

4. Стан гепатобіліарної системи у хворих на дифузний токсичний зоб / А.В. Єпішин, М.М. Руда, Н.А. Хабарова та ін. // Актуальні питання реабілітації гастроентерологічних хворих: Матеріали симпозиуму (Чернівці, 17-18 квітня 1996 р.). – Чернівці, 1996. – С. 140.

5. Харченко Н.В., Порохницький В.Г., Топольницький В.С. Вірусні гепатити. – К.: Фенікс, 2002. – 296 с.

6. Яковлева В.Б. Вирусный гепатит С: особенности клинического течения, беременность, роды, новорожденные // Мистецтво лікування. – 2004. – № 8/014. – С.18-21.

7. Лабораторна діагностика імунних порушень в клініці: Методичні рекомендації / А.В. Єпішин, Б.Г. Бугай, Н.А. Хабарова та ін. – Тернопіль, 1995. – 20 с.

SOME CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL CHANGES AND FUNCTIONAL CONDITION OF THYROID GLAND IN PATIENTS WITH CHRONIC INFLAMMATORY DISEASES OF HEPATOBILIARY SYSTEM IN THE CONTEXT OF HBV AND HCV-INFECTIONS

©**В.Н. Бухай**

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

SUMMARY. On the background of long-term observation (10-15 years) of 283 patients with chronic inflammatory affections of hepatobiliary system it was established presence of clinical and pathogenetic connections in combined pathological conditions of the liver and thyroid gland. It was proved by efficiency of adequate treatment that the common etiological cause of these diseases are viruses of hepatitis B and C. The leading place in the treatment belongs to antiviral preparations.

KEY WORDS: Hepatobiliary system, hepatitis B and C, thyroid gland, inflammation, treatment.

УДК 616.831.7-005.1-005.4-036.11-08

НЕЙРОПРОТЕКТОРНА ТЕРАПІЯ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ У ЩУРІВ

©**Г.О. Волохова, О.М. Стоянов**

Одеський державний медичний університет

РЕЗЮМЕ. Подані результати експериментальних досліджень, метою яких є з'ясування ефективності нейропротективної дії солкосерилу в умовах ішемічного інсульту, спричиненого двобічною перев'язкою загальних сонних артерій. Показано, що ішемічне ураження мозку в щурів супроводжується високою летальністю, вираженим неврологічним дефіцитом. Застосування солкосерилу при цьому спричиняє протиінсультну дію, що проявляється зменшенням летальності щурів, нормалізацією неврологічного статусу та моторної активності тварин. Результати даного експериментального дослідження дозволяють припустити доцільність клінічного тестування ефектів солкосерилу як складового компонента комплексної патогенетичної терапії ішемічного ураження мозку.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: інсульт, комплексна патогенетична терапія, солкосерил.

Вступ. Ішемічний інсульт (Іі) – найважливіша соціально-медична проблема [3, 9, 14, 17]. У світі щорічно більше 10 млн чоловік переносять Іі. У Росії і Україні захворюваність на інсульт складає 2,5-3 випадки на 1000 населення в рік, смертність – 1 випадок на 1000 населення [8, 20]. При цьому спостерігається “омолодження” інсульту і збільшення його поширеності серед осіб працездатного віку [3]. Серед всіх інсультів переважне число випадків – 70-85 % – складають Іі.

Смертність протягом перших 30 діб після Іі складає близько 30 % [9]. Інвалідизація хворих обумовлена в більшості випадків руховими порушеннями [8-10, 14, 16]. Зважаючи на трива-

лий термін втрати працездатності, часті випадки інвалідності пацієнтів і недостатньо ефективні методи лікування та відновлення відміченого контингенту пацієнтів, очевидною стає актуальність фундаментальних досліджень, направлених на підвищення ефективності лікування ішемічного ураження мозку.

З урахуванням цього при лікуванні і профілактиці інсульту широко застосовуються препарати з нейромодуляторними і нейротрофічними властивостями, що поліпшують вираженість пластичних процесів у нервовій тканині, прискорюють утворення нових асоціативних структурних зв'язків, нормалізують метаболічні процеси в пе-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики

риферичній і центральній нервовій системі (ЦНС). А також препарати комбінованої дії (які підсилюють репаративні і регенераційні процеси, нормалізують метаболізм і мікроциркуляцію) [4, 11, 20]. Одним з фармакологічних препаратів, якому властиві описані ефекти, є препарат природного походження "Солкосерил" – депротейнізований гемодериват, отриманий з крові молодих телят.

Мета дослідження – вивчення нейропротекторних ефектів солкосерилу і його впливу на неврологічний статус в умовах експериментальної ішемії мозку.

Матеріал і методи дослідження. Дослідження проводилися в умовах хронічного експерименту на 76 статевозрілих білих щурах лінії Вістар масою від 180 до 220 г, яких містили в індивідуальних боксах з природною 12-годинною зміною світла і темноти, вологістю повітря 60 %, температурою 22 °С, з вільним доступом до води і їжі [2]. Ішемію мозку (ІМ) в експери-

менті відтворювали в умовах ефірного раушнаркозу щурам шляхом двосторонньої перев'язки загальних сонних артерій [18, 19, 22, 25, 26]. Експерименти виконували в таких групах тварин: щурам першої групи з ІМ протягом подальших 14 днів внутрішньочеревно (в/чр) вводили 0,5 мл фізіологічного розчину NaCl (n=18). Тваринам другої і третьої груп (по 21 щура в кожній) з ІМ протягом подальших 14 днів в/чр вводили солкосерил (Valeant Pharmaceuticals Switzerland GmbH, Швейцарія) в дозах, відповідно, 40 мг/кг і 80 мг/кг. З урахуванням важливості початку лікування ІМ якомога раніше, перший раз солкосерил вводили через 60 хв з моменту індукції ІМ. Введення препарату здійснювали один раз на день, вранці, в інтервалі між 9.00 і 10.00. Виділяли також контрольну групу (n=8) і групу хибнооперованих (n=8) щурів, яким під ефірним раушнаркозом розрізали шкіру, оголяли доступ до загальної сонної артерії і ушивали рану (рис. 1).

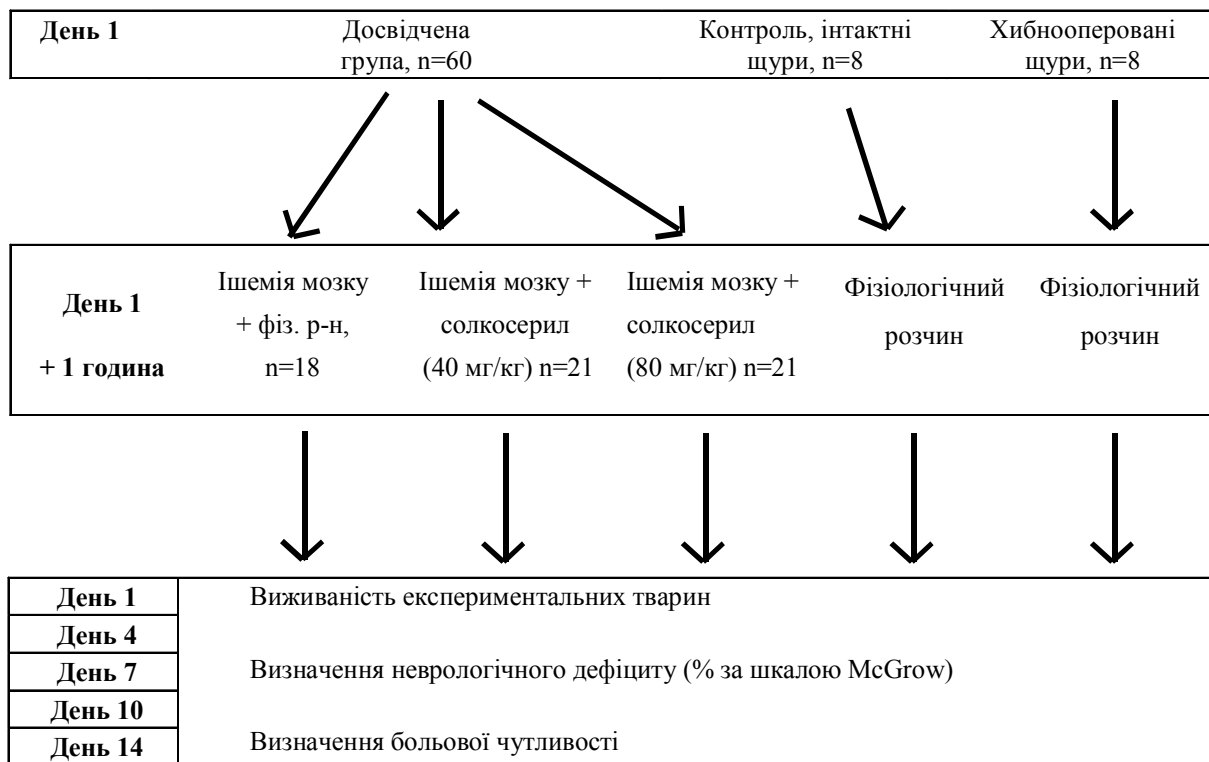


Рис. 1. Схема проведення експериментальних досліджень з вивчення нейропротекторних ефектів солкосерилу.

Через 2 години після двосторонньої перев'язки судин, а також через 4, 7, 10 і 14 днів з моменту ІМ тварин спостерігали на відкритому майданчику і визначали число щурів, що зберігають вертикальну позу, їх больову чутливість, тривалість утримування незручної пози на спині або на боці, а також летальність. Додатково досліджували неврологічний статус при підрахунку вираженості неврологічного дефіциту за шкалою

оцінки інсульту (stroke-index) McGrow в модифікації І.В. Ганнушкиної [7].

Больові реакції у тварин оцінювали кількісно за трьома балами в пробі із защипуванням кінчика хвоста корнцангом, використовуючи чотирибальну шкалу [24]. Для обробки отриманих даних використовували одноваріантний критерій ANOVA, що супроводжувався у разі відповідності критерію достовірності тестом Neuman-Keuls. При нерівно-

мірному розподілі ознак достовірність визначали за допомогою непараметричного тесту Крушквал-Валіса. $P < 0,05$ вибирали критерієм достовірності.

Результати й обговорення. Через 1 годину після двосторонньої перев'язки загальної сонної артерії загинули 9 з 18 щурів з ІМ, лікування яким не проводилося (50 %; група № 1; рис. 2; $P < 0,05$ в порівнянні з аналогічними контрольними спостереженнями). При цьому в групі щурів з ІМ, яким ввели солкосерил в дозі 40 мг/кг, загинули 8 з 21 щура (38 %, група № 2; $P < 0,05$ в порівнянні з аналогічними контрольними спостереженнями). У групі щурів з ІМ, яким вводили солкосерил в дозі 80 мг/кг, (група № 3) загинув 1 щур – виживаність склала 90 % ($P < 0,05$ в порівнянні з аналогічними спостереженнями у щурів з ІМ без лікування; рис. 2). При дослідженні в подальші тимчасові інтервали простежувалася аналогічна тенденція загибелі і виживаності тварин. Зокрема, через 7 днів з моменту відтворення ІМ

вижив 1 щур з 18 в тій групі, в якій лікування тварин не проводилося ($P < 0,05$ в порівнянні з аналогічними контрольними спостереженнями). У групі з ІМ з введенням солкосерилу (40 мг/кг) вижили 2 щури з 21 ($P < 0,05$ в порівнянні з аналогічними контрольними спостереженнями), а у разі введення солкосерилу в дозі 80 мг/кг виживаність склала 81 % ($P < 0,01$ в порівнянні з аналогічними контрольними спостереженнями у щурів з ІМ без лікування; рис. 2). Через 10 і 14 днів після відтворення ІМ загинули всі щури в 1-й і 2-й групах, а групі № 3 – 17 і 14 щурів з 21, відповідно (якісні відмінності ($P < 0,01$, критерій Крушквал-Валіса).

Протягом першої доби після двосторонньої перев'язки загальної сонної артерії у всіх 9 щурів спостерігалися неврологічні порушення (млявість, сповільненість рухів, слабкість кінцівок, зокрема різного ступеня вираженості парез і параліч кінцівок; табл. 1). У щурів 2-ї групи вказані вище неврологічні порушення були виражені аналогіч-

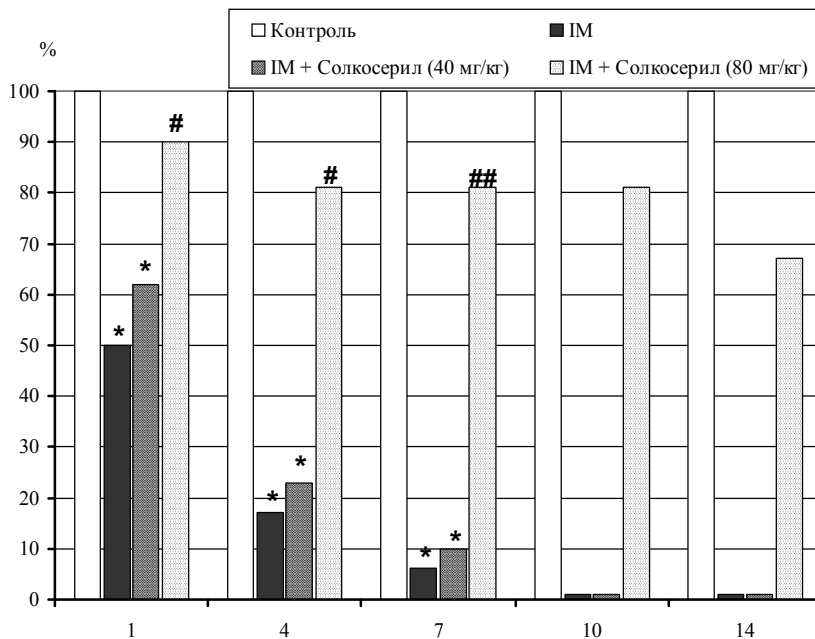


Рис. 2. Вплив солкосерилу на виживаність щурів після ІМ.

По осі ординат – кількість щурів в групах, %.

По осі абсцис – дні з моменту відтворення ІМ.

Примітка. * – $P < 0,01$ – достовірні відмінності досліджуваних показників у порівнянні з такими в контрольних спостереженнях; # – $P < 0,05$, ## – $P < 0,01$ – достовірні відмінності досліджуваних показників у порівнянні з такими у щурів з ІМ без лікування і з ІМ після введення солкосерилу в дозі 40 мг/кг (статистичний критерій Крушквал-Валіса).

но. У щурів 3-ї групи сильні неврологічні порушення, що виявляються у вигляді манежних рухів по колу, парезів і паралічів кінцівок, були зареєстровані в 21 % і 11 % випадків, що мало значну відмінність в порівнянні з аналогічними показниками у щурів з ІМ без лікування ($P < 0,05$; табл. 1). Через 4 і 7 днів після відтворення ІМ вираженість неврологічних порушень у щурів 1-ї і 2-ї груп була

ідентичною; у щурів 3-ї групи відмічені показники слабшали. Подібна динаміка аж до часткового відновлення моторної функції кінцівок була зареєстрована через 10 і 14 днів (табл. 1).

Схожа тенденція прослідкована нами у разі дослідження відповіді на нанесення больового роздратування тваринам досліджуваних груп (рис. 3). Протягом всього терміну спостереження

Таблиця 1. Вплив солкосерилу на вираженість неврологічного дефіциту у відсотках у щурів після ІМ за шкалою McGrow в модифікації І.В. Ганнушкиної

Групи тварин	Млявість, сповільнені рухи	Слабкість рухів	Манежні рухи	Парез 1-4 кінцівок	Параліч 1-4 кінцівок
1 година після ІМ					
Контроль, n=8	25	13	0	0	0
ІМ, n=9	100**	100**	56**	56*	33**
ІМ + солкосерил (40 мг/кг), n=13	85*	92**	54	46	28
ІМ + солкосерил (80 мг/кг), n=19	68*	37#	21#	11#	0#
4 день після ІМ					
Контроль, n=8	13	0	0	0	0
ІМ, n=3	100**	100**	67**	67**	33**
ІМ + солкосерил (40 мг/кг), n=5	100**	80**	60**	60**	0
ІМ + солкосерил (80 мг/кг), n=17	41#	29##	12##	0##	0#
7 день після ІМ					
Контроль, n=8	0	0	0	0	0
ІМ, n=1	100**	100**	0	0	100**
ІМ + солкосерил (40 мг/кг), n=2	100**	100**	50**	50**	50**
ІМ + солкосерил (80 мг/кг), n=17	29##	24##	12##	0	0##
10 день після ІМ					
Контроль, n=8	0	0	0	0	0
ІМ + солкосерил (80 мг/кг), n=17	24	12	6	0	0
14 день після ІМ					
Контроль, n=8	0	0	0	0	0
ІМ + солкосерил (80 мг/кг), n=14	14	14	7	0	0

Примітка. На 10 день після ІМ загинули всі щури 1-ї і 2-ї груп. * – $P < 0,05$, ** – $P < 0,01$ (статистичний критерій Крушквал-Валіс) – достовірні відмінності досліджуваних показників у порівнянні з такими в контрольних спостереженнях.

– $P < 0,05$, ## – $P < 0,01$ (статистичний критерій Крушквал-Валіс) – достовірні відмінності досліджуваних показників у порівнянні з такими у щурів з ІМ без лікування.

(14 днів) хибнооперовані тварини інтенсивно вокалізували при защипуванні кінчика хвоста корнцангом і локалізували джерело роздратування. Щури з ІМ через 1 годину не вокалізували в даних умовах і практично не здійснювали спроб уникнути дії больового стимулу.

Середня вираженість больової реакції у щурів 1-ї групи склала $0,5 \pm 0,1$ бала ($P < 0,05$), 2-ї групи – $1,0 \pm 0,2$ бала ($P < 0,05$) і 3-ї групи – $1,5 \pm 0,2$ бала ($P < 0,05$ в порівнянні з такими показниками у щурів з ІМ без лікування; рис. 3). Надалі вираженість у відповідь реакції щурів на нанесення больового роздратування не розрізнялася істотно в групах хибнооперованих тварин і таких з ІМ з введенням солкосерилу в дозі 80 мг/кг.

Проведені дослідження показали, що ІМ у щурів супроводжується високою летальністю, вираженим неврологічним дефіцитом і моторними порушеннями, які виявляються, перш за все, м'язовою слабкістю і нездатністю приймати природне положення. Подібні "випадання" функцій були зареєстровані і в дослідженнях інших ав-

торів, що підтверджує адекватність використаної нами моделі ІМ [10, 17].

Проведені дослідження показали протиінсультні ефекти солкосерилу, які були чітко виражені в попередженні високої летальності щурів, нормалізації неврологічного статусу і моторної активності тварин. Нейропротекторні властивості солкосерилу узгоджуються з його захисними ефектами в умовах травматичного пошкодження мозку [5, 6, 13]. При цьому слід відмітити, що в справжніх дослідженнях ефективною виявилася доза 80 мг/кг, тоді як в умовах експериментальної черепномозкової травми солкосерил був ефективний в меншій дозі. Препарат починав надавати захисні ефекти вже протягом першої доби з моменту відтворення ІМ.

Солкосерил нормалізував в основному неврологічний дефіцит і моторні функції, для реалізації яких достатньо активності серединних структур мозку і його підкіркових утворень. Логічним буде припустити наявність нормалізуючого ней-

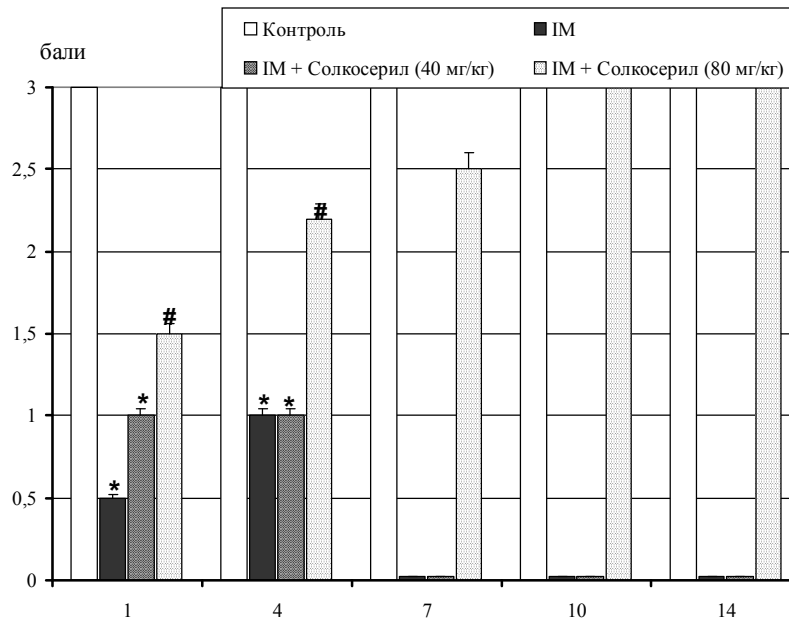


Рис. 3. Вплив солкосерилу на вираженість больової реакції у щурів після ІМ.

По осі ординат – вираженість реакції на больове роздратування, бали.

По осі абсцис – дні з моменту відтворення ІМ.

Примітка. * – $P < 0,01$ – достовірні відмінності досліджуваних показників у порівнянні з такими в контрольних спостереженнях; # – $P < 0,05$, – достовірні відмінності досліджуваних показників у порівнянні з такими у щурів з ІМ без лікування (статистичний критерій Крускал-Валіс).

ропротекторного впливу солкосерилу в умовах ІМ і на кору великих півкуль.

Цікавим є питання про механізми реалізації нейропротекторних ефектів солкосерилу. У цьому аспекті важливо нагадати, що для даного препарату показані його антиоксидантні ефекти, прискорення під його впливом репаративних і регенераційних процесів у пошкоджених тканинах шляхом стимуляції проліферації клітин і їх міграції безпосередньо в осередок ураження [1], а також полегшення утилізації кисню і стимуляція транспорту глюкози клітинами в умовах гіпоксії і виснаження метаболічних ресурсів [12, 15, 21, 23]. Враховуючи складний каскад патохімічних реакцій, що лежать в основі ішемічного пошкодження мозку, можливо припустити загальну нормалізуючу дію солкосерилу, яка може лежати в основі реалізації його нейропротекторних ефектів. Важливо, що нейропротекторні ефекти солкосерилу розвивалися у разі його раннього застосування – в наших умовах – протягом 60 хв після відтворення експериментальної ІМ.

За наслідками проведених досліджень з використанням моделі експериментальної ІМ можна припустити доцільність клінічного тестування ефектів солкосерилу як складового компонента комплексної патогенетичної терапії ішемічного пошкодження мозку.

Висновки. 1. Ішемічне пошкодження мозку у щурів супроводжується високою летальністю і вираженим неврологічним дефіцитом, які

виявляються м'язовою слабкістю і нездатністю приймати природне положення.

2. Застосування солкосерилу має протиінсультну дію, що виявляється попередженням летальності щурів, нормалізацією неврологічного статусу і моторної активності тварин.

3. Солкосерил починає справляти захисні ефекти вже протягом перших 60 хв з моменту відтворення ІМ. Ефективною дозою препарату є 80 мг/кг.

4. Результати експериментального дослідження ефективності солкосерилу в умовах ІМ у щурів дозволяють припустити доцільність клінічного тестування його ефектів як складовий компонент комплексної патогенетичної терапії ішемічного пошкодження мозку.

Перспективи подальших досліджень.

Оскільки результати даного експериментального дослідження дозволяють припустити доцільність клінічного тестування ефектів солкосерилу як складового компонента комплексної патогенетичної терапії ішемічного пошкодження мозку, в даний час виконується експериментальна робота по дослідженню поєданого впливу нейропротекторних і вітамінних препаратів, а також вивчається ефективність комплексів в гострому і віддаленому періоді після ішемічного інсульту.

Логічним завершенням цього циклу робіт є дослідження морфологічних змін у мозку лікованих і нелікованих тварин, які перенесли ішемічний інсульт.

ЛІТЕРАТУРА

1. Циклоферон и солкосерил в лечении дуоденальных язв у крыс / [Бульион В.В., Хниченко Л.К., Сапронов Н.С. и др.] // Эксп. клин. фармакол. – 2001. – Т. 64, № 6. – С. 41-44.
2. Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д. – М.: Высшая школа, 1991. – 400 с.
3. Віничук С.М. Гострий ішемічний інсульт / С.М. Віничук, М.М. Прокопів. – К.: Наукова думка, 2006. – 286 с.
4. Комплексна нейропротекція в гострий період ішемічного інсульту / [Віничук С.М., Пустова О.А., Мохнач В.О. та ін.] // Медицина неотложных состояний. – 2008. – № 4. – С. 1-7.
5. Волохова Г.А. Влияние Солкосерила на вызванные черепно-мозговой травмой электрографические изменения и поведение крыс / Г.А. Волохова, А.Н. Стоянов // Межд. неврол. журн. – 2008. – № 2 (18). – С. 51-57.
6. Волохова Г.А. К вопросу об экспериментальной разработке комплексной патогенетической терапии травматического повреждения мозга / Г.А. Волохова, А.Н. Стоянов // Патология. – 2008. – Т. 5, № 2. – С. 126.
7. Ганнушкина И.В. Функциональная ангиоархитектоника головного мозга / И.В. Ганнушкина. – М., 1977. – 119 с.
8. Горбачева Ф.Е. Лечение церебрального инсульта / Ф.Е. Горбачева // Рос. мед. журнал. – 2006. – № 14. – С. 436-438.
9. Гусев Е.И. Проблема инсульта в России / Е.И. Гусев // Журн. неврол. психиат. (Прил. "Инсульт"). – 2003. – № 9. – С. 3-7.
10. Гусев Е.И. Ишемия головного мозга / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова. – М.: Медицина, 2001. – 328 с.
11. Гусев Е.И. Нейропротективная терапия ишемического инсульта / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова. – М.: Атмосфера, 2002. – С. 3-7.
12. Карович-Билинска А. Оценка показателей окислительного стресса в течение лечения беременных женщин с внутриутробной задержкой роста / Карович-Билинска А., Сузин Дж., Сирожевски П. // Med. Sci. Monit. – 2002. – Vol. 8, N 3. – P. 211-216.
13. Солкосерил в интенсивной терапии тяжелой черепно-мозговой травмы / [Марусанов В.Е., Мирошниченко А.Г., Николау С.А. и др.] // Вестн. хир. им. И.И. Грекова. – 2000. – Т. 159, № 3. – С. 37-39.
14. Никифоров А.С. Клиническая неврология: учебник: в 3 томах. Т. II / Никифоров А.С., Коновалов А.Н., Гусев Е.И. – М.: Медицина, 2002. – 792 с.
15. Руденко А.Ю. Солкосерил – новый препарат для патогенетического лечения пациентов с судорожными формами цереброваскулярной патологии / А.Ю. Руденко, Л.М. Башкирова // Лікарська справа. – 2003. – № 7. – С. 110-113.
16. Скворцова В.И. Проблема инсульта в Российской Федерации / Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Айриян Н.Ю. // Сердце. – 2005. – № 6. – С. 309-311.
17. Скворцова В.И. Первичная профилактика инсульта / [Скворцова В.И., Чазова И.Е., Стаховская Л.В., Пряникова Н.А.]. – М.: Медицина, 2006. – 352 с.
18. Слесарчук В.Ю. Нейропротекторні ефекти препаратів кверцетину при гострому порушенні мозкового кровообігу в експерименті / В.Ю. Слесарчук, В.Й. Мамчур // Одеський медичний журнал. – 2008. – № 4 (108). – С. 3-6.
19. Хугаева В.К. Нарушение мозгового кровотока при ишемии и его коррекция с помощью лей-энкефалина / В.К. Хугаева // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1991. – Т. 112, № 8. – С. 117-120.
20. Интенсивная терапия критических состояний, обусловленных мозговым инсультом / [Черний В.И., Калмыкова Т.Н., Черний Е.В. и др.] : Методические рекомендации. – Киев, 2006. – 57 с.
21. Akaike A. Pharmacological and physiological properties of serofendic acid, a novel neuroprotective substance isolated from fetal calf serum / A. Akaike, H. Katsuki, T. Kume // Life Sci. – 2003. – Vol. 74. – P. 263-269.
22. Capdeville C. Naloxone effect on the neurological deficit induced by forebrain ischemia in rats / C. Capdeville, D. Pruneau, M. Allix et al. // Life Sci. – 1986. – Vol. 38, N 5. – P. 437-442.
23. Christensen D. Combined systemic administration of the glycine/NMDA receptor antagonist, (+)-HA966 and morphine attenuates pain-related behaviour in a rat model of trigeminal neuropathic pain / D. Christensen, M. Gautron, G. Guilbaud, V. Kayser // Pain. – 1999. – Vol. 83. – P. 433-440.
24. Myslobodsky M. Convulsant specific architecture of postictal behavioral syndrome in the rat / M. Myslobodsky, O. Kofman, M. Mintz // Epilepsia. – 1981. – Vol. 27, N 4. – P. 559-568.
25. Nagafuji T. Neurochemical correlates of selective neuronal loss following cerebral ischemia – role of decreased Na⁺, K⁺-ATPase activity / T. Nagafuji, T. Koide, M. Takato // Brain Res. – 1992. – Vol. 571, N 2. – P. 265-271.
26. Shandra A.A. Effects of delta-sleep-inducing peptide in cerebral ischemia in rats / A.A. Shandra, L.S. Godlevskii, A.I. Brusentsov et al. // Neurosci. Behav. Physiol. – 1998. – Vol. 28, N 4. – P. 443-446.

NEUROPROTECTIVE THERAPY OF ISCHEMIC STROKE FOR RATS

©G.A. Volokhova, A.N. Stoyanov

Odessa State Medical University

SUMMARY. Experimental investigation results are given dedicated to investigation of Solkoseryl neuroprotective efficacy in conditions of brain ischemia induced by bilateral carotid arteries occlusion. It was shown that brain ischemia in rats results in high lethality, expressed neurological deficit. Solkoseryl in this conditions revealed antistroke efficiency that followed by rats lethality decreasing, both neurological status and motor activity normalization. These experimental results allowed to conclude that it is reasonable to make the clinical testing of Solkoseryl efficacy in conditions of brain ischemic lesion.

KEY WORDS: stroke, complex pathogenetical therapy, solkoseryl.