

вотным в дозировке 1 мкг/кг массы тела в течение десяти дней сопровождается в поздние сроки наблюдения увеличением содержания в костном веществе и дентине резца органических и минеральных веществ и снижением содержания воды в них с пропорциональным дисбалансом макроэлементного состава. При этом длительность и выраженность изменений зависела от возраста животных. Ранее всего (с 30 дня эксперимента) данные изменения регистрировались у половозрелых крыс и животных периода инволютивных изменений, однако амплитуда отклонений у половозрелых крыс была выше. Позже всего (с 90 дня эксперимента) отклонения регистрировались у неполовозрелых животных.

Ключевые слова: крысы, онтогенез, нижняя челюсть, химический состав, тимоген.

Резюме

Кочубей О.О. Хімічний склад нижньої щелепи білих щурів різного віку після застосування тимогену.

В експерименті на 180 білих щурах трьох вікових груп досліджували хімічний склад нижньої щелепи після введення тимогену. Встановили, що внутрішньоочеревинне введення тимогену піддослідним тваринам в дозуванні 1 мкг / кг маси тіла протягом десяти днів супроводжується в пізні терміни спостереження збільшенням вмісту в кістковому речовині і дентині різця органічних і мінеральних речовин і зниженням вмісту води в них з пропорційним дисбалансом макроелементного складу. При цьому тривалість і вираженість змін залежала від віку тварин. Раніше всього (з 30 дня експерименту) дані зміни реєструвалися у статевозрілих щурів і тварин періоду інволютивних змін, однак амплітуда відхилень у статевозрілих щурів була вищою. Пізніше всього (з 90 дня експерименту) відхилення реєструвалися у статевонезрілих тварин.

Ключові слова: щури, онтогенез, нижня щелепа, хімічний склад, тимоген.

Summary

Kochubey A.A. The chemical composition of the lower jaw of white rats of different ages after applying thymogen.

In the experiment on 180 white rats of three age groups studied the chemical composition of the lower jaw after the introduction thymogen. Found that intraperitoneal administration thymogen animals used in dosage of 1 mg / kg body weight for ten days, followed by a later period of observation in the increase of the content of the bone and dentin incisor organic and mineral substances and a reduction of water content in them with proportional imbalance of macroelementnogo. The duration and extent of the changes depended on the age of the animals. Previously, only (with 30 days of the experiment), these changes are recorded in mature rats and animals period involutive changes, but the amplitude of deviations in adult rats was higher. Only later (with 90 days of the experiment) deviations detected in immature animals.

Key words: rats, ontogenesis, mandible, chemical composition, thymogenum.

Рецензент: д.мед.н., проф.С.А.Кашенко

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ У ПОЄДНАННІ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ТІВОРТІНУ

Ю.В.Сидоренко, Л.М.Іванова

ДЗ "Луганський державний медичний університет"

Вступ

В сучасних умовах за даними епідеміологічних досліджень простежується стійка тенденція зростання захворюваності хронічною патологією гастроентерологічного профілю [11]. В даний час неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) є другим за поширеністю хронічним захворюванням печінки [13]. У 14-20% випадків НАСГ поєднується з патологією серцево-судинної системи, зокрема з ішемічною хворобою серця (ІХС), яка займає одне з основних місць серед причин інвалідації та смертності населення розвинених країн, особливо в Україні [7,12]. Хронічні захворювання печінки сприяють порушенням внутрішньосерцевої і системної гемодинаміки і прискоренню розвитку атеросклеротичного ураження судин [6].

Відомо, що активності процесів ПОЛ приділяється важлива роль у формуванні патології печінки і жовчовивідних шляхів різного генезу [8]. Посилення процесів ПОЛ та тривале збереження підвищеного рівня продуктів ліпопероксидації приводить до виснаження в організмі пулу антиоксидантів, а також дефіциту вітамінів, гормонів, тіолових сполук [8]. В наших попередніх роботах виявлено недостатню активність ферментної ланки системи антиоксидантного захисту у хворих на НАСГ в сполученні з ІХС, та доведено ефективність в корекції виявлених порушень включення в комплекс лікування природного попередника NO - L-аргініну (тівортину) [2]. L-аргінін є субстратом для NO-синтази - ферменту, що каталізує синтез NO

в ендотеліоцитах. Він активує гуанілатциклазу й підвищує рівень циклічного гуанідинмонофосфату (цГМФ) в ендотелії судин, зменшує активацію й адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію, пригнічує синтез протеїнів адгезії, таким чином запобігаючи утворенню й розвитку атеросклеротичних бляшок, пригнічує синтез ендотеліну-1 [3,9].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконане згідно плану науково-дослідних робіт (НДР) ДЗ "Луганський державний медичний університет" і є фрагментом НДР кафедри пропедевтики внутрішньої медицини "Клініко-патогенетичні особливості у хворих з ІХС у поєднанні з хронічною патологією печінки невірусного генезу і їх корекція" (№ держреєстрації 0106U009526).

Метою дослідження було вивчення динаміки показників перекисного окислення ліпідів в крові у хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) у поєднанні з ішемічною хворобою серця (ІХС) при застосуванні донатору азоту - тівортину.

Матеріали і методи дослідження

Під нашим спостереженням знаходилися 67 хворих (58,1% - чоловіки, 41,9% - жінки) з НАСГ у поєднанні з ІХС віком від 27 до 65 років. Тривалість поєднаної патології складала від 2 до 10 років, в середньому $6,2 \pm 0,9$ років. Діагноз НАСГ встановлювали згідно Наказу МЗ України № 271 (2005). Алгоритм обстеження хворих з ознаками хронічного ураження печінки складав збір скарг, анамнезу, фізикального обстеження для верифікації клінічного діагнозу, а також комплекс лабораторних і інструментальних досліджень [10]. Верифікацію ІХС здійснювали відповідно Наказу МЗ України № 436 (2006) і рекомендаціям Європейського суспільства кардіологів (2007) [7].

Крім клінічного та загальноприйнятого лабораторного обстеження у хворих, які були під наглядом, вивчали також активність процесів ПОЛ, вираженість яких оцінювали за вмістом у крові проміжних продуктів ліпопероксидації - дієнових кон'югат (ДК) [5] та кінцевого продукту ПОЛ - малонового діальдегіду (МДА) [1] спектрофотометрично. Вивчали також рівень перекисної резистентності еритроцитів за показником їх перекисного гемолізу (ПГЕ).

Обстежених хворих розділили на дві рандомізовані групи: основну (36 пацієнтів) і зіставлення (31 особа). Пацієнти обох груп отримували стандартну терапію (дієта, аспірин, статини, ентеросорбенти, есенціальні фосфоліпіди, антиоксиданти, урсодезоксихолева кислота), яка призначається хворим на ІХС і НАСГ. Хворим основної групи додатково призначали тівортін по 1 м. л. 3 рази на добу протягом 6 тижнів поспіль.

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження здійснювали на персональному комп'ютері AMD Athlon 3600+ за допомогою одно- і багатofакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Office 2003, Microsoft Excel та Statistica) з урахуванням принципів, прийнятих у медико-біологічних дослідженнях [4].

Отримані результати та їх обговорення

У хворих з поєднаною патологією істотне значення мало виявлення чинників ризику ІХС, які відмічалися у 57 (85,1%) пацієнтів, зокрема стресові чинники, що спостерігалися у 54 (80,0%) обстежених. Спадкова схильність до ІХС визначалася у 48 (72,4%) хворих (з боку матері ІХС виявлялася у 30,3%; батька - у 42,1%), абдомінальне ожиріння (коло талії >102 см у чоловіків і > 88 см у жінок) у 48 (71,5%) хворих. Куріння частіше виявлялося у чоловіків (46,9%). Гіподинамія мала місце у 40 (60,3%) пацієнтів, постійне вживання продуктів з підвищеним вмістом насичених жирів у 46 (69,1%) хворих.

У результаті проведення біохімічних досліджень було встановлено, що у всіх хворих на НАСГ в сполученні з ІХС, мала місце активація процесів ліпопероксидації, що характеризувалося накопиченням у сироватці крові основних метаболітів ПОЛ - проміжних (ДК) та кінцевого (МДА), як це представлено на рис. 1.

У пацієнтів основної групи концентрація кінцевого продукту ліпопероксидації (МДА) у сироватці крові була підвищена у середньому в 2,36 рази відносно норми та складала при цьому $(8,5 \pm 0,15)$ мкмоль/л ($P < 0,001$). У групі зіставлення рівень МДА в цей період обстеження становив у середньому $(8,4 \pm 0,18)$ мкмоль/л, що було вище норми в 2,3 рази ($P < 0,001$).

Концентрація проміжних продуктів ПОЛ (ДК) у сироватці крові до початку лікування у хворих основної групи складала $(17,4 \pm 0,35)$ мкмоль/л, що було в 1,89 рази вище норми ($P < 0,001$). В групі зіставлення в цей період обстеження рівень ДК становив у середньому $(17,2 \pm 0,38)$ мкмоль/л, тобто перевищував норму в 1,87 рази ($P < 0,001$).

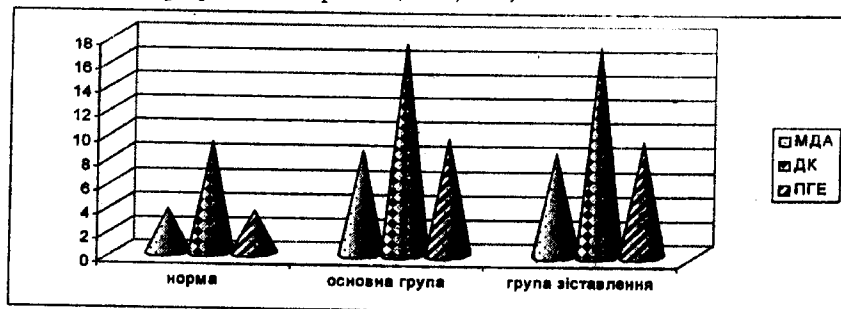


Рис. 1. Показники ПОЛ у хворих на НАСГ в сполученні з ІХС до початку лікування.

Для вивчення впливу пероксидації ліпідів на стан еритроцитарних біомембран був також проаналізований показник ПГЕ. При цьому встановлено, що у пацієнтів основної групи цей показник складав $(9,6 \pm 0,2)$ %, що було в 2,74 вище норми ($P < 0,001$). В групі зіставлення показник ПГЕ до початку лікування становив $(9,4 \pm 0,25)$ %, тобто був підвищений у середньому в 2,69 разів стосовно норми ($P < 0,001$). Показово, що всі проаналізовані показники, які характеризують активність процесів ПОЛ в обох досліджених групах - основної та зіставлення вірогідно не відрізнялися між собою ($P > 0,05-0,1$), тобто були однотиповими.

При повторному проведенні біохімічного обстеження, у хворих основної групи відмічена практично повна нормалізація вивчених показників ПОЛ. Так, концентрація кінцевого продукту ліпопероксидації (МДА) в обстежених основної групи після лікування знизилася відносно вихідного значення у середньому в 2,3 рази, тобто до $(3,7 \pm 0,13)$ мкмоль/л, що відповідало межах норми ($P > 0,05$). У групі зіставлення даний показник знизився до $(4,7 \pm 0,19)$ мкмоль/л, тобто був в 1,79 рази нижче вихідного значення, однак при цьому залишився в

1,31 рази вище норми ($P < 0,05$) та водночас вище концентрації МДА в основній групі у середньому в 1,27 рази; $P < 0,05$ (рис. 2).

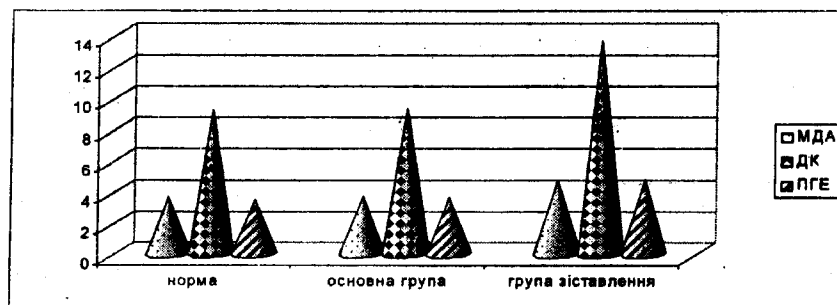


Рис. 2. Показники ПОЛ у хворих на ХНХ на тлі СЕІ після завершення лікування.

Щодо рівня ДК, то у групі зіставлення даний показник знизився до $13,6 \pm 0,27$ мкмоль/л, що було нижче вихідного значення цього показника у середньому в 1,3 рази, але все ж таки вміст ДК у сироватці крові залишалося вище норми $(9,2 \pm 0,15)$ мкмоль/л) в 1,48 рази та був більш аналогічного показника в основній групі хворих у середньому в 1,46 рази ($P < 0,05$). В основній групі хворих на НАСГ в сполученні з ІХС відмічена практично повна нормалізація рівня ДК, а саме даний показник знизився відносно вихідного значення у середньому в 1,87 рази і практично відповідав межах норми ($P < 0,05$). Показник ПГЕ зазнав зниження в ході проведеного лікування як в основній групі, так і в групі зіставлення, однак його динаміка суттєво залежала від характеру лікування. Так, в основній групі на момент завершення лікування відмічалася практично повна нормалізація даного показника. У групі зіставлення ці зміни були суттєво менш виражені, тому показник ПГЕ хоч і знизився відносно вихідного значення в 1,96 рази, однак на момент завершення лікування все ж таки перевищував норму в 1,37 рази, та був більше аналогічного показника у основній групі обстежених у середньому в 1,33 рази ($P < 0,05$).

Таким чином, проведені дослідження показують, що включення тівортину до комплексного лікування хворих з коморбі-

дною патологією печінки та серцево-судинної системи патогенетично обґрунтовано та клінічно доцільне.

Висновки

1. У хворих на НАСГ в сполученні з ІХС виявлені суттєві порушення з боку метаболічного гомеостазу, які характеризувалися посиленням процесів ПОЛ, що в лабораторному плані проявлялося підвищенням концентрації продуктів ліпопероксидації у сироватці крові: проміжних (ДК) до $(17,4 \pm 0,35)$ мкмоль/л в основній групі та $(17,2 \pm 0,38)$ мкмоль/л у групі зіставлення та кінцевого (МДА) до $(8,5 \pm 0,15)$ мкмоль/л в основній групі та $(8,4 \pm 0,18)$ мкмоль/л у групі зіставлення. Крім того, виявлено збільшення показника ПГЕ до $(9,6 \pm 0,2)\%$ в основній групі та $(9,4 \pm 0,25)\%$ у групі зіставлення. Це свідчить про активацію процесів ліпопероксидації біомембран у хворих на НАСГ в сполученні з ІХС та потребує проведення відповідного лікування з використанням антиоксидантних препаратів.

2. Включення до комплексу лікування хворих на НАСГ в сполученні з ІХС тівортину виявляє позитивний вплив на проаналізовані біохімічні показники, а саме сприяє зниженню концентрації продуктів ліпопероксидації (кінцевого - МДА та проміжних - ДК) у сироватці крові та зменшенню показника ПГЕ до верхньої межі норми.

3. Виходячи з отриманих даних, можна вважати застосування тівортину в комплексі лікування хворих з коморбідною патологією печінки та серцево-судинної системи патогенетично обґрунтованим та клінічно доцільним.

4. В подальшому вважаємо вивчити вплив тівортину на інші біохімічні показники у пацієнтів зі сполученою патологією, зокрема стан системи глутатіону.

Література

1. Андреев Л.И. Методика определения малонового диальдегида / Л.И. Андреев, Л.А. Кожемякин // *Лабораторное дело*. - 1988. - № 11. - С. 41-43.

2. Вплив тівортину на ферментативну активність системи антиоксидантного захисту у хворих на неалкогольний сте-

атогепатит у поєднанні з ішемічною хворобою серця / Л.М. Іванова, Ю.В.Сидоренко, М.В.Височин [та інші.] // *Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології*. Зб. наукових праць. - Київ; Луганськ, 2011. - Вип. 6 (108). - С. 195-201.

3. Коваленко В.Н. Компендиум 2008 - лекарственные препараты (2008) / за ред. В.Н.Коваленко, А.П. Вікторова. - Киев : Моріон, 2008. - 2270 с.

4. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н.Лапач, А.В. Чубенко, П.Н.Бабич. - Киев: Моріон, 2002. - 160 с.

5. Гаврилов Б.В. Анализ методов определения продуктов ПОЛ в сыворотке крови по тесту с ТБК / Б.В. Гаврилов, А.Р. Гаврилова, Л.М. Мажуль // *Вопросы медицинской химии*. - 1987. - Т. 33, № 1. - С. 118 - 123.

6. Особенности функциональных нарушений миокарда, внутрисердечной и системной гемодинамики при хронических диффузных болезнях печени / А.Ю. Васильев, М.В. Жарикова, Т.В. Пенкина, Н.А. Постнова // *Военно-медицинский журнал*. - 2003. - № 11. - С. 33-35.

7. Серцево-судинні захворювання: метод. рекомендації діагностики та лікування / За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая. - Київ: Здоров'я України, 2005. - 542 с.

8. Скворцов В.В. Пероксидация липидов и антиоксидантная система в гепатологии / В.В. Скворцов // *Гепатология*. - 2003. - № 3. - С. 7 - 13.

9. Слободський В. А. Досвід застосування препарату Тівортин® аспарат при лікуванні пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження / В. А. Слободський // *Український медичний часопис*. - 2009. - № 5(73). - С. 40-43

10. Стандартизовані протоколи діагностики та лікування хвороб органів травлення: методичні рекомендації / Н.В. Харченко, Г.А. Анохіна, Н.Д. Опанасюк [та інші.] - Київ, 2005. - 56 с.

11. Філіппов Ю.О. Основні показники гастроентерологічної захворюваності в Україні / Ю.О. Філіппов, І.Ю. Скурда, Л.М. Петречук // *Гастроентерологія: міжвід. зб.* - Дніпропетровськ, 2006. - Вип. 37. - С. 3 - 9.

12. American heart association guide for improving cardiovascular health at the community level: a statement for public health practitioners, healthcare providers, and health policy makers from the american heart association expert panel on population and

prevention science / T.A.Pearson, T.L.Bazzarre, S.R.Daniels [et al.] // Circulation. - 2003. - Vol. 107(4). - P. 645-651.

13. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease / P. Angulo, K. Undor // J. Gastroenterol. Hepatol. - 2002. - Suppl. 17. - P. 187 - 191.

Резюме

Сидоренко Ю.В., Иванова Л.М. Динаміка показників перекисного окислення ліпідів у хворих на неалкогольний стеатогепатит у поєднанні з ішемічною хворобою серця при застосуванні тівортину.

У хворих на неалкогольний стеатогепатит у поєднанні з ішемічною хворобою серця встановлена активація процесів ліпопероксидації, що характеризувалося накопиченням у сировотці крові продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) - дієнових кон'югат та малонового диальдегіду, підвищенням показника перекисного гемолізу еритроцитів. Включення тівортину до комплексу лікування цих пацієнтів сприяло нормалізації метаболічних показників.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, ішемічна хвороба серця, ліпопероксидація, лікування, тівортин.

Резюме

Сидоренко Ю.В., Иванова Л.Н. Динамика показателей перекисного окисления липидов у больных неалкогольным стеатогепатитом в сочетании с ишемической болезнью сердца при применении тивортина.

У больных неалкогольным стеатогепатитом в сочетании с ишемической болезнью сердца установлена активация процессов липопероксидации, что характеризовалось накоплением в сыворотке крови продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) - диеновых конъюгат и малонового диальдегида, а также повышением показателя перекисного гемолиза эритроцитов. Включение тивортин в комплекс лечения этих пациентов способствовало нормализации метаболических показателей.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, ишемическая болезнь сердца, липопероксидация, лечение, тивортин.

Summary

Sydorenko Yu.V., Ivanova L.N. Dynamics of parameters of lipid peroxidation in patients nonalcoholic steatogepatitis in combination with ischemic heart disease at application of tivortin.

At patients with nonalcoholic steatogepatitis in combination with ischemic heart disease installed the activation of lipid peroxidation, which was characterized by the accumulation of serum lipid peroxidation products (LPO) - diene conjugates and malone dialdegid and an increase in peroxidation index of erythrocyte hemolysis. Including of tivortin was instrumental in normalization of metabolic indexes.

Key words: nonalcoholic steatohepatitis, ischemic heart disease, lipoperoxidation, treatment, tivortin.

Рецензент: д.мед.н., проф. Ю.Г.Бурмак

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ФАРМАЦІЇ ТА ФАРМАКОТЕРАПІЇ