контрольною групою позитивна експресія рецепторів до естрогену виявляється у ядрах призматичного епітелію вогнищ ендометриозу. В окремих випадках спостерігається позитивна експресія PgR як в стромі шийки матки, так і в залозистих структурах ендометриозу. **Висновки.** Таким чином, проведене нами дослідження встановило, що в групах пацієнток з ендометриозом спостерігається перерозподіл експресії стероїдних рецепторів: ER характеризується зниженням епітеліальної та появою стромальної позитивної реакції, а експресія PgR відрізняється появою позитивної епітеліальної експресії при вираженій реакції у стромі шийки матки.

Ключові слова: ендометриоз, жінки, що не народжували, експресія прогестеронових та естрогенових рецепторів.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.

Згідно сучасних даних в розвитку пухлинних процесів мають значення два фактори: бар'єрна функція органу і наявність в ньому циклічних змін [3]. З цієї точки зору, шийка матки є найбільш вразливим органом репродуктивної системи жінки [1].

Ендометриоз, як фонові патологія шийки матки, є морфологічним відображенням передиференціювання епітелію ендометриозу, що обумовлено відповідною гормональною стимуляцією [5]. Ендометриоз – найчастіше фонове захворювання шийки матки у молодих жінок, яке становить 25,0-65,6% доброякісної цервікальної патології [8]. У молодих жінок віком до 25 років, що не народжували, дана патологія становить до 52,2-90,0%, у підлітків до 18 років – 12,3% та в жінок від 18 до 35 років – в 69,3% випадків [2].

Враховуючи те, що за останні 10 років в усьому світі відзначено тенденцію до збільшення випадків раку шийки матки серед жінок репродуктивного віку, зростає смертність від раку шийки матки у віковому інтервалі 25-49 років [4,7], актуальним залишається вивчення нових методів діагностики фонові патології та ефективних методів її лікування у молодих жінок, які не народжували.

Мета. Вивчити рівень експресії естрогенових та прогестеронових рецепторів в шийці матки при ендометриозі у жінок, що не народжували.

Матеріал і методи дослідження

Контингентом дослідження були 71 молода жінка віком 18-25 років, яка не народжувала, 61 з яких гістологічно встановлений діагноз - ендометриоз. В залежності від обраного методу лікування жінки були поділені на дві клінічні групи: I група – 30 пацієнток з

ендометриозом, які велися згідно клінічних протоколів МОЗ України, II група – 31 жінка із запропонованим методом лікування, який включав локальну деструкцію патології шийки матки методом аргоноплазмової коагуляції та застосування комбінованого гормонального естроген-гестагенний препарат з першого дня менструального циклу, в якому планувалась деструкція, протягом шести місяців. Групу контролю становили 10 молодих жінок, які не народжували, без патологічних змін на ендометрії.

Жінки, які знаходилися під спостереженням, підлягали поглибленим загальноклінічним, гінекологічним та спеціальним методам дослідження. Обстежуваним пацієнткам було проведено імуногістохімічне дослідження біопатів шийки матки з визначенням естрогенових (ER) (клон 6F11, Novocastra) та прогестеронових рецепторів (PgR) (клон 1A6, Novocastra) в епітелії та стромі шийки матки.

У основі імуногістохімічного методу діагностики лежить специфічна взаємодія поліклональних або моноклональних антитіл з антигенами тканини, яка виявляється завдяки відповідній мітці на світлооптичному рівні. Дана методика дозволяє виявляти різноманітні структурні елементи, рецептори та продукти синтезу клітин та позаклітинного простору. Для виявлення реакції зв'язування антиген-антитіло використовуються різноманітні системи візуалізації.

Ступінь інтенсивності експресії визначали за загально-прийнятою шкалою: 0 - відсутність експресії, + - слабка експресія; ++ - помірна експресія; +++ - інтенсивна експресія.

Для оцінки експресії стероїдних рецепторів використовували наступну шкалу: негативна реакція – 0-10% позитивно забарвлених клітин; позитивна реакція – більше 10% позитивно забарвлених клітин.

Результати дослідження та їх обговорення

В контрольній групі у 100,0% спостерігається позитивна (>10%) інтрануклеарна експресія рецепторів до естрогену ER, при чому даний маркер виявлявся в епітеліальних клітинах багатоядерного плоского незроговілого епітелію. Позитивна (>10%) експресія прогестеронових рецепторів PgR виявляється тільки в стромальному компоненті шийки матки.

При вивченні рецепторів до стероїдних гормонів тканини шийки матки при ендометриозі відмічаються суттєві зміни виразності їх експресії. В основних групах дослідження виявляються випадки з негативною експресією стероїдних гормонів (<10%). В I групі дослідження такі спостереження є у 36,7%, в другій групі – у 32,3%. Така ж тенденція характерна і для імуногістохімічної реакції PgR (табл. 1).

У порівнянні з контрольною групою позитивна експресія рецепторів до естрогену виявляється у ядрах призматичного епітелію вогнищ ендометриозу.

Спостерігається наявність ER як в окремих епітеліальних клітинах (рис. 1), так і дифузна експресія в залозистих структурах ендометриозу. В окремих випадках наявність специфічного коричневого забарвлення виявляється в стромі ший-

Таблиця 1. Експресія стероїдних гормонів тканиною шийки матки в досліджуваних групах

Групи дослідження	N	Експресія ER				Експресія PgR			
		<10%		>10%		<10%		>10%	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I група	30	11	36,7*	19	63,3*	9	30,0*	21	70,0*
II група	31	10	32,3*	21	67,7*	12	38,7*	19	61,3*
Конт- роль	10	0	0,0	10	100,0	0	0,0	10	100,0

Примітка: * – коефіцієнт вірогідності випадкових міжгрупових розбіжностей $p < 0,05$ у порівнянні з показниками контрольної групи

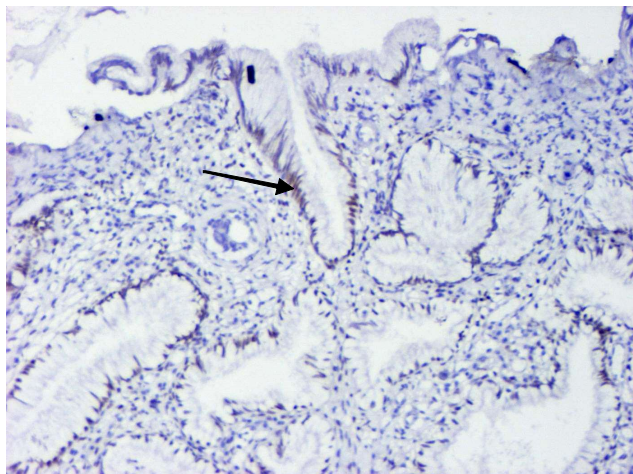


Рис.1. Негативна експресія ER в тканині шийки матки при прогресуючому ендочервікозі: слабка інтрануклеарна реакція окремих залозистих клітин. Заб.: імуногістохімічний метод з первинними антитілами ER. Зб.: ок. 10., об. 10

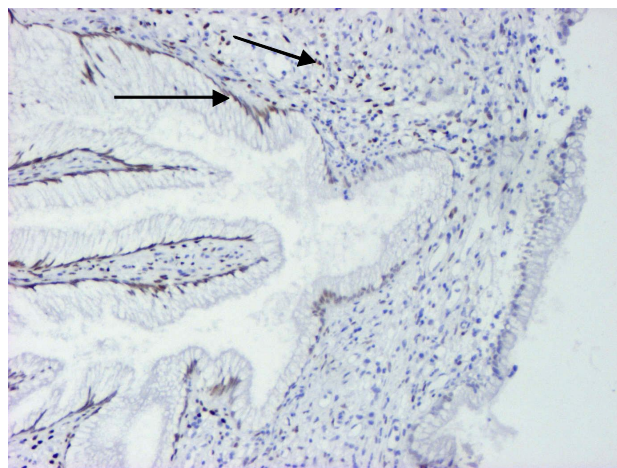


Рис.2. Позитивна експресія ER в тканині шийки матки при прогресуючому ендочервікозі. Заб.: імуногістохімічний метод з первинними антитілами ER. Зб.: ок. 10., об. 10

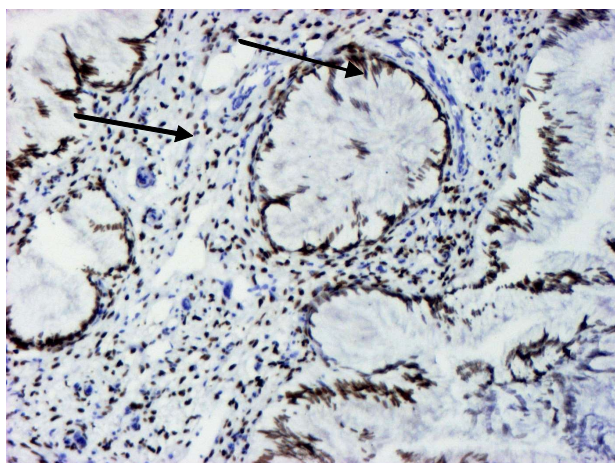


Рис.3. Позивна експресія ER в залозистих структурах та прогресуючого ендочервікозу. Заб.: імуногістохімічний метод з первинними антитілами ER. Зб.: ок. 10., об. 10

ки матки (рис.2). Стромальна експресія ER також різної інтенсивності. Звертає на себе увагу, що при зростанні ER в залозистих структурах їх кількість зростає і в стромі (рис.3).

Аналіз характеру забарвлення маркера ER показав, слабку, помірну та високу інтенсивність експресії. В усіх групах дослідження має місце однаковий розподіл пацієнток

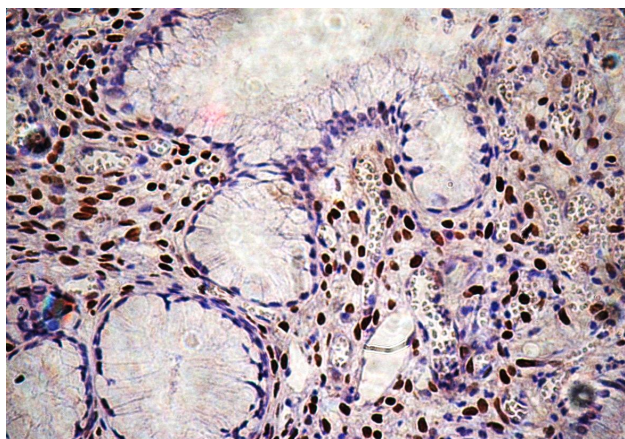


Рис. 4. Позитивна експресія PgR в стромі шийки матки при прогресуючому ендочервікозі. Заб.: імуногістохімічний метод з первинними антитілами PgR. Зб.: ок. 10., об. 10

Таблиця 2. Розподіл інтенсивності маркера ER в групах спостереження

Ступінь поширеності ER	I група n=30		II група n=31		Контрольна група n=10	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
+	4	13,33	5	16,13	2	20,00
++	12	40,00	10	32,26	3	30,00
+++	14	46,67	16	51,61	5	50,00

Примітка: * – коефіцієнт вірогідності випадкових міжгрупових розбіжностей $p < 0,05$ у порівнянні з показниками контрольної групи

Таблиця 3. Розподіл інтенсивності маркера PR в групах спостереження

Ступінь поширеності PR	I група n=30		II група n=31		Контрольна група n=10	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
+	2	6,67	4	12,90	0	-
++	12	40,00	9	29,03	3	30,00
+++	16	53,33	18	58,06	6	60,00

Примітка: * – коефіцієнт вірогідності випадкових міжгрупових розбіжностей $p < 0,05$ у порівнянні з показниками контрольної групи

за ступенем інтенсивності експресії ER. У найбільшій частці спостережень виявляється висока інтенсивність інтрануклеарного забарвлення маркера: в I групі дослідження цей показник становить 46,7%, в II групі – 51,6%. (табл. 2)

У переважній кількості пацієнток спостерігається позитивна експресія PgR. У I групі дослідження позитивна експресія PgR встановлена у 70,0% спостереженнях, в II групі – у 61,3%, що відповідно у 1,4 та 1,6 рази менше за показник контрольної групи.

У 17 пацієнток I групи, що складає 56,7% та у 14 пацієнток (45,2%) II групи виявляється тільки стромальна експресія маркера PgR з високою інтенсивністю забарвлення (рис. 4.).

В окремих випадках спостерігається позитивна експресія PgR як в стромі шийки матки, так і в залозистих структурах ендочервіксу. В I групі дослідження така експресія PgR відмічається у 4 випадках, що складає 13,3%, в II групі – у 5 пацієнток (16,1%). Ступінь інтенсивності експресії коливався від помірного та високого з незначним переважанням останнього. Характерним є те, що такий характер експресії PgR відмічався у жінок, в яких виявлена папіломавірусна інфекція. Звертає увагу, що при наявності вірусу папіломи людини відмічається зниження стромальної експресії при гіперекспресії в залозистих структурах (рис. 5).

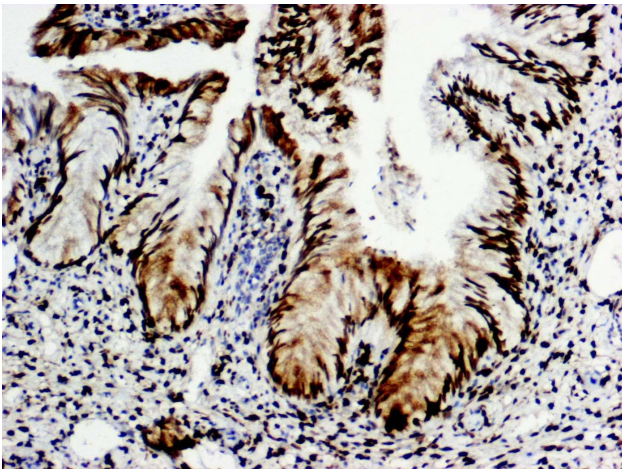


Рис.5. Позитивна експресія PgR в залозитих структурах прогресуючого ендочервікозу та стромі шийки матки. Заб.: імуногістохімічний метод з первинними антитілами PgR. Зб.: ок. 10., об. 10

Оцінивши компоненти гормональний статус ендочервікозу встановлено наступні типи експресії: ER+PgR+, ER+PgR-, ER-PgR+, ER-PgR-. Розподіл експресії стероїдних гормонів представлено у таблиці 4.

Таблиця 4. Експресія рецепторів стероїдних гормонів при ендочервікозі матки у жінок, що не народжували

Групи дослідження	n	Типи експресії стероїдних гормонів							
		ER+PgR+		ER+PgR-		ER-PgR+		ER-PgR-	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I група	30	16	53,33	7	23,33	4	13,33	3	10,00
II група	31	17	54,84	6	19,35	6	19,35	2	6,45
Контроль	10	4	40,00	3	30,00	3	30,00	0	-

Примітка: * – коефіцієнт вірогідності випадкових міжгрупових розбіжностей $p < 0,05$

Висновки

Таким чином, проведене нами дослідження встановило позитивну експресію рецепторів естрогенів і прогестеронів практично у всіх зразках шийки матки контрольної групи. Для рецепторів естрогенів характерна епітеліальна локалізація, для рецепторів прогестерону – стромальна. В I та II групах дослідження, відповідно у 13,3 % та 16,1%, спостерігається перерозподіл експресії стероїдних рецепторів: ER характеризується зниженням епітеліальної та появою стромальної позитивної реакції, а експресія PgR відрізняється появою позитивної епітеліальної експресії, при вираженій реакції у стромі шийки матки. Результати досліджень обґрунтовують доцільність засосування комбінованого гормонального естроген-гестагенного препарату в комплексному лікуванні ендочервікозів у жінок, що не народжували.

Перспективи подальших досліджень пов'язані з вивченням додаткових показників властивостей патологічно змінених тканин ендочервіксу в контексті вибору науково обґрунтованого комплексного алгоритму лікування.

Література

1. Актуальные вопросы диагностики и лечения патологии шейки матки : [мастер-класс С. И. Роговской] / подгот. А. Шмерхлев // Мед. аспекты здоровья женщины. – 2012. – № 5. – С. 5–9.
2. Волошина Н. В. Организация и мониторинг скрининга патологии шейки матки / Н. В. Волошина // Жіночий лікар. – 2009. – № 6. – С. 30–33.
3. Касьянова Н. В. Досвід діагностування та лікування добро- якісних і передракових станів шийки матки у жінок репродуктивного віку / Н. В. Касьянова, Н. С. Калиновська // Медицина

транспорту України. – 2008. – № 1. – С. 39–43.

4. Новикова Е. Г. Взгляд онкогинеколога на скрининг рака шейки матки / Е. Г. Новикова, А. Д. Каприн, О. И. Трушина // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2014. – № 5. – С. 39–43.

5. Новое в кольпоскопии / С. И. Роговская, Н. М. Подзолкова, Г. Н. Минкина [и др.] // Гинекология. – 2011. – № 6. – С. 20–24.

6. Кондриков Н. И. Современные методы диагностики предраковых состояний и карциномы шейки матки / Н. И. Кондриков, М. В. Шамаракова // Профилактика рака шейки матки: взгляд в будущее : материалы Междунар. науч.-практ. конф., 31 марта-3 апр. 2008 г. – М., 2008. – С. 79–80.

7. Организация проведения скринингу шейки матки в Україні : метод. рек. / розроб. : Н. Г. Гойда, Н. Я. Жилка, Г. О. Слабкий, Л. І. Воробйова ; Нац. мед. акад. післядиплом. освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, Ін-т онкології АМН України – Київ, 2007. – 23 с.

8. Сидорова И. С. Фоновые и предраковые процессы шейки матки / И. С. Сидорова, С. А. Леваков. – М. : МИА, 2006. – 91 с.

Купчак И.М., Геняк Н.И., Киндратив Э.О.

Особенности экспрессии рецепторов стероидных гормонов при эндочервикузе у нерожавших женщин.

ГВНУ «ИФНМУ», г Ивано-Франковск, Украина.

Резюме. Эндочервикуз – самое распространенное заболевание шейки матки у молодых женщин, которое составляет около 25,0-65,6% доброкачественной цервикальной патологии [8]. Несмотря на то, что в лечении данной патологии достигнут определенный прогресс, до настоящего времени остается нерешенной данная проблема у молодых нерожавших женщин и требует дальнейших исследований [6].

Целью исследования было изучить уровень экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в шейке матки при эндочервикузе у нерожавших женщин.

Материалы и методы. Контингентом исследования была

71 молодая нерожавшая женщина возрастом 18-25 лет, 61-ой из которых гистологически установлен диагноз эндочервикуз. Контрольную группу составили 10 нерожавших женщин без патологических изменений на экзоцервиксе. Было проведено иммуногистохимическое исследование биоптатов шейки матки с определением эстрогеновых ER и прогестероновых PgR рецепторов в эпителии и строме шейки матки.

Результаты и обсуждение. В контрольной группе у 100,0% наблюдается позитивная (>10%) интрануклеарная экспрессия рецепторов к эстрогену ER, причем данный маркер определяется в эпителиальных клетках многослойного плоского неороговевшего эпителия. Положительная (>10%) экспрессия прогестероновых рецепторов PgR определяется только в стромальном компоненте шейки матки. В сравнении с контрольной группой положительная экспрессия рецепторов к эстрогену обнаруживается в ядрах призматического эпителия очагов эндочервикуза. В отдельных случаях наблюдается положительная экспрессия PgR как в строме, так и в железистых структурах эндочервикса.

Выводы. Таким образом, проведенное исследование установило, что в пациенток с эндочервикузом наблюдается перераспределение экспрессии стероидных рецепторов: ER характеризуется снижением эпителиальной и появлением стромальной положительной реакции, а экспрессия PgR отличается появлением стромальной положительной экспрессии при выраженной реакции в строме шейки матки.

Ключевые слова: эндочервикуз, нерожавшие женщины, экспрессия эстрогеновых и прогестероновых рецепторов.

I.M. Kupchak, N.I. Genyak, E.O. Kindrativ

Particularities of Steroid Hormones Expression in Young Nulliparous Women with Endocervicosis

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Abstract. Endocervicosis is the most common background cervix disease in young women that makes 25.0-65.6% of cervix benign pathology [8]. In spite of certain progress got in treating of this pathology, the problem is still unsolved as for nulliparous women and needs further investigation [6].

The aim of the investigation was to study the expression level of estrogen and progesterone receptors in cervix uteri in nulliparous women with endocervicosis.

Material and Methods. Cohort study included 71 young nulliparous women of 18-25 years of age, 61 of which were diagnosed

endocervicosis histologically. Control Group included 10 young nulliparous women with no pathological changes in their exocervix. *Immunohistochemistry* in cervical *biopsy* specimens defining estrogen (ER) and progesterone (PR) receptors in cervical epithelium and cervical stroma was made.

Investigation Results and Their Discussion.

Positive intranuclear receptor expression to estragon ER (>10%) was observed in 100.0% of all members of Control Group, and the marker was found in epithelial cells of non-keratinized stratified squamous epithelium. Positive expression PgR (>10%) was found only

in stromal component of cervix uteri.

Conclusions. Thus, in the course of the investigation the positive expression of estragon and progesterone receptors were found in practically all samples of cervix uteri of the women in the control group. Estragon receptors are characterized by epithelial localization, while progesterone receptors by stromal one.

Keywords: *endocervicosis, nulliparous women, expression of progesterone and estrogen receptors.*

Надійшла 01.02.2016 року.

УДК 612.176+611.018.74+616.126+615.03+612.397

Лучко І.М., Воронич-Семченко Н.М., Шляховенко О.О., Тучак О.І., Гураніч Т.В.

Стан ендотелію ендокарду щурів при емоційно-більшовому стресі, ускладненому гіперхолестеринемією, та за умов фармакологічної корекції

Кафедра фізіології (зав. кафедри – д.м.н., професор Н.М. Воронич-Семченко)

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

fisiology@ifnmu.edu.ua

Резюме. Метою роботи було вивчення стану ендотелію ендокарду лівого шлуночка щурів (за кількістю злущених клітин та вільних жирних кислот) при емоційно-більшовому стресі, ускладненому гіперхолестеринемією, та за умов фармакологічної корекції. Для відтворення стресу використовувалася електроімпульсна модель. Аліментарну гіперхолестеринемію моделювали, утримуючи тварин на атерогенній дієті. З метою корекції тваринам вводили наступні фармакологічні препарати: β-адреноблокатор пропранолол, α-адреноблокатор фентоламін, блокатор Ca²⁺-каналів фіноптин, антиоксидант простенон та блокатор циклооксигеназ індометацин. Стан ендотелію ендокарду вивчали за допомогою світлооптичної мікроскопії, аналізуючи мазки-відбитки з макропрепаратів шлуночків. Вміст вільних жирних кислот визначали радіохімічним методом. Показано, що найбільш вираженою цитопротекторною дією по відношенню до ендотелію ендокарду при емоційно-більшовому стресі володіють пропранолол та фіноптин, і, у значно меншій мірі, такий ефект виявляють фентоламін та простенон. Гіперхолестеринемія при стресі суттєво обмежує захисну дію згаданих препаратів. Отримані результати та їх аналіз дозволяють заключити, що в патогенезі структурних і окремих біохімічних змін ендотеліоцитів ендокарду та розвитку ендотеліальної дисфункції в умовах емоційного стресу, а також при його поєднанні з гіперхолестеринемією важливою ланкою є токсична дія катехоламінів, які впливають на функціональні системи організму переважно через β-адренорецептори (з участю іонів Ca²⁺), у меншій мірі - через α-адренорецептори.

Ключові слова: *ендотелій ендокарду, стрес, гіперхолестеринемія, фармакологічна корекція.*

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.

Згідно з даними сучасної експериментальної та клінічної медицини ключовою ланкою в ініціації, прогресуванні та клінічних проявах більшості захворювань серцево-судинної системи є ендотеліальна дисфункція [3, 7, 11]. В переліку основних етіологічних факторів, які мають виражений пошкоджуючий вплив на ендотелій серця і судин, одними з найважливіших є стресові впливи і підвищення у крові рівня вільного холестерину [1, 2, 3, 4].

Експериментально доведеним є той факт, що пошкоджувальна дія будь-якого стресового фактора на серце супроводжується активацією ліполізу, підвищенням вмісту вільних жирних кислот (ВЖК), а також внутрішньоклітинним накопиченням дволанцюгових форм жирних кислот та ацетилювання А [1, 7]. Властивим для ВЖК є потенціювання

при стрес-реакціях пошкоджуючої дії катехоламінів на серце: збільшення потреби міокарда в кисні, зниження рівнів аденозинтрифосфату та креатинфосфату в серцевому м'язі, сприяння накопиченню тромбоцитів у мікроциркуляторному руслі міокарда. Раніше нами встановлено, що дія емоційно-більшового стресу супроводжується ураженням ендотеліоцитів ендокарду з відшаруванням частинок їх цитоплазми, а також злущенням цілих окремих клітин [6]. Однак, основні патогенетичні ланки та структури, з якими пов'язані ці порушення при стресі та його поєднанні з гіперхолестеринемією залишаються маловивченими.

Мета дослідження. Вивчити вплив α- і β-адреноблокаторів, блокаторів Ca²⁺-каналів і циклооксигеназ та антиоксидантів на стан ендотелію ендокарду (за вмістом у ньому ВЖК і кількістю відшарованих клітин) в умовах дії емоційно-більшового стресу (ЕБС) та його поєднанні з гіперхолестеринемією (ГХЕ).

Матеріал і методи дослідження

Дослідження проводилися на 78 безпородних білих щурасамця масою 180-240 г, які перебували в звичайних умовах віварію. Утримання тварин та маніпуляції на них проводилися згідно положень „Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та наукових цілей” (Страсбург, 1986) та „Загальних етичних принципів експериментів на тваринах”, ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001). Евтаназія тварин здійснювалася під хлороформним наркозом. Тварини були розподілені на 3 групи: 1-ша – контрольна група, 2-га – тварини, які піддавалися трьохгодинній дії стресора, 3-тя – тварини, що зазнавали стресового впливу на фоні ГХЕ. У 2-ій та 3-ій групах виділялися підгрупи тварин, яким перед впливом стресора вводили препарати: фентоламін, як α-адреноблокатор (порошок по 0,025 г, виробництва „Здоров'я”, Україна) та пропранолол, як β-адреноблокатор (0,1 % розчин в ампулах по 1 мл, виробництва „Здоров'я”, Україна) одноразово внутрішньовенно в дозі по 0,5 мг/кг перед початком стресового впливу; індометацин - блокатор циклооксигеназ (порошок по 0,025 г, виробництва „Здоров'я”, Україна) вводили за допомогою зонду в шлунок за 90 хв до початку дії ЕБС із розрахунку 10 мг/кг; фіноптин - блокатор Ca²⁺-каналів (0,25 % розчин в ампулах по 2 мл, виробництва „ORION”, США) - у дозуванні 2,5 мг/кг внутрішньом'язово за 30 хв до стрес-реакції; простенон (0,1 % розчин в ампулах по 1 мл, виробництва „Здоров'я”, Україна (0,8 мг/кг) внутрішньом'язово за 15 хв перед дією стресора, як