

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
імені І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

БЕРЕЖНА ІРИНА ЮРІЇВНА

УДК 616-001.8-085.232/.272.4]-092.9

УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ ПРИ ГЕМІЧНІЙ ГІПОКСІЇ У ВИСОКО- ТА НИЗЬКОСТІЙКИХ ДО  
НЕСТАЧІ КИСНЮ ТВАРИН ТА ЙОГО ФАРМАКОКОРЕКЦІЯ

14.03.04- патологічна фізіологія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Тернопіль 2005

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Тернопільському державному медичному університеті імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор

**Посохова Катерина Андріївна,**

Тернопільський державний медичний

університет імені І.Я. Горбачевського,

завідувач кафедри фармакології

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **Гудима Арсен Арсенович**, Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, завідувач кафедри медицини катастроф та військової медицини, м. Тернопіль;

доктор медичних наук, професор **Гуляр Сергій Олександрович**, інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, завідувач лабораторії підводної фізіології відділу експериментальної кардіології, м. Київ.

**Провідна установа:** Одеський державний медичний університет МОЗ України, кафедра загальної та клінічної патологічної фізіології.

Захист відбудеться 15 червня 2005 р. о 14 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 58.601.01 у Тернопільському державному медичному університеті імені І.Я. Горбачевського (46001, м. Тернопіль, майдан Волі, 1).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського (м. Тернопіль, вул. Руська, 12).

Автореферат розісланий 11 травня 2005 р.

Вчений секретар спеціалізованої вченої ради

доктор медичних наук, професор

Боднар Я.Я.

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Киснева недостатність залишається важливою проблемою практичної і теоретичної медицини, оскільки супроводжує численні патологічні процеси організму людини і тварини (А.З.Колчинская, 1983; В.С.Новиков, В.Ю.Шанин, 2000; О.М.Климова і співавт., 2001; Л.Д.Лукьянова, 2001, 2003). Зацікавленість у з'ясуванні механізмів дії на організм нітритів та нітратів і ланок патогенезу гемічної гіпоксії, яка при цьому виникає, обумовлена їх широким використанням у промисловості, сільському господарстві та медицині (А.І.Гоженко і співавт., 2000). Крововтрата також є поширеним видом гемічної гіпоксії, але змішаної форми (М.М.Середенко и соавт., 1987). При ній розвивається виражений гіпоксичний стан, обумовлений зменшенням концентрації гемоглобіну і кисневої ємності крові (гемічний компонент) і зниженням хвилинного об'єму крові і швидкості масопереносу  $O_2$  (циркуляторний компонент).

Незалежно від причин, які спровокували виникнення гіпоксії, на певному етапі її розвитку виникають універсальні порушення у вигляді зниження продукції макроергічних сполук, порушення іонного гомеостазу з накопиченням у клітині іонів кальцію, зростання вільнорадикального окислення фосфоліпідів клітинних та субклітинних мембран, що веде до зменшення активності системи антиоксидантного захисту, порушення функції мембранозв'язаних ферментних систем, дезорганізації функціонування клітини та її загибелі (Г.Ф.Лескова, Ю.В.Архипенко, 1997; Л.Д.Лукьянова, 1997, 2001; Т.В.Кукоба, М.М.Середенко, 1998).

Складна динаміка функціонально-метаболічних розладів при гіпоксії висуває особливі вимоги до їх фармакологічної корекції. Разом з тим, існуючі методи лікувально-профілактичної дії не завжди задовольняють потреби практичної медицини. З одного боку, це зв'язано із складністю та взаємозумовленістю патологічних змін, які спостерігаються при гіпоксії, з іншого – з ігноруванням факту індивідуальної чутливості різних осіб у популяції до нестачі кисню (Л.Д.Лукьянова и соавт., 1995; Н.В.Саноцкая и соавт., 1999; М.Eichelbaum, 1992), яка визначається генетичними та фенотипічними властивостями організму: характером його метаболізму, досконалістю регуляторних механізмів, їх здатністю до перебудови у гіпоксичних умовах (В.А.Березовский, 1978; Л.Д.Лукьянова и соавт., 1995).

Аналіз сучасного стану вивчення патогенезу та способів лікування гіпоксичних розладів свідчить про необхідність подальшого дослідження індивідуальних відмін-ностей живих організмів у реакції на гіпоксію на тканинному та клітинному рівнях, що сприятиме розробці ефективних схем диференційованої фармакологічної корекції, яка включає застосування препаратів з різними точками прикладання, здатних відновити біоенергетичний та іонний гомеостаз, структуру та функцію біологічних мембран (В.А.Барабой, 1991; Л.Д.Лукьянова, 2001, 2003). Перспективним напрямком

експериментальної фармакокорекції гіпоксії є застосування препаратів з антигіпоксичними та антиоксидантними властивостями, зокрема пірацетаму, який є „еталонним” антигіпоксантом (Т.А.Воронина, С.Б.Середенин, 1998), сполук селену, що зарекомендували себе як потужні антиоксиданти (Н.П.Скакун и соавт., 1995), ліпіну (ліпосомальної форми фосфатидилхоліну), що має універсальні антиоксидантні, антигіпоксичні властивості та здатність до репарації пошкоджених біомембран (Е.В.Касьянова и соавт., 1995; О.В.Стефанов і співавт., 1995).

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дана робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедр фармакології, медицини катастроф і військової медицини Тернопільського державного медичного університету імені І.Я.Горбачевського „З'ясування ролі порушень кисневого гомеостазу при патології печінки та центральної гемодинаміки та пошук ефективних способів корекції змін, що виникають” (№ держреєстрації 0101U001317), у виконанні якої автором проведено дослідження стану печінки при гострій циркуляторно-гемічній та хронічній нітритній гіпоксіях у тварин з різною резистентністю до гіпоксії та в процесі експериментальної фармакокорекції порушень, які виникають при цьому, ліпіном, селеною, пірацетамом та їх комбінаціями.

**Мета дослідження.** З'ясувати стан перекисного окислення ліпідів, системи антиоксидантного захисту, функціональної активності мітохондрій та мікросом печінки, забезпеченість тканин киснем при гемічній та змішаній циркуляторно-гемічній гіпоксії у тварин з різною резистентністю до гіпоксії, а також встановити ефективність ліпіну, селени та пірацетаму при їх окремому та комбінованому застосуванні для експериментальної корекції порушень, що виникають.

**Завдання дослідження:**

1. З'ясувати особливості стану процесів перекисного окислення ліпідів, активності системи антиоксидантного захисту, функціонального стану мітохондрій та мікросом гепатоцитів, рівень напруження кисню у тканинах інтактних тварин з високою та низькою резистентністю до гіпоксії.

2. Встановити спрямованість змін показників ліпідного переокислення, стану антиоксидантної системи, функціональної активності мітохондрій та мікросом гепатоцитів, рівня напруження кисню у тканинах щурів, які мають різну вихідну резистентність до гіпоксії, в умовах гострої циркуляторно-гемічної гіпоксії.

3. Визначити особливості змін процесів перекисного окислення ліпідів, активності антиоксидантних ферментів, мітохондріальних та мікросомальних електронно-транспортних систем печінкових клітин, напруження кисню у тканинах при хронічній нітритній гіпоксії у тварин з високою та низькою резистентністю до гіпоксії.

4. З'ясувати особливості дії ліпіну, селени та пірацетаму при їх окремому та поєднаному застосуванні для експериментальної фармакокорекції порушень стану печінки при гострій

циркуляторно-гемічній гіпоксії у тварин з різною індивідуальною чутливістю до нестачі кисню.

5. Встановити особливості впливу ліпіну, селени та пірацетаму при їх окремому та поєднаному застосуванні для експериментальної фармакокорекції порушень стану печінки при хронічній гемічній гіпоксії у щурів з високою та низькою резистентністю до гіпоксичного впливу.

*Об'єкт дослідження.* Гемічна і змішана циркуляторно-гемічна гіпоксія у щурів з високою та низькою резистентністю до гіпоксії.

*Предмет дослідження.* Особливості патогенетичних проявів ураження печінки при гострій циркуляторно-гемічній гіпоксії та хронічній нітритній гіпоксії у тварин з різною індивідуальною чутливістю до нестачі кисню та особливості дії ліпіну, селени та пірацетаму при їх окремому та поєднаному застосуванні для експериментальної фармакотерапії порушень, що виникають.

*Методи дослідження.* При виконанні дисертаційної роботи були використані: патофізіологічні та фармакологічні методи – для визначення індивідуальної резистентності тварин до гіпоксії, моделювання гіпоксичних станів та їх експериментальної фармакокорекції; електрофізіологічний – для встановлення напруження кисню у тканинах; біохімічні – для вивчення стану системи прооксиданти-антиоксиданти, окислювальних процесів мікросом та мітохондрій печінки, рівня метгемоглобіноутворення; методи математичної статистики.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Отримано нові дані і поглиблено існуючі уявлення про патогенетичні ланки ураження печінки при гострій гіпоксії, спричиненій крововтратою, та хронічній нітритній гіпоксії у тварин з різною індивідуальною чутливістю до нестачі кисню. Встановлено, що при гострій циркуляторно-гемічній гіпоксії у низькостійких до нестачі кисню тварин спостерігаються істотніші зниження напруження кисню у м'язах, пригнічення енергозабезпечувальних процесів мітохондрій, порушення рівноваги у системі прооксиданти-антиоксиданти у печінці. Вперше доведено, що функція мікросомальної ферментної системи гепатоцитів при гострій циркуляторно-гемічній гіпоксії пригнічується у високостійких до гіпоксії тварин та зростає у низькостійких. Вперше встановлено, що у тварин з низькою резистентністю до нестачі кисню при нітритній гіпоксії спостерігаються вищий рівень метгемоглобіноутворення, істотніші зниження напруження кисню у тканинах, пригнічення активності мітохондріальних ферментів, що супроводжується активацією мікросомального окислення у печінці.

Доведено, що ефективність комбінації селени або ліпіну з пірацетамом при нітритній гіпоксії є вищою у низькостійких до гіпоксії щурів. Ступінь позитивного впливу комбінації ліпіну, селени та пірацетаму на процес редукції метгемоглобіну при гемічній гіпоксії перевищує дію кожного з фармакологічних агентів, застосованих окремо, та комбінацій з двох препаратів (селени з пірацетамом, ліпіну з пірацетамом, ліпіну з селеною) як у високостійких, так і у низькостійких до гіпоксії тварин. Вперше встановлено, що при циркуляторно-гемічній гіпоксії у тварин з низькою

резистентністю до гіпоксії істотнішу позитивну дію на стан печінки проявляє пірацетам, у високостійких – ліпін.

**Практичне значення одержаних результатів.** Встановлення особливостей проявів гострої циркуляторно-гемічної та хронічної нітритної гіпоксії в особин з високою та низькою резистентністю до нестачі кисню розширює уявлення про їх патогенетичні ланки, що відкриває можливості диференційованого підходу до оцінки перебігу та прогнозу відповідних гіпоксичних станів. Доведення неоднакової активності селени, ліпіну та пірацетаму та їх комбінацій при гемічній та циркуляторно-гемічній гіпоксії у тварин з різним рівнем чутливості до нестачі кисню є підґрунтям для пошуку нових схем експериментальної фармакотерапії проявів гіпоксії із включенням препаратів з різними точками прикладання.

Основні результати досліджень, які відображають особливості патогенезу гемічної та циркуляторно-гемічної гіпоксії у тварин з різною індивідуальною чутливістю до гіпоксії та доцільність застосування для корекції виникаючих при цьому порушень комбінацій препаратів з антиоксидантними та антигіпоксичними властивостями, впроваджено у навчальний процес кафедр фармакології, патологічної фізіології Тернопільського державного медичного університету імені І.Я.Горбачев-ського, кафедр патологічної фізіології Івано-Франківської державної медичної академії, Буковинської державної медичної академії, Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова, Харківського державного медичного університету, Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Луганського державного медичного університету, кафедри загальної і клінічної патофізіології Одеського державного медичного університету при проведенні практичних занять та лекцій на тему „Гіпоксія”.

**Особистий внесок здобувача.** Моделювання гіпоксичних станів, електрофізіологічні, біохімічні дослідження автор виконав самостійно. Облік, аналіз первинного результату, статистична обробка результатів, розробка основних положень, оформлення роботи виконані дисертантом. Формулювання мети, завдань і інтерпретацію результатів здійснено разом з науковим керівником. Дослідження проведено у лабораторії доклінічних досліджень лікарських засобів Тернопільського державного медичного університету імені І.Я.Горбачев-ського, акредитованої МОЗ України (Атестат акредитації – серія КДЛ № 001486 від 3.10.2003 р.). У наукових працях, опублікованих у співавторстві, а також актах впровадження, основний внесок належить здобувачу.

**Апробація результатів дисертації.** Матеріали дисертаційної роботи були оприлюднені на II Національному з'їзді фармакологів України „Фармакологія 2001 – крок у майбутнє” (2001), науково-практичних конференціях „Здобутки клінічної та експериментальної медицини” (Тернопіль, 1999, 2000, 2002), III, IV, VI Міжнародних конгресах студентів і молодих вчених (Тернопіль, 1999, 2000, 2002), Пироговській студентській науковій конференції (Москва, 2001), науково-практичній

конференції з міжнародною участю „Клінічна фармакологія метаболічних коректорів та взаємодія ліків в клінічній практиці” (Вінниця, 2002), III Міжнародній конференції студентів та молодих вчених „Медицина – здоров'я XXI сторіччя” (Дніпропетровськ, 2002), спільному засіданні кафедр фармакології, нормальної фізіології, медичної хімії, патологічної фізіології, пропедевтики внутрішніх хвороб з клінічною фармакологією Тернопільського державного медичного університету імені І.Я.Горбачевського (Тернопіль, 2004).

**Публікації.** Результати досліджень, що викладені у дисертації, знайшли відображення у 14 наукових працях, з них: 4 статті у фахових наукових журналах, 10 – у матеріалах і тезах конференцій, з'їздів, конгресів.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 167 сторінках і складається зі вступу, 6 розділів, висновків, рекомендацій щодо наукового і практичного використання здобутих результатів, списку використаних літературних джерел (всього 245 найменувань), додатків. Робота проілюстрована 30 таблицями та 21 рисунком. Ілюстрації, таблиці, список використаних джерел, додатки викладені на 60 сторінках.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи дослідження.** Досліди проведено на 515 білих нелінійних статевозрілих щурах-самцях, яких утримували на стандартному раціоні віварію, попередньо поділених на високо- і низькостійких до гіпоксії (ВС і НС) особин за методикою В.Я.Березовського (1978).

Гемічну гіпоксію (ГГ) викликали введенням натрію нітриту (30 мг/кг маси тіла тварин, під шкіру, один раз на добу, протягом 7 і 14 діб) (Н.Ф.Иваницкая, 1976; М.М.Середенко и соавт., 1987). Гостру циркуляторно-гемічну гіпоксію (ЦГГ) викликали шляхом кровопускання з стегнової артерії в обсязі 20-25 % від загальної кількості циркулюючої крові (Н.В.Саноцкая и соавт., 1992; Б.И.Джурко, 1995). Біохімічні дослідження при ГГ проводили на 7-у та 14-у доби експерименту, при ЦГГ – через 30 хв та 1 год після крововтрати.

Експериментальну лікувально-профілактичну корекцію проводили за допомогою таких препаратів: ліпіну (ХФО „Біолек”, Україна) – по 20 мг/кг внутрішньоочеревинно (К.А.Посохова, 1996); пірацетаму („Галичфарм”, Україна) – по 400 мг/кг внутрішньоочеревинно (В.И.Торшин и соавт., 1988); селени („А/О Хухтамяки, Новамед-Турку”, Фінляндія) – по 40 мкг/кг у шлунок (К.А.Посохова, 1996). Крім ізольованого введення препаратів, застосовували їх комбінації: ЛП (ліпіну і пірацетаму), ЛС (ліпіну і селени), ПС (пірацетаму і селени) та ЛПС (ліпіну, пірацетаму і селени). Використовували препарати та їх комбінації: при ЦГГ – за 12 і 2 год до моделювання

гіпоксії, при ГГ – кожні 24 год, починаючи з 4-ї доби моделювання гіпоксії. Контролем при ГГ слугували тварини, яким робили підшкірні ін'єкції дистильованої води (розчинник  $\text{NaNO}_2$ ), при ЦГГ – тварини, яким проводили розтин м'яких тканин стегна без моделювання крововтрати.

Виведення з досліду тварин з ГГ проводили під ефірним наркозом, з ЦГГ – під етаміналовим наркозом. Всі експерименти на тваринах проводили відповідно до „Загальних етичних принципів експериментів на тваринах” (2003).

Для дослідження використовували сироватку крові, гомогенати печінки. Виділяли мікросоми та мітохондрії гепатоцитів (М.Н.Кондрашова и соавт., 1973; И.И.Карузина, А.И.Арчаков, 1977; J.B.Shekman, D.L.Cinci, 1974).

Активність вільнорадикального окислення ліпідів визначали за вмістом ТБК-активних продуктів (Ю.А.Владимиров, А.И.Арчаков, 1972), гідроперекисів ліпідів (ГПЛ) (В.Б.Гаврилов, М.И.Мишкорудная, 1983). Стан антиоксидантної системи (АОС) оцінювали за вмістом відновленого глутатіону (GSH) (G.L.Ellman, 1959), активністю супероксиддисмутази (СОД) (Е.Е.Дубинина и соавт., 1983, С.Чевари и соавт., 1985), церулоплазміну (В.Г.Колб, В.С.Камышников, 1982). Функціональний стан мікросомальної ферментної системи оцінювали за швидкістю деметилювання диметиланіліну – N-деметилазна (N-д) активність та швидкістю гідроксилування аніліну – п-гідроксилазна (п-г) активність (И.И.Карузина, А.И.Арчаков, 1977), мітохондрій – за активністю сукцинатдегідрогенази (СДГ) (М.И.Прохорова, 1982) та цитохромоксидази (ЦХО) (Р.С.Кривченкова, 1977). Для дослідження стану ендогенної інтоксикації визначали вміст середньомолекулярних пептидів у сироватці крові –  $\text{MCM}_1$ ,  $\text{MCM}_2$  (В.В. Оськина и соавт., 1987). Напруження кисню ( $\text{pO}_2$ ) у м'язовій



тканині вивчали полярографічним методом (В.Я.Березовський, 1963). У крові визначали вміст метгемоглобіну (М.С.Кушаковский, 1968). Для оцінки характеру взаємодії фармакологічних агентів (сумація, потенціювання або антагонізм) використовували метод Л.Уебба (1966).

Всі числові результати піддавали статистичній обробці (Ю.И.Иванов, О.Н.Погорелюк, 1990) з використанням значень середньої арифметичної (M), похибки середньої арифметичної величини (m), критерію Ст'юдента (t). Для визначення функціональної залежності між декількома показниками використовували метод кореляційного аналізу (Н.С.Мисюк и соавт., 1975). Для розрахунків використовували комп'ютерну програму Excel. Характер взаємодії фармакологічних агентів оцінювали за методом Л.Уебба (1966).

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

З'ясування особливостей стану систем прооксиданти-антиоксиданти, мітросомального та мітохондріального електронного транспорту в інтактних тварин з різною індивідуальною чутливістю до нестачі кисню. Встановлено, що у ВС щурів вміст ТБК-активних продуктів, ГПЛ у печінці, кількість МСМ у крові є вищими відповідно на 47, 13 і 27 %, ніж у НС особин (табл. 1). Неоднаковий базисний рівень процесів ліпопероксидації у тварин з різною індивідуальною резистентністю до гіпоксії, на думку А.Т.Уголева та В.А.Тернового (1991), може бути зумовлений різницею у фосфоліпідному складі біологічних мембран (у плазматичних мембранах клітин печінки у НС щурів вміст фосфатидилхоліну і лізофосфатидилетаноламіну менший, ніж у ВС особин). У наших дослідях вміст GSH, активність СОД у печінці та церулоплазміну у крові також відрізняються в інтактних тварин з різною чутливістю до гіпоксії – у ВС щурів вони відповідно є вищими на 32, 22 та 24 % (див. табл. 1). Це підтверджується дослідженнями А.С.Шахназарова та співавт. (1988) на людях, якими встановлено нижчу активність СОД в НС індивідуумів.

Таблиця 1

Зміни деяких показників ПОЛ, АОС, функціонального стану мітохондрій і мікросом у печінці, напруження кисню у тканинах при циркуляторно-гемічній гіпоксії у тварин з різною стійкістю до гіпоксії (M ± m)

Показники	Серії дослідів			
	НС		ВС	
	Контроль	ЦГГ (1 год)	Контроль	ЦГГ (1 год)
ГПЛ, ум.од./кг	4,11±0,13	6,17±0,19 P < 0,001	5,36±0,02 P* <0,001	8,30±0,04 P < 0,001

ТБК, ммоль/кг	5,54±0,12	8,30±0,18 P < 0,001	6,15±0,20 P* <0,05	7,02±0,06 P < 0,001
СОД, ум.од.	6,36±0,01	4,24±0,17 P < 0,001	6,69±0,03 P* <0,001	3,04±0,04 P < 0,001
GSH, ммоль/кг;	14,70±0,39	17,63±0,20 P < 0,001	19,54±0,52 P* <0,02	18,40±0,24
СДГ, ммоль/(кг· хв)	6,74±0,23	5,35±0,20 P < 0,001	8,20±0,08 P* <0,01	7,60±0,21 P < 0,02
ЦХО, ммоль/(кг· хв)	5,53±0,13	4,04±0,12 P < 0,001	6,20±0,10 P* <0,05	5,52±0,20 P < 0,02
N-деметилазна актив-ність, ммоль/(кг· хв)	9,70±0,20	10,86±0,34 P < 0,05	8,01±0,03 P* <0,01	7,61±0,03
pO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	27,00±2,00	9,45±2,00 P < 0,001	28,40±2,00	22,80±1,60 P < 0,05
Примітка. P – достовірність різниці між ЦГГ і контролем, P* - між ВС і НС тваринами				

За нашими даними, про відмінності у функціонуванні системи енергетичного забезпечення клітин печінки у ВС і НС тварин свідчить нижча активність СДГ і ЦХО в інтактних НС щурів (на 21 і 12 %), що може бути пояснене особливостями утилізації і транспорту кисню та різницею у функціонуванні НАДФН-залежної сукцинатоксидазної ланки дихального ланцюга мітохондрій у ВС і НС тварин (Л.Д.Лукьянова и соавт., 1991, 1995). Водночас НС тварини мають більшу спорідненість ЦХО до цитохрому с, що може мати значення при гіпоксії.

Відомо, що в індивідуумів з різною стійкістю до гіпоксії реакції детоксикації у печінці мають суттєві відмінності, що пояснюється їх генотипічними та фенотипічними особливостями (М.А.Колпаков, 1995; F.Sioqvist, 1992). Нами було встановлено, що швидкість N-д та п-г реакцій в інтактних НС щурів є вищою в 1,8 та 1,4 рази, порівняно з ВС тваринами. Це узгоджується з результатами досліджень О.Р.Грек і співавт. (2001, 2002), які показали, що кількісний вміст цитохромів P-450 і b5 вищий у тварин з низькою резистентністю до гіпоксії.

**З'ясування особливостей патогенезу ЦГГ та ГГ у тварин з різною індивідуальною чутливістю до нестачі кисню.** Як свідчать результати проведених досліджень, розвиток ЦГГ супроводжується зниженням pO<sub>2</sub> у тканинах (у ВС тварин – на 20 %, у НС щурів – на 65 %), активацією процесів ПОЛ та пригніченням активності АОС, що проявляється більшою мірою через 1 год дослідження (див. табл. 1). Зокрема, вміст ГПЛ у гомогенатах печінки у ВС і НС щурів зростає на 55 і 50 %, кількість

ТБК-активних продуктів – на 14 і 50 %, активність СОД зменшується у 2,2 і в 1,5 рази відповідно. Інтенсифікація процесів ПОЛ супроводжується наростанням вмісту МСМ<sub>1</sub> на 25 і 51 % і МСМ<sub>2</sub> – на 43 і 80 % відповідно у ВС і НС через 1 год дослідження. Як відомо, при крововтраті виникає зниження доставки кисню до тканин, що, в свою чергу, веде до накопичення в них недоокислених продуктів обміну (Т.В.Кукоба, М.М.Середенко, 1998).

У НС особин більшою мірою порушується функціонування мітохондріального ланцюга транспорту електронів. Так, через 1 год розвитку ЦГГ активність СДГ у ВС і НС щурів зменшується відповідно на 7 і 21 %, активність ЦХО – на 8 і 27 % (див. табл. 1). Це можна пояснити тим, що система підтримки енергетичного гомеостазу у клітинах печінки ВС тварин майже у 3 рази більш резистентна до умов гострого дефіциту кисню, що обумовлене їх здатністю в умовах гіпоксії змінювати співвідношення між енергосинтетичними і енергоспоживаючими процесами у бік переважання перших (В.В.Белоусова и соавт., 1992). Отримані дані узгоджуються з результатами інших науковців (М.П.Логінова и соавт., 1994), які показали, що при ЦГГ у ВС тварин відмічаються вищі рівні АТФ, вищі суми аденілових нуклеотидів і їх енергетичного потенціалу при нерізкому зсуві до анаеробіозу, що автори пояснюють різними механізмами перерозподілу крові до внутрішніх органів у цих групах тварин.

На тлі ЦГГ відмічено пригнічення процесів мікросомального окислення в обидва терміни дослідження у ВС щурів і підвищення – у НС тварин, що корелює з результатами інших науковців (П.Г.Брюсов и соавт., 1992; Т.А.Ешкина, 1997; О.Р.Грек и соавт., 2001).

При ЦГГ у наших дослідах відмічене зниження кількості еритроцитів у крові у ВС тварин відповідно до термінів експерименту на 20 і 35 % та зростання цього показника у НС щурів на 20 і 48 %.

Результати проведених досліджень на тваринах, які отримували натрію нітрит, свідчать, що і при ГГ спостерігаються відмінності у ВС і НС особин. Зокрема, вміст метгемоглобіну в крові зростає у ВС тварин – у 7,4 та 7,6 рази відповідно до термінів дослідження, у НС щурів – у 12 і 13 разів (рис. 1). Ці зміни супроводжуються зменшенням рО<sub>2</sub> в м'язах, що більшою мірою проявляється у НС тварин (на 35 і 65 % – на 7-у та 14-у доби), ніж у ВС щурів (на 24 і 29 %) (див. рис. 1).

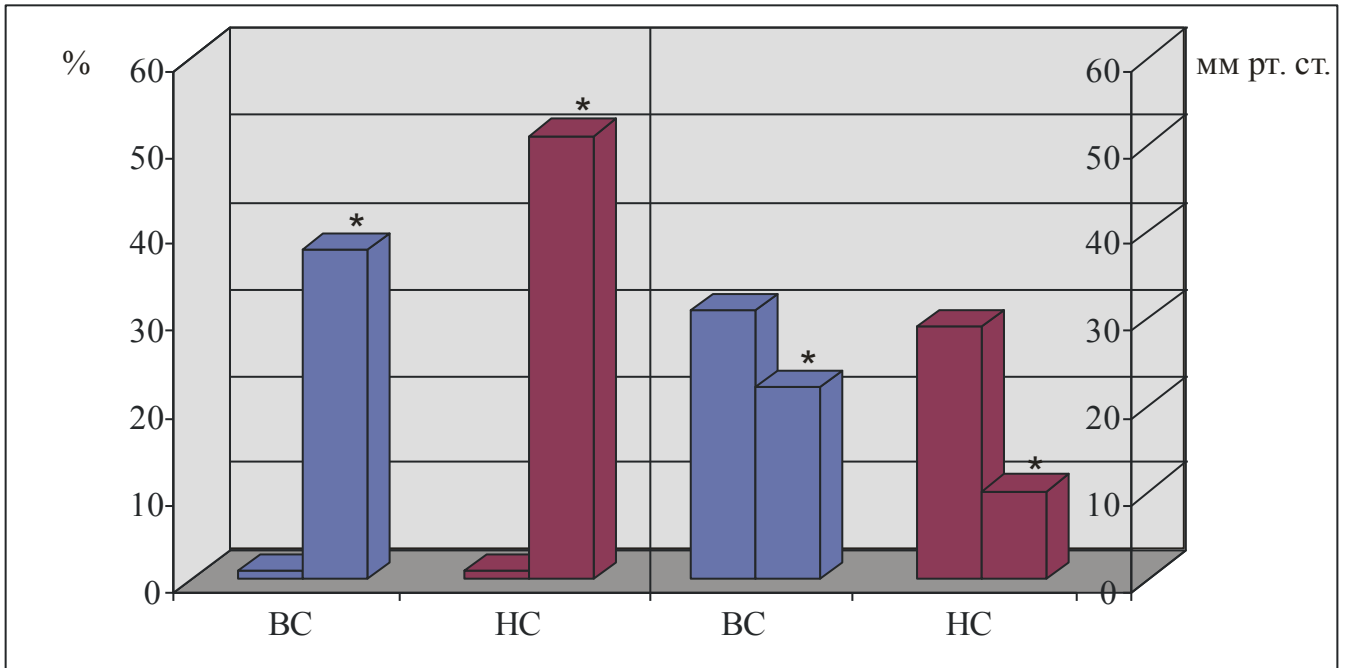


Рис. 1. Зміни вмісту метгемоглобіну в крові та напруження кисню у м'язах при хронічній нітритній гіпоксії у тварин з різною резистентністю до гіпоксії

Примітка. \* –  $P < 0,05$  відносно контролю.

Як свідчать результати, представлені у табл. 2 та 3, ГГ призводить до дисбалансу процесів, що у фізіологічних умовах забезпечують окислювальний гомеостаз. Зокрема, у ВС тварин відмічено збільшення кількості ГПЛ і ТБК-активних продуктів у печінці, а у НС щурів зростає вміст ГПЛ (у 2,0 і 2,5 рази на 7-у та 14-у доби дослідження), але зменшується рівень ТБК-активних продуктів (на 39 та 42 %). При цьому в НС щурів підвищується активність СОД (у 2,5 та 2,7 рази), тоді як у ВС особин її активність зменшується на 30 і 35 %, що свідчить про наявність особливостей функціонування АОС у тварин з різною індивідуальною чутливістю до гіпоксії. Зниження активності СОД може бути зумовлене або агрегацією її у неактивні комплекси, або інактивуючою дією гідроперекисів (Л.В.Савченкова, 1998). Вміст GSH зменшується у ВС тварин лише у 2-й термін досліду, у НС щурів – на 41 та 46 % відповідно на 7-у і 14-у доби.

Ефективність комбінацій ліпіну, селени та пірацетаму при гемічній гіпоксії  
у високостійких до гіпоксії тварин (14 доба досліду) (M±m)

Показники	Серії дослідів					
	Контроль	NaNO <sub>2</sub>	NaNO <sub>2</sub> + ПС	NaNO <sub>2</sub> + ЛІП	NaNO <sub>2</sub> +ЛІС	NaNO <sub>2</sub> +ЛІПС
ГПЛ, ум.од./кг	4,20±0,04	9,70±0,03*	6,95±0,04* P < 0,001	6,62±0,04* P 0,001	6,01±0,04* P < 0,001	5,60±0,04* P < 0,001
ТБК-активних продуктів, ммоль/кг	6,20±0,30	16,10±0,20*	10,00±0,10* P < 0,001	9,90±0,10* P < 0,001	8,90±0,20* P < 0,001	8,00±0,10* P < 0,001
СОД, ум.од.	5,20±0,10	3,40±0,10*	4,20±0,10* P < 0,001	4,40±0,10* P < 0,001	4,60±0,10** P < 0,001	5,10±0,10 P < 0,001
GSH, ммоль/кг	19,20±0,20	9,20±0,10*	13,50±0,10* P < 0,001	13,80±0,10* P < 0,001	15,20±0,10* P < 0,001	16,60±0,10* P < 0,001
СДГ, ммоль/(кг·хв)	7,60±0,20	5,10±0,10*	6,50±0,20** P < 0,001	6,60±0,20** P < 0,001	6,90±0,20 P < 0,001	7,40±0,20 P < 0,001
ЦХО, ммоль/(кг·хв)	7,60±0,10	4,90±0,10*	6,10±0,10* P < 0,001	6,20±0,10* P < 0,001	6,50±0,10* P < 0,001	7,20±0,10° P < 0,001
N-д, ммоль/(кг·хв)	7,80±0,04	6,24±0,02*	7,18±0,01* P < 0,001	7,11±0,10* P < 0,001	7,24±0,10* P < 0,001	7,78±0,02 P < 0,001
П-Г, ммоль/(кг·хв)	0,60±0,05	0,39±0,05°	0,49±0,05	0,50±0,04	0,54±0,07	0,56±0,05 P < 0,05

pO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	31,0±2,0	22,0±2,0 <sup>*</sup>	25,0±1,6	26,0±0,8	27,0±0,8 <sup>°</sup> P < 0,05	28,6±2,0 <sup>**</sup> P < 0,01
Метгемоглобін, %	< 1	38,0±2,0 <sup>*</sup>	30,8±2,0 <sup>*</sup> P < 0,001	29,6±3,8,0 <sup>*</sup> P < 0,01	26,6±4,0 <sup>*</sup> P < 0,001	20,5±3,0 <sup>*</sup> P < 0,001
Примітка. У цій і наступній таблиці: <sup>*</sup> – P < 0,001, <sup>**</sup> – P < 0,01, <sup>°</sup> – P < 0,05 відносно контролю; при корекції виникаючих змін достовірність відносно ГГ вказано безпосередньо у таблиці.						

Ефективність комбінацій ліпіну, селени та пірацетаму при гемічній гіпоксії  
у низькостійких до гіпоксії тварин (14 доба досліду) (M±m)

Показники	Серії дослідів					
	Контроль	NaNO <sub>2</sub>	NaNO <sub>2</sub> + ПС	NaNO <sub>2</sub> + ЛП	NaNO <sub>2</sub> +ЛІС	NaNO <sub>2</sub> +ЛПС
ГПЛ, ум.од./кг	3,80±0,02	9,50±0,03*	5,10±0,01* P < 0,001	6,72±0,02* P < 0,001	5,24±0,02* P < 0,001	4,40±0,02* P < 0,001
ТБК-активних продуктів, ммоль/кг	5,40±0,10	3,10±0,10*	3,90±0,20* P < 0,01	4,10±0,20* P < 0,001	4,30±0,20** P < 0,001	4,70±0,20** P < 0,001
СОД, ум.од.	3,40±0,10	9,20±0,10*	6,10±0,10* P < 0,001	6,40±0,10* P < 0,001	5,70±0,10* P < 0,001	4,90±0,10* P < 0,001
GSH, ммоль/кг	12,80±0,20	6,90±0,20*	10,10±0,20* P < 0,001	10,60±0,10* P < 0,001	11,10±0,10* P < 0,001	11,80±0,10* P < 0,001
СДГ, ммоль/(кг·хв)	5,40±0,20	3,20±0,20*	4,20±0,20** P < 0,01	4,70±0,20° P < 0,001	4,70±0,20° P < 0,001	5,10±0,10* P < 0,001
ЦХО, ммоль/(кг·хв)	5,10±0,10	3,00±0,10*	3,90±0,10* P < 0,001	3,90±0,10* P < 0,001	4,00±0,10* P < 0,001	4,50±0,10* P < 0,001
N-д, ммоль/(кг·хв)	9,56±0,43	12,24±0,21*	10,65±0,24° P < 0,001	10,53±0,24 P < 0,001	10,28±0,26 P < 0,001	8,35±0,40 P < 0,001

4

П-Г, ммоль/(кг·хв)	0,77±0,02	1,12±0,02*	0,84±0,01** P < 0,001	0,86±0,01** P < 0,001	0,82±0,01 P < 0,001	0,78±0,01 P < 0,001
pO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	29,0±2,0	10,2±1,6*	10,4±2,0*	13,5±1,4* P < 0,05	13,8±1,6° P < 0,05	15,5±2,0* P < 0,01
Метгемоглобін, %	< 1	51,0±4,0*	34,7±3,6* P < 0,001	32,6±4,0* P < 0,01	30,6±3,8* P < 0,001	25,4±3,0* P < 0,001



На тлі ГГ відбувається порушення енергозабезпечувальних процесів у мітохондріях, що проявляється зниженням активності СДГ і ЦХО відповідно на 30 та 36 % у ВС щурів (див. табл. 2) та на 40 і 41 % у НС тварин (див. табл. 3). Це пояснюється здатністю нітритів і продуктів їх відновлення інгібувати ЦХО (К.А.Маркосян и соавт., 1981), що, як відомо, супроводжується пригніченням утворення макроергічних сполук у мітохондріях (І.М.Маньковська і співавт., 1992). Нами також встановлено, що при ГГ у ВС тварин у печінці знижується активність ферментів мікросомальної ферментної системи (швидкість N-д і п-г реакцій зменшується на 19 і 33 % та на 20 і 35 % – на 7-у та 14-у доби), а у НС щурів ці показники, навпаки, зростають (відповідно на 22 і 33 % та 28 і 43 %). Це корелює з даними О.Р. Грека і співавт. (2001), які показали, що при гіпоксичному стресі у ВС особин уповільнюється швидкість метаболізму ксенобіотиків та знижується концентрація цитохрому Р-450, а у НС тварин, навпаки, інтенсивність метаболізму ряду субстратів зростає.

**З'ясування особливостей дії ліпіну, селени та пірацетаму при їх окремому та комбінованому застосуванні при ЦГГ в тварин з різною індивідуальною чутливістю до гіпоксії.** Встановлено, що при ЦГГ захисна дія пірацетаму достатньою мірою проявляється у НС тварин і є незначною у ВС особин. Зокрема, у тварин першої групи у печінці підвищується активність ЦХО та СДГ, що може бути зумовлене здатністю пірацетаму захищати енергетичний апарат клітин та попереджувати порушення функції дихального ланцюга мітохондрій (Т.А.Воронина, С.Б.Серединин, 1998; В.Д.Лукьянчук, Л.В.Савченкова, 1998; И.Г.Семина и соавт., 2001). При застосуванні селени при ЦГГ в обох групах тварин настає відновлення показників системи прооксиданти-антиоксиданти, що пояснюється антиоксидантними властивостями препарату (Т.М.Гусейнов и соавт., 1990; Н.П.Скакун и соавт., 1995; В.М.Истошин і співавт., 1998). Під впливом ліпіну при ЦГГ у печінці гальмуються процеси ПОЛ, активується АОС, що корелює з даними інших науковців (О.С.Хромов і співавт., 1995; Е.В.Булушева и соавт., 1995; К.А.Посохова, 1996) і пояснюється здатністю препарату зв'язувати цитотоксичні метаболіти і вільні радикали кисню, вбудовуватися у пошкоджені ділянки цитоплазматичних і субклітинних мембран, забезпечувати певні фізико-хімічні характеристики мембран, які необхідні для нормального функціонування зв'язаних з ними ферментних систем (В.Н.Ельський и соавт., 1995; К.А.Посохова, 1995, 1996). Причому, встановлено, що більшу активність при ЦГГ ліпін проявляє у ВС тварин. У цій групі також відбувається зростання активності мітохондрій та мікросом у печінці. Достовірних змін кількості еритроцитів крові та рО<sub>2</sub> у м'язах при окремому використанні кожного з фармакологічних агентів при ЦГГ не виявлено.

Більш активними виявились препарати при їх комбінованому застосуванні. Зокрема, при введенні ЛП або ЛС при ЦГГ у ВС та НС особин достовірно знижується вміст продуктів ПОЛ в обидва терміни дослідження з одночасною активацією АОС, ферментів мітохондрій та мікросом печінки. Зокрема, під впливом ЛП активність СОД у гомогенатах печінки зростає на 70 і 25 %

відповідно у ВС і НС тварин (див. табл. 2, 3). Разом з тим, встановлено, що  $pO_2$  у м'язах під впливом ЛП достовірно не змінюється у ВС, але зростає у НС щурів.

За нашими даними, при введенні ЛС ВС тваринам при першому терміні ЦГГ у печінці зменшується вміст ГПЛ (на 16 %), ТБК-активних продуктів (на 15 %), підвищується активність СОД (на 45 %), вміст GSH (на 15 %), активність церулоплазміну у сироватці крові (на 18 %), спостерігається відновлення швидкості реакцій мікросомального окислення і напруження кисню у м'язах. При застосуванні ЛС у НС особин зменшується вміст ГПЛ (на 22 %), ТБК-активних продуктів (на 17 %), збільшується активність СОД, СДГ і ЦХО (на 34, 12 і 17 % відповідно), вміст GSH (на 12 %). Встановлено також, що у ВС щурів введення ЛПС при ЦГГ не має переваг, порівняно із застосуванням ЛС. Водночас, ЛПС у НС тварин проявляє вищу активність, порівняно із вивченими комбінаціями з двох препаратів. Так, під впливом ЛПС у НС щурів через 1 год після крововтрати вміст ГПЛ і ТБК-активних продуктів зменшується на 22 і 25 %, зростає активність СОД – на 33 %, церулоплазміну – на 14 %, СДГ і ЦХО – на 18 і 24 % відповідно. Причому, введення ЛПС у НС тварин сприяє нормалізації показників ендогенної інтоксикації в крові, активності СОД і швидкості реакцій мікросомального окислення у печінці.

**З'ясування особливостей дії ліпіну, селени та пірацетама при їх окремому та комбінованому застосуванні при ГГ в тварин з різною індивідуальною чутливістю до гіпоксії.** Дещо інші закономірності отримано при застосуванні препаратів та їх комбінацій при нітритній гіпоксії (див. табл. 2, 3). Зокрема, у ВС особин при ГГ встановлено зниження рівня метгемоглобіну в крові при введенні ліпіну, ПС, ЛП, ЛС та ЛПС (відповідно на 28, 18, 20, 33 та 44 % на 7-у добу експерименту і на 21, 19, 22, 30 та 46 % – на 14-у добу) (див. табл. 2, 3). У НС тварин при ГГ відмічено лише тенденцію до зниження рівня метгемоглобіну при окремому введенні ліпіну, селени або пірацетама та достовірна метгемоглобіноредукція при введенні зазначених комбінацій препаратів.

При використанні пірацетама при ГГ у ВС тварин достовірні зміни показників ліпопероксидації відмічено лише при другому терміні дослідження.

Введення селени ВС тваринам вже на 7-у добу досліду супроводжується зниженням вмісту в печінці ГПЛ (на 20 %), ТБК-активних продуктів (на 15 %), підвищенням активності СОД (на 10 %), церулоплазміну, зменшенням показників ендогенної інтоксикації –  $MCM_1$  (на 21 %),  $MCM_2$  (на 20 %), що пояснюється антиоксидантними властивостями сполук селену (М.С.Кушаковский, 1968; D.J.Pearson et al., 1991). На 14-у добу, крім позитивних змін з боку вказаних вище показників, які мають аналогічну спрямованість, у цій серії відмічене підвищення у ВС щурів вмісту GSH та активності СДГ і ЦХО у печінці.

Використання ліпіну при ГГ у ВС тварин сприяє зниженню вмісту ГПЛ (на 23 %), ТБК-активних продуктів (на 12 %), підвищенню активності СОД (на 11 %) у гомогенатах печінки, підвищенню швидкості N-д реакції мікросомального окислення. Подібні позитивні зміни під впливом препарату пояснюються як його антиоксидантними та антигіпоксичними властивостями (Е.В.Касьянова и соавт., 1995; К.А.Посохова, 1996), так і тим фактом, що гліцерофосфатидний компонент є необхідним для таких швидкість-лімітуючих реакцій і факторів функціонування монооксигеназної системи, як проникнення через мембрану і зв'язування субстратів з гідрофобними ділянками цитохрому Р-450, редуктазні реакції у НАДФН-залежному ланцюгу переносу електронів. Знайдено кореляцію між змінами гідроксилуючої активності цитохрому Р-450 і вмістом фосфатидилхоліну (В.Д.Лук'янчук і співавт., 2002).

Встановлено, що при ГГ у НС тварин введення ліпіну, пірацетаму або селени на 7-у добу експерименту супроводжується зменшенням кількості ГПЛ у гомогенатах печінки (відповідно на 39, 10 та 24 %), підвищенням активності СОД (відповідно на 10, 6 та 9 %). Разом з тим, результати наших досліджень вказують на недостатню корекцію змін, які виникають при ГГ, при окремому застосуванні досліджуваних препаратів у НС тварин.

Істотніші позитивні зміни при ГГ відмічено при застосуванні комбінацій препаратів, як у ВС, так і у НС тварин. Зокрема, ПС і ЛП при ГГ у ВС особин на 7-у добу досліду сприяють зниженню вмісту ГПЛ та ТБК-активних продуктів (на 24 і 27 та 28 і 26 % відповідно), зростанню вмісту GSH (на 13 та 15 %). При другому терміні, крім вказаних вище позитивних зрушень, які мають таку ж спрямованість, що й на 7-у добу експерименту, достовірно збільшується активність СОД (на 25 та 20 %), СДГ (на 28 та 30 %) і церулоплазмін (на 20 та 22 %), зростає швидкість процесів детоксикації у печінці.

При введенні ЛС при ГГ у ВС особин збільшується активність СОД в обидва терміни дослідження відповідно на 25 та 35 %, активність ферментів дихального ланцюга мітохондрій СДГ і ЦХО (відповідно до термінів дослідження на 29 і 30 % та 36 і 32 %). При використанні ЛС та ЛПС у ВС щурів при ГГ в обидва терміни експерименту підвищується швидкість реакцій мікросомального окислення.

При застосуванні ЛС при ГГ у НС щурів відмічене зменшення активності СОД (на 36 та 38 % відповідно до термінів дослідження). Активність СДГ і ЦХО під впливом ЛС у них зростає відповідно на 33 і 31 % (1-й термін) та на 47 і 33 % (2-й термін дослідження) (див. табл. 3). Поєднане застосування ліпіну з селеною має переваги перед їх окремим введенням також при гострому токсичному ураженні печінки (К.А.Посохова, 1995; К.А.Посохова і співавт., 1998). Більш повне відновлення показників функціонального стану органа

при комбінуванні препаратів пов'язане з їх синергічною дією на біомембрани гепатоцитів: антиоксидантним і мембраностабілізуючим впливом селени і репаративними властивостями ліпіну.

Використання ЛС, ПС і ЛП при ГГ у НС тварин в обидва терміни дослідження сприяє зменшенню вмісту ГПЛ, активності СОД, підвищенню активності СДГ та ЦХО (див. табл. 3). Останнє вказує на відновлення процесів енергозабезпечення в мітохондріях гепатоцитів. Найбільш суттєвих позитивних змін при обох термінах дослідження у НС тварин процеси ПОЛ зазнають при введенні ЛПС. У цій групі тварин вміст ГПЛ знижується на 50 і 54 %, рівень ТБК-активних продуктів відновлюється на 50 і 51% відповідно до термінів дослідження (див. табл. 3). Введення ЛПС сприяє зменшенню активності СОД у НС тварин. Під впливом комбінації з трьох препаратів у НС щурів підвищується  $pO_2$  у м'язах (на 31 і 52 % відповідно до термінів дослідження). Застосування цієї комбінації при ГГ у НС тварин вже у 1-й термін експерименту призводить до нормалізації показників вмісту МСМ<sub>1</sub> і МСМ<sub>2</sub> в крові, активності СДГ, ЦХО та швидкості п-г реакції у мікросомах печінки.

Таким чином, при порівнянні ефективності комбінацій з двох препаратів у ВС і НС щурів з ГГ найвищу ефективність відмічено при застосуванні ЛС. При введенні ЛП або ПС відновлення показників ПОЛ, АОС та мікросомального окислення більшою мірою проявляється у НС тварин. Введення ЛПС є більш ефективним при цьому типі гіпоксії, ніж їх окреме застосування або вплив комбінацій з двох препаратів, щодо метгемоглобіноредукції, збільшення  $pO_2$  у тканинах, відновлення функціонального стану печінки у ВС та НС особин.

Встановлені особливості дії ліпіну, селени, пірацетаму та їх комбінацій при гемічній, викликаній натрію нітритом, та циркуляторно-гемічній, зв'язаній з гострою крововтратою, гіпоксіях можуть стати підґрунтям для розробки диференційованої тактики фармакологічного захисту органів і тканин від кисневої недостатності з урахуванням індивідуальної чутливості організму до нестачі кисню.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено нове вирішення актуального наукового завдання, що полягає у встановленні відмінностей патогенетичних проявів ураження печінки, яке розвивається при циркуляторно-гемічній, викликаній крововтратою, та гемічній, спричиненій натрію нітритом, гіпоксіях у щурів з високою та низькою чутливістю до гіпоксичного впливу та особливостей дії ліпіну, селени та пірацетаму та їх комбінацій (селени з пірацетамом, ліпіну з пірацетамом, ліпіну з селеною, ліпіну з селеною та пірацетамом) при їх застосуванні для експериментальної фармакокорекції порушень, що виникають.

В результаті вирішення завдання зроблено такі висновки:

1. Вміст ТБК-активних продуктів, гідроперекисів ліпідів, відновленого глутатіону, активність супероксиддисмутази, сукцинатдегідрогенази, цитохромоксидази у печінці, вміст молекул середньої маси та церулоплазмину в сироватці крові інтактних щурів є достовірно вищими у високостійких до нестачі кисню тварин, порівняно з низькостійкими особинами. Між індивідуальною стійкістю до гіпоксії, з одного боку, та показниками прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу – з другого в інтактних щурів існує тісний прямий зв'язок (коефіцієнти кореляції коливаються від 0,65 до 0,97). Між стійкістю тварин до гіпоксії та N-деметилазною і п-гідроксилазною активністю ферментів мікросом існує тісна обернена кореляція (r відповідно дорівнює -0,87 та -0,88).

2. При циркуляторно-гемічній гіпоксії, викликаній гострою крововтратою, через 30 хв і 1 год її розвитку у тварин з низькою стійкістю до гіпоксії спостерігається істотніше зниження напруження кисню у тканинах (відповідно на 30 і 65 %), порівняно з високостійкими щурами (на 21 і 20 %), пригнічення енергозабезпечувальних процесів мітохондрій та порушення рівноваги у системі прооксиданти-антиоксиданти у печінці (вміст ГПЛ та ТБК-активних продуктів зростає у них на 50 і 50 % через 1 год після початку моделювання гіпоксії, у високостійких щурів – на 35 і 14 %; активність супероксиддисмутази та сукцинатдегідрогенази знижується у тварин з низькою резистентністю у 3,0 рази та на 21 %, у високостійких щурів – у 2,0 рази та на 7 %). Швидкість процесів мікросомального окислення у печінці на тлі циркуляторно-гемічної гіпоксії зростає у низькостійких та знижується у високостійких до гіпоксії тварин.

3. При хронічній гемічній гіпоксії, спричиненій натрію нітритом, рівень метгемоглобіну у сироватці крові більшою мірою зростає у низькостійких до нестачі кисню щурів (на 48 та 51 %), порівняно з високостійкими (на 35 та 36 %), що викликає істотніше зниження напруження кисню у тканинах тварин першої групи (на 35 і 41 %), ніж другої (на 22 і 29 %). При даному типі гіпоксії у печінці ВС тварин зростає вміст гідроперекисів ліпідів, ТБК-активних продуктів, знижується активність супероксиддисмутази, активність електронно-транспортних ланцюгів мікросом та мітохондрій. У печінці НС щурів зростає рівень первинних продуктів ПОЛ з одночасним збільшенням активності супероксиддисмутази та зменшенням вмісту ТБК-активних продуктів, істотнішим пригніченням активності ферментів мітохондрій та збільшенням активності мікросомального окислення.

4. Ступінь позитивного впливу комбінації ліпіну, селени та пірацетаму на процес метгемоглобіноредукції при гемічній гіпоксії, спричиненій натрію нітритом, перевищує дію кожного з фармакологічних агентів, застосованих окремо, та комбінацій з двох препаратів (пірацетаму з селеною, ліпіну з пірацетамом, ліпіну з селеною) як у високостійких, так і у низькостійких до нестачі кисню особин. Застосування ліпіну або його комбінації з селеною сприяє частковому відновленню

показників перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи у тварин обох груп. Нормалізація активності сукцинатдегідрогенази, цитохромоксидази, вмісту церулоплазміну, швидкості мікросомального окислення у високостійких до гіпоксії тварин відбувається при використанні ліпіну з селеною або комбінації трьох препаратів. Ефективність комбінації пірацетаму з селеною і ліпіну з пірацетамом при нітритній гіпоксії є вищою у низькостійких до гіпоксії щурів.

5. При застосуванні кожного з препаратів окремо при циркуляторно-гемічній гіпоксії у особин з низькою резистентністю до нестачі кисню відмічено вищу лікувально-профілактичну активність у пірацетаму, у високостійких тварин – у ліпіну. За поєданого введення ліпіну з пірацетамом або селени з ліпіном у тварин обидвох груп частково відновлюються показники перекисного окислення ліпідів, антиоксидантної системи, систем електронного транспорту мітохондрій та мікросом у печінці. При комбінованому введенні лікувальних агентів у низькостійких щурів найкращий ефект відмічено при використанні ліпіну, селени та пірацетаму, у тварин з високою стійкістю до гіпоксії – при застосуванні комбінації ліпіну і селени.

6. При комбінованому застосуванні ліпіну, селени та пірацетаму при циркуляторно-гемічній та нітритній гіпоксіях їх спільний вплив на показники, що вивчалися, у більшості випадків носить характер потенціювання ефектів у низькостійких до гіпоксії тварин. У високостійких особин при використанні цієї комбінації взаємодія характеризується сумациєю та потенціюванням ефектів за впливом на більшість показників та антагонізмом – за впливом на такі показники, як відновлений глутатіон, активність сукцинатдегідрогенази і цитохромоксидази. При нітритній гіпоксії взаємодія між препаратами при їх комбінуванні (ліпіну з селеною, ліпіну з пірацетамом, пірацетаму з селеною) у високостійких особин переважно характеризується сумациєю і потенціюванням ефектів, у низькостійких до гіпоксії щурів – сумациєю та антагонізмом ефектів.

## **РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО НАУКОВОГО І ПРАКТИЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ ЗДОБУТИХ РЕЗУЛЬТАТІВ**

1. Отримані дані щодо особливостей патогенезу гострої гіпоксії, викликаної крововтратою та хронічної нітритної гіпоксії в особин з різною індивідуальною чутливістю до нестачі кисню можуть бути використані для прогнозування ступеня порушень стану печінки при вказаних типах гіпоксії.

2. Встановлений факт неоднакової ефективності ліпіну, селени та пірацетаму та їх комбінацій при нітритній та циркуляторно-гемічній гіпоксії у тварин з різним рівнем чутливості до нестачі кисню є підґрунтям для розробки ефективних схем експериментальної фармакокорекції гіпоксичних станів з урахуванням індивідуальної чутливості до гіпоксії.

3. Отримані результати доцільно використовувати у навчальному процесі кафедр патологічної фізіології, фармакології, загальної гігієни з основами екології ВМНЗ України.

### СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Бережна І.Ю. Ефективність ліпіну, селени та пірацетаму за їх окремого та поєданого введення при крововтраті у високо- та низькостійких до гіпоксії щурів // Медична хімія. – 2002. – № 4. – С. 61-64.

2. Посохова К.А., Бережна І.Ю. Ефективність ліпіну, селени та пірацетаму при циркуляторно-гемічній гіпоксії у тварин з різною резистентністю до нестачі кисню // Ліки. – 2002. – № 1-2. – С. 76-80. Дисертантом проведено аналіз літературних джерел, експериментальні дослідження, статистично опрацьовані отримані результати, виконано графічні ілюстрації, таблиці.

3. Посохова К.А., Бережна І.Ю. Особливості перебігу гемічної гіпоксії і ефективність препаратів антиоксидантної і антигіпоксантаної дії у тварин з різною резистентністю до гіпоксії // Вісник наукових досліджень. – 2002. – № 1. – С. 105-108. Дисертантом проведено експериментальні дослідження, статистично опрацьовані отримані результати, виконано графічні ілюстрації, таблиці.

4. Особливості перебігу гемічної гіпоксії, викликаной натрію нітритом, і ефективність ліпіну, селени та пірацетаму у тварин з різною резистентністю до нестачі кисню / І.Ю.Бережна, К.А.Посохова, І.М.Кліщ, О.М.Олещук // Ліки. – 2002. – № 5-6. – С. 66-71. Дисертантом проведено дослідження, статистично опрацьовані отримані результати, виконано таблиці.

5. Бережна І.Ю. Активність мікросомальної ферментної системи та стійкість до гіпоксії в білих щурів // Матеріали III Міжнародного конгресу студентів і молодих вчених. – Тернопіль: Укрмедкнига, 1999.– С. 276.

6. Зв'язок між стійкістю до гіпоксії та деякими показниками прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу в білих щурів / К.А.Посохова, І.М.Кліщ, О.М.Олещук, І.Ю.Бережна // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. – Тернопіль, 1999. – С. 425-429. Дисертантом проведено аналіз літературних джерел, виконано таблиці, підготовлено до друку.

7. Особливості гепатозахисної дії селеновмісного препарату в тварин із різною стійкістю до гіпоксії / К.А.Посохова, І.Ю.Бережна, І.М.Кліщ, О.М.Олещук // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – С.509-514. Дисертантом проведено аналіз літературних джерел, експериментальні дослідження, виконано таблиці.

8. Лепявко А., Бережна І., Буковська В. Зміни кисневого гомеостазу при лікуванні селеною ураження печінки в тварин довільної вибірки та з різною стійкістю до гіпоксії // Матеріали IV

міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених. – Тернопіль, 2000. – С. 350. Дисертантом статистично опрацьовано отримані результати, підготовлено до друку.

9. Посохова К.А., Скакун М.П., Бережна І.Ю. Особливості гіпоксичних проявів та лікувально-профілактичної активності ліпіну, селени та пірацетаму при гострій крововтраті у тварин з різною резистентністю до нестачі кисню // Матеріали II Національного з'їзду фармакологів України "Фармакологія 2001 – крок у майбутнє". – Дніпропетровськ, 2001. – С. 200. Дисертантом проведено експериментальні дослідження, статистично опрацьовано отримані результати.

10. Бережная И.Ю., Олещук А.М. Эффективность комбинированного применения липина с селеной и эрбисолом при циркуляторно-гемической гипоксии в эксперименте // Вестник Российского государственного медицинского университета. – Москва: РГМУ, 2001. – № 2 (17). – С. 124-125. Дисертантом статистично опрацьовано отримані результати, підготовлено до друку.

11. Бережна І., Казанська О. Профілактичний вплив препаратів антиоксидантної і антигіпоксикантної дії при гемічній гіпоксії у тварин з різною резистентністю до нестачі кисню // Матеріали III Міжнародної медичної конференції студентів та молодих учених „Медицина – здоров'я XXI сторіччя”. – Дніпропетровськ, 2002. – С. 31-32. Дисертантом статистично опрацьовано отримані результати, підготовлено до друку.

12. Профілактично-лікувальна активність ліпіну, селени і пірацетаму при гострій крововтраті у щурів з різною стійкістю до гіпоксії / К.А.Посохова, І.Ю.Бережна, І.М.Кліщ, О.М.Олещук // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – С. 138. Дисертантом статистично опрацьовано отримані результати, підготовлено до друку.

13. Бережна І.Ю., Казанська О.О. Ефективність окремого і поєданого застосування препаратів антигіпоксичної і антиоксидантної дії при гемічній гіпоксії в експерименті // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю „Клінічна фармакологія метаболічних коректорів та взаємодія ліків в клінічній практиці”. – Вінниця, 2002. – С. 133-134. Дисертантом статистично опрацьовано отримані результати, підготовлено до друку.

14. Бережна І.Ю. Особливості проявів нітритної гіпоксії у тварин з різною резистентністю до нестачі кисню // Матеріали VI Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих учених. – Тернопіль, 2002. – С. 293.

## АНОТАЦІЯ

**Бережна І.Ю. Ураження печінки при гемічній гіпоксії у високо- та низькостійких до нестачі кисню тварин та його фармакокорекція. – Рукопис.**



Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія. Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.Горбачевського МОЗ України. – Тернопіль, 2005.

Робота присвячена з'ясуванню стану печінки при гострій циркуляторно-гемічній та хронічній нітритній гіпоксії у тварин з різною резистентністю до гіпоксії та встановленню ефективності ліпіну, селени та пірацетаму при їх окремому та комбінованому застосуванні для експериментальної корекції порушень, що виникають.

Встановлено, що при обидвох типах гіпоксії у тварин з низькою резистентністю до нестачі кисню спостерігається істотніше зниження напруження кисню у тканинах, порівняно з високостійкими щурами, більш глибокими є пригнічення енергозабезпечувальних процесів мітохондрій та порушення рівноваги у системі прооксиданти-антиоксиданти у печінці. При нітритній гіпоксії у низькостійких до гіпоксії тварин, на відміну від високостійких, відбувається активація мікросомального окислення. При окремому застосуванні препаратів при циркуляторно-гемічній гіпоксії у високостійких тварин найбільш ефективним виявився ліпін, у низькостійких – пірацетам. Комбінація з трьох препаратів (ліпіну, селени та пірацетаму) при вивчених типах гіпоксії є найбільш ефективною в обох групах тварин.

Ключові слова: гіпоксія, гостра крововтрата, натрію нітрит, індивідуальна чутливість, печінка, ліпін, селена, пірацетам.

## АННОТАЦІЯ

**Бережная И.Ю. Поражение печени при гемической гипоксии у высоко- и низкоустойчивых к недостатку кислорода животных и его фармакокоррекция. – Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.04. – патологическая физиология. Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я.Горбачевского МЗО Украины. – Тернополь, 2005.

Работа посвящена изучению состояния печени у крыс с высокой и низкой резистентностью к недостатку кислорода при острой циркуляторно-гемической гипоксии и гипоксии, вызванной введением натрия нитрита, а также эффективности селены, липина и пирацетама при их отдельном и комбинированном применении для экспериментальной коррекции возникших изменений.

В диссертации показано, что содержание ТБК-активных продуктов, гидроперекисей липидов, восстановленного глутатиона, активность супероксиддисмутазы, сукцинатдегидрогеназы, цитохромоксидазы в печени, содержание молекул средней массы и церулоплазмينا в сыворотке крови интактных крыс достоверно выше у высокоустойчивых к недостатку кислорода животных, по

сравнению с низкоустойчивыми. Между индивидуальной устойчивостью к гипоксии, с одной стороны, и показателями прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза – с другой, у интактных крыс существует тесная прямая связь (коэффициенты корреляции составляют от 0,65 до 0,97). Между устойчивостью животных к гипоксии и N-деметиلاзной и п-гидроксилазной активностью ферментов микросом существует обратная корреляция ( $r$  соответственно равен -0,87 и -0,88).

При циркуляторно-гемической гипоксии, вызванной кровопусканием, через 30 мин и 1 ч ее развития у животных с низкой устойчивостью к гипоксии наблюдается более существенное снижение напряжения кислорода в мышцах, по сравнению с высокоустойчивыми, угнетение энергообеспечивающих процессов митохондрий и нарушение равновесия в системе прооксиданты-антиоксиданты в печени. Скорость процессов микросомального окисления в печени на фоне циркуляторно-гемической гипоксии возрастает у низкоустойчивых и снижается у высокоустойчивых животных.

При хронической нитритной гипоксии, вызванной натрием нитритом, уровень метгемоглобина в сыворотке крови в большей степени возрастает у низкоустойчивых к недостатку кислорода крыс, по сравнению с высокоустойчивыми, что вызывает более существенное снижение напряжения кислорода в мышцах животных первой группы, нежели второй. При данном типе гипоксии в печени высокоустойчивых животных увеличивается содержание гидроперекисей липидов, ТБК-активных продуктов, снижается активность супероксиддисмутазы, активность электронно-транспортных цепей микросом и митохондрий. В печени низкоустойчивых крыс возрастает уровень первичных продуктов перекисного окисления липидов с одновременным увеличением активности супероксиддисмутазы и уменьшением содержания ТБК-активных продуктов, что сопровождается более существенным угнетением активности ферментов митохондрий и увеличением активности микросомального окисления.

Степень положительного влияния комбинации липина, селены и пирацетама на процесс метгемоглобиноредукции при гемической гипоксии, вызванной натрием нитритом, превышает действие каждого из фармакологических агентов, применяемых отдельно, а также комбинаций двух препаратов (селены с пирацетамом, липина с пирацетамом, липина с селеной) как у высокоустойчивых, так и у низкоустойчивых к недостатку кислорода животных. Использование липина или его комбинации с селеной частично восстанавливает показатели перекисного окисления липидов и активности антиоксидантной системы у животных обеих групп. Нормализация активности сукцинатдегидрогеназы, цитохромоксидазы, содержания церулоплазмينا, скорости микросомального окисления у высокоустойчивых к гипоксии животных наблюдается при использовании липина с селеной или комбинации трех препаратов. Эффективность комбинации

селены с пираретамом и липина с пираретамом при нитритной гипоксии выражена в большей степени у низкоустойчивых к гипоксии животных.

При использовании каждого из препаратов в отдельности при циркуляторно-гемической гипоксии у крыс с низкой резистентностью к недостатку кислорода лечебно-профилактическая активность в большей степени проявляется у пираретама, у высокоустойчивых животных – у липина. При комбинированном введении липина с пираретамом или с селеной у животных обеих групп частично восстанавливаются показатели перекисного окисления липидов, антиоксидантной системы, систем электронного транспорта митохондрий и микросом в печени. Комбинированное введение липина, селены и пираретама более эффективно у низкоустойчивых крыс, комбинации липина с селеной – у животных с высокой резистентностью к гипоксии.

При комбинированном использовании липина, селены и пираретама при циркуляторно-гемической и нитритной гипоксиях, их влияние на изучаемые показатели в большинстве случаев носят характер потенцирования эффектов у низкоустойчивых к гипоксии животных. У высокоустойчивых крыс при использовании данной комбинации взаимодействие характеризуется суммацией или потенцированием эффектов по влиянию на большинство показателей и антагонизмом – по влиянию на показатели восстановленного глутатиона, активности сукцинатдегидрогеназы и цитохромоксидазы. При нитритной гипоксии взаимодействие между препаратами при их комбинировании (липин с селеной, липин с пираретамом, селена с пираретамом) у высокоустойчивых животных характеризуется суммацией и потенцированием эффектов, у низкоустойчивых к гипоксии крыс – суммацией и антагонизмом эффектов.

Ключевые слова: гипоксия, острая кровопотеря, натрия нитрит, индивидуальная устойчивость, печень, липин, селена, пираретам.

## SUMMARY

**Berezhna I.Yu. Hepatic Lesions in Hemic Hypoxia in High and Low Resistant Animals in Oxygen Lack and Pharmacocorrection of this Condition. – Manuscript.**

Dissertation for obtaining the Candidate of medical sciences degree in speciality 14.03.04 – pathological physiology. I.Y.Horbachevsky Ternopil State Medical University Ministry of Public Health of Ukraine. – Ternopil, 2005.

The dissertation deals with determining the hepatic condition in animals with different hypoxia resistance in circulatory hemic and chronic nitrite hypoxia and lipin, selenium and piracetam efficacy in their isolated and combined application in experimental lesions correction. A considerable decrease of oxygen tension in the tissues have been found to occur in both hypoxia types in the animals with low oxygen

resistance in comparison to high resistant rats, energy-building inhibition processes in mitochondria and the equilibrium disturbance in the oxygen antioxidant hepatic system being observed.

In nitrite hypoxia microsomal oxidative activation has been observed to develop in low resistant oxygen animals comparing to high resistant ones. In isolated using the above mentioned pharmaceuticals lipin has been found to be the most effective in high resistant animals with circulatory hemic hypoxia, piracetam appeared to be the most effective in low resistant animals.

The combination of three pharmaceuticals (lipin, selenium and piracetam) was found to be the most effective in both groups of animals.

Key words: hypoxia, acute blood loss, soc<sup>1</sup> nitrite, individual sensitivity, liver, lipin, selenium, piracetam.