

Таблиця 3. Показники математичного аналізу серцевого ритму самців і самок при розвитку АПМ на тлі налоксону

Показник	Інтактні n=6		K <sub>Налоксон</sub> n=6		АПМ 1 год n=6		АПМ 24 год n=6			
	ЧСС, хв <sup>-1</sup>	σ	469±7 <sup>1</sup>	479±8 <sup>2</sup>	481±8 <sup>3</sup>	468±7 <sup>4</sup>	σ	446±6 <sup>5</sup>	457±7 <sup>6</sup>	454±7 <sup>7</sup>
Mo, с	σ	0,116±0,002 <sup>9</sup>	0,112±0,003 <sup>10</sup>	0,111±0,003 <sup>11</sup>	0,114±0,004 <sup>12</sup>	φ	0,126±0,003 <sup>13</sup>	0,118±0,002 <sup>14</sup>	0,117±0,003 <sup>15</sup>	0,119±0,003 <sup>16</sup>
	φ	22,9±1,1 <sup>17</sup>	23,4±1,3 <sup>18</sup>	23,8±1,2 <sup>19</sup>	19,6±1,1 <sup>20</sup>	σ	18,1±1,0 <sup>21</sup>	21,6±1,2 <sup>22</sup>	20,8±1,4 <sup>23</sup>	17,8±1,3 <sup>24</sup>
ΔX, с	σ	0,0165±0,0004 <sup>25</sup>	0,0152±0,0004 <sup>26</sup>	0,0147±0,0007 <sup>27</sup>	0,0156±0,0008 <sup>28</sup>	φ	0,0193±0,0006 <sup>29</sup>	0,0187±0,0005 <sup>30</sup>	0,0182±0,0009 <sup>31</sup>	0,0171±0,0012 <sup>32</sup>
	φ	5982±412 <sup>33</sup>	6873±429 <sup>34</sup>	7293±453 <sup>35</sup>	5511±406 <sup>36</sup>	σ	3722±328 <sup>37</sup>	4894±421 <sup>38</sup>	4884±395 <sup>39</sup>	4374±387 <sup>40</sup>

Примітка: P<sub>3-7</sub> < 0,05; P<sub>21-22</sub> < 0,05; P<sub>25-26</sub> < 0,05; P<sub>25-27</sub> < 0,05; P<sub>25-29</sub> < 0,001; P<sub>26-30</sub> < 0,02; P<sub>33-35</sub> < 0,02; P<sub>33-37</sub> < 0,01; P<sub>34-38</sub> < 0,05; P<sub>37-39</sub> < 0,05; P<sub>35-39</sub> < 0,01; P<sub>35-40</sub> < 0,05.

тролю за формуванням серцевого ритму і сприяє збереженню вищого за вихідний рівня ІН. На відміну від самок, у самців показник ІН зменшився до вихідної величини. Звертає на себе увагу той факт, що відмінності між різностатевими тваринами за більшістю показників не було, за винятком ІН, який у самок був менший, ніж у самців, на 20,6 %.

Проводячи аналіз закономірностей адаптації АНС за показниками кардіоінтервалографії за різних модельних умов звертає на себе увагу той факт, що застосування модуляторів активності ОР змінює закономірність впливу АНС на серцевий ритм самців і самок. На застосування ДАЛ змінами більшої кількості показників активності впливу АНС на серцевий ритм реагували самці (порівняння проведено з групами тварин, де розвиток АПМ не був коригований модуляторами ОР). Загальна картина зафіксованих змін демонструвала посилення ролі вагуса у діяльності серця (збільшення ΔX) та, можливо, надниркових залоз (збільшення Mo) у загальній адаптації організму [6]. В порівнюваних групах самок суттєва відмінність зафіксована лише в динаміці ΔX (перевага становила 57,3 %). Це свідчить про те, що роль вагуса у формуванні серцевого ритму особин жіночої статі все ж таки суттєвіша. Слід зробити акцент на тому, що за застосування ДАЛ вже на етапі початкової реалізації негативного впливу адреналіну на серце (1 год АПМ) створюються такі умови діяльності АНС і самців, і самок, які сприяють зменшенню негативного впливу катехоламіну, що підтверджується даними біохімічних досліджень [4]. На застосування НАЛ при моделюванні АПМ суттєвіші відмінності показників активності АНС у порівнюваних групах зафіксували у самок. А саме, початок реалізації кардіотоксичного впливу адреналіну на тлі НАЛ відбувався в умовах потужнішого адренергічного впливу з боку АНС, про що свідчило збільшення величини АМо, з одночасним активнішим (очевидно контррегуляторним) впливом і вагуса, про що свідчило більше значення ΔX. У самців при застосуванні

НАЛ перевага виявилася лише за показником ΔX. Враховуючи, що НАЛ, хоча й меншою мірою, ніж ДАЛ, виявив кардіопротекторний ефект, встановлені відмінності в регуляції серця з боку АНС слід вважати доцільними.

**ВИСНОВКИ** 1. Активатор опіатних рецепторів даларгін викликає зростання ролі парасимпатично ланки автономно нервової системи на ритм серця в умовах пошкодження адреналіном, особливо у самців тварин.

2. Налоксон моделює перебіг некротичного процесу в серці самок шляхом збільшення ролі обох ланок автономно нервової системи регуляції діяльності серця, а в самців – лише парасимпатично, на етапі початкових змін у міокарді.

3. Незважаючи на застосування модуляторів активності опіатних рецепторів, роль парасимпатичного відділу автономно нервової системи у формуванні серцевого ритму у тварин самок відіграє більшу роль, ніж у самців.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Эпидемиология и факторы риска ишемической болезни сердца / Под ред. академика АМН СССР А.М. Климова. – Ленинград: Медицина, 1989. – 173 с.
2. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. – Москва: Медицина, 1984. – 272 с.
3. Хара М.Р. Залежність кардіопротекторного ефекту карбахоліну від рівня статевих гормонів у щурів різної статі при розвитку адреналінової міокардіодистрофії // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. – 2005. – № 1. – С. 71-77.
4. Сатурська Г.С., Хара М.Р. Вплив активатора опіатних рецепторів даларгін на інтенсивність процесу ліпопероксидації в пошкодженому адреналіном серці залежно від статі // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. – 2008. – Т. 8, № 1. – С. 60-63.
5. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринологія. – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 142-145.
6. Анищенко Т.Г., Мамонтов Б.Н., Шорина А.Н. Половые различия холинергического статуса у белых крыс // Булл. эксперим. биол. и мед. – 1992. – Т. 114, № 10. – С. 351-353.

Гульчук Н.М.

## ДОСЛІДЖЕННЯ АКТИВНОСТІ ПРЕПАРАТУ ІЗОФОН НА МОДЕЛІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ НЕЛІНІЙНИХ МИШЕЙ З ПРЕМОРБІДНОЮ ІМУННОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

Державна установа "Інститут фізіотатрі і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського АМН Украни"

ДОСЛІДЖЕННЯ АКТИВНОСТІ ПРЕПАРАТУ ІЗОФОН НА МОДЕЛІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ НЕЛІНІЙНИХ МИШЕЙ З ПРЕМОРБІДНОЮ ІМУННОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ – В результаті проведених досліджень було встановлено, що застосування ізофону дозволяє зменшити індекс ураження внутрішніх органів при експериментальному туберкульозі нелінійних мишей з преморбідною імунною недостатністю.

ИССЛЕДОВАНИЕ АКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА ИЗОФОН НА МОДЕЛИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА НЕЛИНЕЙНЫХ МЫШЕЙ С ПРЕМОРБИДНОЙ ИМУННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ – В результате проведенных исследований было установлено, что применение изофона позволяет уменьшить индекс поражения внутренних органов при экспериментальном туберкулезе у мышей с преморбидной иммунной недостаточностью.

INVESTIGATION OF ACTIVITY OF ISOPHON ON THE MODEL OF EXPERIMENTAL TUBERCULOSIS IN NON-LINEAR MICE WITH PREMORBID IMMUNE DEFICIENCY – As a result of the performed investigations it was confirmed that the use of isophon allows to decrease the index of damage of internal organs at experimental tuberculosis of non-linear mice with premorbid immune deficiency.

**Ключові слова:** ізофон, експериментальний туберкульоз.  
**Ключевые слова:** исофон, экспериментальный туберкулез.  
**Key words:** isophon, experimental tuberculosis.

**ВСТУП** У вітчизняних та закордонних публікаціях широко висвітлюються властивості ізофону – нового протитуберкульозного препарату з імуномодельюючою дією [1-3]. В основному дослідники вивчали дію препарату при комбінованому лікуванні хворих на туберкульоз легень, що обумовлювало його застосування разом із 3-4 іншими протитуберкульозними препаратами, які, у свою чергу, можуть впливати на результати лікування.

Мета дослідження – вивчення в експерименті протитуберкульозно активності препарату ізофон на моделі експериментального туберкульозу легень у білих безпородних мишей з преморбідною імунною недостатністю.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** В експеримент було введено 36 нелінійних мишей. Перший етап експерименту включав відтворення моделі імунодефіциту, для чого всіх тварин розділили на групу здорових (ІН) та тварин, до яких застосовували імуносупресивну терапію (ІД). Експериментальну модель імунодефіциту створювали за методикою Kontainen u Feldmann [4], для створення більш глибокого імунодепресивного стану гідрокортизон вводили двічі з інтервалом у 3 дні. Через тиждень після введення гідрокортизону, перед зараженням тварин штамом H37Rv, вивчали вихідний рівень імунітету тварин. У подальшому всіх мишей з модельованим імунодефіцитом заражали лабораторним штамом мікобактерій туберкульозу H37Rv, інфікувальна доза становила 0,25 мг сухо речовини у 0,5 мл, яку вводили внутрішньо-очеревиною. Лікування розпочинали через 1 тиждень після зараження, його тривалість сягала 1 місяць. Розподіл тварин на групи подано у таблиці 1.

Ступінь ураження туберкульозом внутрішніх органів у білих безпородних мишей оцінювали макроскопічно за методикою О.Р. Драбкіно. Робота виконана за кошти державного бюджету.

Забій мишей проводили шляхом передозування ефірного наркозу.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА Х ОБГОВОРЕННЯ**

Дослідження макроскопічно картини внутрішніх органів тварин дозволило встановити таке.

У інтактних тварин (ІН), яких забили на 7-й тиждень експерименту, при макроскопічному дослідженні внутрішніх органів патологічні зміни були відсутні. У тварин, які не отримували лікування (ІД), макроскопічна картина внутрішніх органів свідчила про активний туберкульоз: у збільшеній печінці визначалися казеозні вогнища. У легенях визначалися туберкульозні горбики, які були присутні і у решті тканин. У більшості тварин спостерігалася тенденція до злиття вогнищ, самі вогнища і ступінь казеозного некрозу у них були вищими, ніж у легенях тварин, які одержували антибактеріальну терапію (Н, Н/Hz, Hz).

При застосуванні ізофону за інтермітуючою методикою (Н/Hz) макроскопічна картина різко відрізнялася від наведено вище. У жодній селезінці не визначалися ознаки специфічного процесу, у печінці також візуально не визначали казеозних змін. Ураження тканини легень мало місце лише у 1 тварини та мало дрібновогнищевий характер з мінімальними казеозними змінами, у решті тварин легені були повнокровними без макроскопічних ознак туберкульозного процесу.

Протягом дослідження також вивчали рівень ураження туберкульозом внутрішніх органів. Дані, отримані під час досліду, наведено у таблиці 2.

Сумарний індекс ураження туберкульозом у тварин ІД групи становив (10,4±1,0) бала.

У тварин, що не отримували лікування (ІД), макроскопічна картина внутрішніх органів свідчила про активний туберкульоз: у збільшеній печінці визначалися казеозні вогнища. У легенях визначалися туберкульозні горбики, які були присутні і у решті тканин. У більшості тварин спостерігалася тенденція до злиття вогнищ, самі вогнища і ступінь казеозного некрозу у них були більшими, ніж у легенях тварин, які одержували антибактеріальну терапію (Н, Н/Hz, Hz). Сумарний індекс ураження туберкульозом у тварин ІД групи становив (10,4 ±1,0) бала.

При застосуванні ізофону за інтермітуючою методикою (Н/Hz) макроскопічна картина різко відрізнялася від наведено вище. У жодній селезінці не визначалися ознаки специфічного процесу, у печінці також візуально не визначали казеозних

Таблиця 1. Розподіл тварин на групи в ході експерименту залежно від лікування

Групи тварин /n		Вплив гідрокортизону	Вплив МБТ, мг	Засіб лікування
Інтактні (ІН)/4		–	–	–
Імунодефіцит (ІД)/8		2мг Ч2	0,25	–
Ліковані	Н /8	2мг Ч2	0,25	ізоніазид 10мг/кг (Н)
	Н/Hz /8	2мг Ч2	0,25	почергово через день ізоніазид 10мг/кг /ізофон20мг/кг (Н/Hz)
	Hz 8	2мг Ч2	0,25	ізофон20мг/кг (Hz)

Таблиця 2. Вплив ізоніазиду, ізофону та х поєднань на експериментальний туберкульоз у білих безпородних мишей

Групи тварин /n	Показник					
	черевна порожнина				легені	сумарне ураження
	печінка	селезінк	черевна порожнина	всього органів чер. пор.		
ІН	4	0	0	0	0	0
ІД	8	3,3 ± 0,6	0,9 ± 0,4	1,1 ± 0,5	5,3 ± 0,9	10,4 ± 1,0
Н	8	2,0 ± 0,7	0,9 ± 0,2	0,5 ± 0,3	3,4 ± 1,0	6,13 ± 1,33**
Н/Hz	8	0,4 ± 0,2***	0,3 ± 0,2***	0,1 ± 0,1***	0,8 ± 0,3***	2,4 ± 0,6**
Hz	8	0,4 ± 0,4***	0,4 ± 0,2***	0,1 ± 0,1***	0,9 ± 0,4***	3,25 ± 0,92***

Примітки: \*\* – відмінність показника порівняно з ІД групою (P < 0,05) достовірна;  
 \*\*\* – відмінність показника порівняно з ІД групою (P < 0,05) достовірна;  
 \*\*\*\* – відмінність показника порівняно з Hz групою (P < 0,05) достовірна.

змін. Ураження тканини легень мало місце лише у 1 тварини та мало дрібновогнищевий характер з мінімальними казеозними змінами, у решти тварин легені були повнокровними без макроскопічних ознак туберкульозного процесу.

Сумарна макроскопічна ураженість складала у випадку використання інтермітуючо методики (3,13±0,68) бала і була достовірно нижчою, порівняно із групою, що не отримувала лікування, а також майже у 2 рази меншою від аналогічного показника у групі, яка отримувала лікування ізоніазидом (6,13±1,33). Слід зауважити, що дана різниця у індексі ураження внутрішніх органів в основному мала місце за рахунок меншого індексу ураження органів черевно порожнини, що, на нашу думку, пов'язано із особливостями біотрансформації препарату, тривалим його перебуванням у кишечнику.

У випадку використання ізопону (Hz) макроскопічна картина практично не відрізнялась від описаного у 5-й групі (H/Hz).

**ВИСНОВОК** Застосування ізопону за допомогою різних методик при лікуванні експериментального туберкульозу у 3 рази зменшує індекс ураження внутрішніх органів, порівняно із групою, що не отримувала лікування, та у 2 рази, порівняно з групою, яка отримувала ізоніазид.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Иммунологические аспекты применения бифункционального препарата изопон у детей, больных туберкулезом органов дыхания / Ж.И. Кривошеева и др. // Рецепт. – 2005. – № 1. – С. 78-81.
2. Новый бифункциональный препарат в схеме химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей и подростков / Ж.И. Кривошеева и др. // Укр. пульмон. журн. – 2003. – № 2 – С. 223.
3. Применение нового этиотропного и патогенетического препарата для лечения больных туберкулезом органов дыхания / Г.С. Авдеев и др. // Укр. пульмон. журн. – 2003. – № 2 – С. 221.
4. Feldmann M. The experimental premorbid immune deficiency // <http://search.bigmir.net/t=w&q=Feldmann+immunology&p=10>.

Пентюк Н.О.

**РОЛЬ ЕПІДЕМІОЛОГІЧНИХ ТА ЕТІОЛОГІЧНИХ ФАКТОРІВ У ФОРМУВАННІ ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ ПРИ HCV-ІНФЕКЦІ**

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

**РОЛЬ ЕПІДЕМІОЛОГІЧНИХ ТА ЕТІОЛОГІЧНИХ ФАКТОРІВ У ФОРМУВАННІ ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ ПРИ HCV-ІНФЕКЦІ** – Обстежено 88 хворих на хронічну HCV-інфекцію. Показано, що середня швидкість формування фіброзу становила 0,219 бала/рік за шкалою METAVIR. Вік хворих на момент біопсії більше 44 років, вік хворих на момент інфікування більше 28 років, індекс гістологічно активності більше 2,2 бала, підвищені рівні загального білірубіну, альфа-фетопротейну, знижений протромбіновий індекс, анемія, лейко- і тромбоцитопенія, спленомегалія асоціювались з вираженим фіброзом печінки (F3-4).

**РОЛЬ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ И ЭТИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ФОРМИРОВАНИИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ ПРИ HCV-ИНФЕКЦИИ** – Обследовано 88 пациентов с хронической HCV-инфекцией. Показано, что средняя скорость формирования фиброза составила 0,219 балла/год по шкале METAVIR. Возраст больных на момент биопсии более 44 лет, возраст больных на момент инфицирования более 28 лет, индекс активности гепатита более 2,2 балла, повышенные уровни общего билирубина, альфа-фетопротейна, сниженный протромбиновый индекс, анемия, лейко- и тромбоцитопения, спленомегалия ассоциировались с выраженным фиброзом печени (F3-4).

**ROLE OF EPIDEMIOLOGICAL AND ETIOLOGICAL FACTORS IN DEVELOPMENT OF LIVER FIBROSIS IN HCV-INFECTED PATIENTS** – 88 patients with chronic HCV-infection were surveyed. It was shown that medium rate of fibrosis progression was 0,219 points per year by METAVIR scale. Age of patients at the moment of liver biopsy was more than 44 years, age of patients at the moment of infection was more than 28 years, index of histological activity was more than 2,2 points, elevated levels of total bilirubin, alfa-fetoprotein, decreased prothrombin index, anemia, leukopenia, thrombocytopenia, splenomegaly were associated with severe liver fibrosis (F3-4).

**Ключові слова:** HCV-інфекція, фіброз печінки.  
**Ключевые слова:** HCV-инфекция, фиброз печени.  
**Key words:** HCV-infection, liver fibrosis.

**ВСТУП** Формування фіброзу печінки є вирішальним моментом у природному перебігу хронічно HCV-інфекції, оскільки на відміну від активності запального процесу, яка то посилюється, то послаблюється, фіброз неухильно прогресує і призводить до архітектурно перебудови органа і розвитку цирозу. Ключова роль в процесі фіброгенезу належить активації зірчастих клітин Іто. При запаленні вони трансформуються в міофібробласти, проліферують і продукують надмірну кількість позаклітинного матриксу [2]. Фіброгенез є неспецифічним захисним процесом, який, з одного боку, обмежує запалення, а з іншого боку, в результаті надмірно продукції сполучно тканини, призводить до порушення метаболізму гепатоцитів і зниження функції печінки. Швидкість формування цирозу печінки при HCV-інфекції у окремих хворих значно різниться,

тому ідентифікація чинників, які визначають темпи прогресування фібротичних змін при хронічному гепатиті С, дозволить індивідуалізувати прогноз хвороби у окремо взятого пацієнта.

Мета роботи – на основі аналізу етіологічних, епідеміологічних та клініко-лабораторних показників виявити фактори, які асоціюються зі стадією фіброзу при біопсії та впливають на швидкість прогресування хронічного гепатиту С.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Обстежено 88 хворих на хронічну HCV-інфекцію (анти-HCV+, HCV-RNA+), які не мали іншої хронічно патології печінки та попередньо не отримували противірусного лікування. Всім хворим виконано пункційну біопсію печінки з наступним морфологічним дослідженням біоптату, визначенням індексу активності гепатиту та індексу фіброзу [1, 4]. Клініко-епідеміологічна характеристика хворих наведена в таблиці 1.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Аналіз отриманих даних показав, що швидкість формування фіброзу у обстежених хворих, за умови, що даний процес має лінійну залежність, коливалась від 0,077 до 0,400 бала/рік і в середньому становила (0,219±0,015) бала/рік.

Індекс фіброзу при біопсії прямо вірогідно корелював із тривалістю HCV-інфекції (коефіцієнт кореляції r=0,52). Як видно з таблиці 2, в середньому стаж хвороби у пацієнтів з мінімальним фіброзом (F 0-1) становив (6,9±0,85) року і був майже вдвічі меншим, ніж у хворих з помірним та тяжким фіброзом (F 2, F3-4).

Вік хворих на момент проведення біопсії, але не на момент інфікування, прямо вірогідно корелював з індексом фіброзу (r=0,50 та 0,17, відповідно). Разом з тим індекс фіброзу у хворих, які інфікувались в дитячому і підлітковому віці, був вірогідно меншим, ніж у хворих, які інфікувались після 18 років (відповідно (1,21±0,14) та (1,86±0,14) бала). У хворих з швидким прогресуванням фіброзу (>0,200 бала/рік) середній вік на момент інфікування склав 27,9±1,32, тоді як у хворих з повільним формуванням фіброзу (<0,200 бала/рік) – лише (17,1±1,92) року.

Механізми більш швидкого формування фіброзу в зрілому віці можуть бути пов'язані з особливостями імунної відповіді, переважанням процесів фіброгенезу над фібринолізом. В ряді робіт показано, що розвиток HCV-цирозу на другій декаді інфекції спостерігалось лише у 5% хворих, які були інфіковані в дитинстві та більше ніж у 20% хворих, інфікованих у віці старше 40 років [3, 7].