

Резюме. Досліджено клітинні механізми прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН) при гіпертонічній хворобі та доведено, що у хворих на гіпертонічну хворобу для ранньої діагностики ХХН слід застосовувати показники вмісту ендотеліну (ET_K), трансформуючого фактора росту ($TGF-\beta_1$) та пухлиннонекротичного фактора ($TNF-\alpha$); у хворих на гіпертонічну хворобу з ХХН-I у системі клінічного моніторингу прогресування слід застосовувати показники вмісту трансформуючого фактора росту ($TGF-\beta_1$), тоді як при ХХН-II індикатором прогресування є рівень моноцитарного хемоатрактантного протеїну (MCP-1).

Ключові слова: вторинні гломерулярні ураження, гіпертонічна хвороба, прогресування, клітинні механізми.

UDC 616-006.312-036.12:611.018.74

INDICATORS of CELLULAR MECHANISMS of PROGRESSION of CHRONIC KIDNEY DISEASE in PATIENTS with IDIOPATHIC HYPERTENSIA

Romadanova O. I.

Summary. The author has investigated cellular mechanisms of chronic kidney disease (CKD) progression in patients with chronic in idiopathic hypertension and provided evidence that for early diagnostics of CKD in patients with in idiopathic hypertension one should use content indices of endothelin (ET), transforming growth factor ($TGF-\beta_1$) and tumor-necrotizing factor ($TNF-\alpha$); in patients with chronic glomerulonephritis with CKD-I one should use content indices of transforming growth factor ($TGF-\beta_1$) in the system of clinical monitoring, while the level of monocytic chemoattractant protein (MCP-1) is the indicator of progression in case of CKD-II.

Key words: secondary glomerular injuries, idiopathic hypertension, progression, cellular mechanisms.

Стаття надійшла 27.10.2010 р.

УДК 615:547.419.5

О. Л.Тимчишин, В. В.Годован, А. І.Даніленко

ПАТОМОРФОЛОГІЯ ПАРЕНХІМАТОЗНИХ ОРГАНІВ ЩУРІВ НА ТЛІ КУРСОВОГО ВВЕДЕННЯ НОВОЇ БІОЛОГІЧНО АКТИВНОЇ РЕЧОВИНИ МЕДГЕРМУ

Одеський національний медичний університет (м. Одеса)

Робота є фрагментом НДР кафедри загальної та клінічної фармакології «Комплексне експериментальне вивчення фармакологічної активності нових похідних германійвмісних сполук з біолігандами» (№ держреєстрації 0105U008878).

Вступ. У попередніх дослідженнях нами було встановлено, що цілеспрямовано синтезована нова біологічно активна речовина (БАР) в ряду координаційних сполук германію і оксіетилідендифосфонової кислоти – медгерм (купрум-оксіетилідендифосфонатогерманат) є перспективною сполукою для створення на її основі нового лікарського препарату [11, 6].

Увага до даної БАР обумовлена не тільки тим, що ця речовина є комплексною сполукою германію і оксіетилідендифосфонової кислоти, а перш за все тим, що як біоліганд в ній використаний біологічно активний есенціальний мікроелемент – купрум. За-

гальний вміст купруму в тілі людини складає 100–150 мг [1]. Із отриманою з їжею кількістю міді до 2–3 мг на добу, абсорбується в організмі 30 %. Купрум грає важливу роль у метаболічних процесах людини [2]. Даний мікроелемент міститься в організмі у вигляді комплексних сполук з білками (церулоплазмін, гемокупреїн, плацентокупреїн, гепатокупреїн та ін.). 60–90 % купруму плазми крові і 3 % загального вмісту купруму в організмі приходить на долю головного купрумвмісного білку плазми крові церулоплазміну, який виконує ряд важливих в організмі біологічних функцій. Він має антиоксидантну активність, активує окиснення аскорбінової кислоти, біогенних амінів (норадреналіну, серотоніну) і сульфгідрильних сполук, а також інактивує активні форми кисню, запобігаючи перекисному окисненню ліпідів, підвищує стабільність клітинних мембран, бере участь в імунологічних реакціях, іонному обміні [3, 10]. Церулоплазмін стиму-

лює гемопоез, здійснює взаємозв'язок між купрумом і залізом, транспорт купруму до місць синтезу інших купрумвмісних білків, ферментів (цитохромоксидази, тирозинази, аскорбінази та ін.), через яких грає важливу роль у різних метаболічних процесах. Наприклад, будучи кофактором ферменту супероксиддисмутази, який бере участь в нейтралізації вільних радикалів кисню, купрум сприяє антиоксидантному захисту організму [4, 12]. Він також прискорює процеси окиснення глюкози, гальмування розпаду глікогену в печінці, підвищує активність інсуліну, бере участь в процесах тканинного дихання тощо. Крім того, купрум має велике значення для підтримки нормальної структури кісток, хрящів, сухожиль (колаген), еластичності стінок кровоносних судин, легених альвеол, шкіри (еластин) [8]; входить до складу мієлінових оболонок нервів [4]. Цей мікроелемент підвищує стійкість організму до деяких інфекцій, зв'язує мікробні токсини і посилює дію антибіотиків. Він має виразну проти-запальну властивість, пом'якшує прояви автоімунних захворювань [13].

Потреба людини в купрумі залежить від віку, статі, стану організму. Недостатнє або надмірне надходження даного мікроелементу в організм призводить до розвитку ряду захворювань. Накопичені в цей час дані про токсичність купруму та його сполук для людини і тварин неоднозначні і вимагають уважного і коректного походу як з урахуванням токсичності цього металу, так і потреби в ньому, як біоелементі [1]. Даний метал відноситься до речовин з достатньо високою реакційною здатністю. Проте показники гострої токсичності (LD_{50}) найбільш застосовуваних на виробництві і в побуті сполук купруму знаходяться в широкому діапазоні доз: 140 і 940 мг/кг (щури) – хлориста і азотнокисла мідь відповідно [9]. Крім того, слід підкреслити, що у різних видів тварин наголошується неоднакова як токсичність, так і потреба в купрумі. В 1998-2003 роках ВООЗ переглянула колишні оцінки токсичності даного біоелементу, на підставі чого був зроблений висновок: «Ризики для здоров'я людини від нестачі купруму в організмі багато разів вищі, ніж ризики від її надлишку» [14]. Було визнано, що купрум не є причиною розладів травного тракту. Не виявлений і причинно-наслідковий зв'язок між виникненням гепатоцеребральної дистрофії (хвороби Вільсона-Коновалова) і прийомом купруму.

Враховуючи високу біологічну активність і неоднозначність даних щодо токсичності нової складової похідного класу оксіетилідендифосфонатогерманатів – купруму, а також те, що обов'язковим етапом доклінічного випробування вперш синтезованої БАР є вивчення можливих патоморфологічних змін внутрішніх органів [5], метою даного дослідження було встановлення впливу курсового введення медгерму у широкому діапазоні доз на морфологічну картину головних органів елімінації сполук (печінку, нирки) та серця інтактних тварин.

Об'єкт і методи дослідження. Досліди проведено за умов гострого експерименту на щурах

лінії Вістар масою 180-270 г розведення віварію Одеського національного медичного університету (ОНМедУ), яких утримували за звичайних умов доступу до їжі та пиття при 12 годинній зміні циклу освітлення та темряви. Роботу з лабораторними тваринами проводили відповідно до нормативних та біоетичних вимог щодо проведення лабораторних та інших досліджень з використанням експериментальних тварин різних видів. Результати досліджень були схвалені комісією ОНМедУ з питань біоетичного проведення експериментальних досліджень.

Вивчення морфологічних змін внутрішніх органів на тлі курсового введення медгерму проведено на 24 щурах лінії Вістар масою 180-220 г. Після попереднього відбору тварин розділили на 4 групи по 6 осіб. В 1-у (контрольну) групу увійшли щури, які впродовж 14 днів внутрішньоочеревинно (в/ч) отримували 0,9 % розчин хлориду натрію. Тваринам 2-4 груп БАР вводили в/ч впродовж 14 днів відповідно дозами 1/40, 1/80 і 1/160 LD_{50} . Забій тварин призначали шляхом декапітації під легким ефірним наркозом на 15-у добу, через 24 год після останнього введення БАР. Після виведення тварин з досліду проводився їх розтин з оцінкою макро- і мікроморфологічних змін внутрішніх органів. Забій тварин і розтин проводилися в холодній кімнаті на льоду.

Для патоморфологічного дослідження відбиралися шматочки тканини печінки, серця та нирок розміром близько 2 x 2 см, які фіксувалися в 10 % розчині нейтрального формаліну. Відібрані зразки тканин внутрішніх органів доставлялися в лабораторію патоморфології ОНМедУ (свідцтво про атестації № РО-236/2009 р.). Забарвлення препаратів виконувалося за наступними методиками: гематоксиліном і еозином, виявлення PAS-позитивних речовин [7]. Мікроскопія препаратів виконувалася залежно від методики при збільшенні від 80x до 600x на світловому мікроскопі Olympus C41 (Японія).

Результати досліджень та їх обговорення. При макроскопічному дослідженні внутрішніх органів патологічних змін не виявлено як у тварин контрольної, так і дослідних груп.

У тварин контрольної групи при мікроскопічному дослідженні структури тканин печінки, серця і нирок патоморфологічних змін не виявлено.

На тлі курсового введення медгерму морфологія печінки мала деякі особливості. При введенні медгерму дозою 1/40 LD_{50} структура печінки збережена. Однак, порівняно з контролем, виявлено помірно виразне повнокров'я центральних вен і міжчасточкових капілярів. Звертає на себе увагу дифузна гідропічна (балонна) дистрофія гепатоцитів, гіперхроматоз ядер (рис. 1а). На тлі застосування медгерму дозою 1/80 LD_{50} у гепатоцитах також було виявлено ознаки білкової дистрофії, однак менш виразливі (рис. 1б). При введенні медгерму дозою 1/160 LD_{50} у гепатоцитах ознак білкової дистрофії не встановлено (рис. 1в).

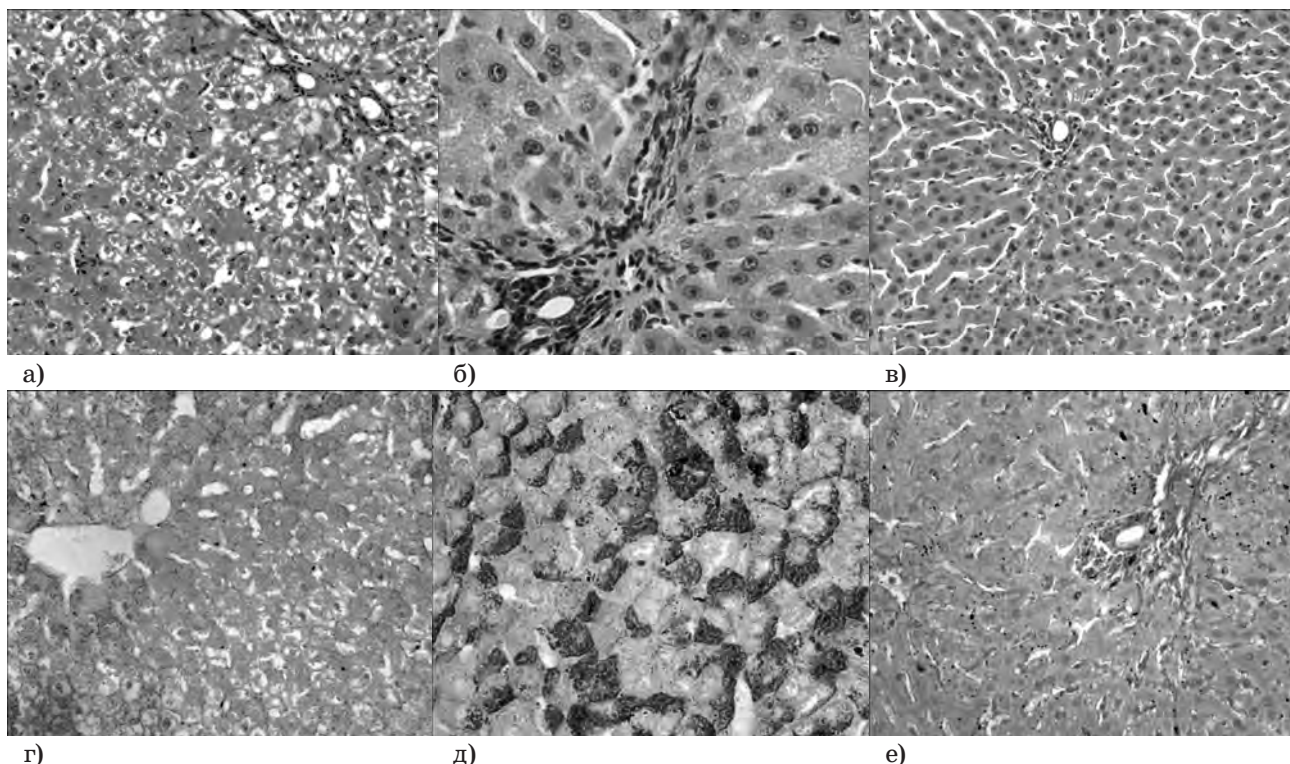


Рис. 1. Морфологічні зміни у тканині печінки на тлі введення різних доз медгерму (а-в - окр. гематоксиліном та еозином, г-е - окр. за А.Л. Шабдашем, ок. $\times 10$, об. $\times 20$, 40)

На тлі введення медгерму дозою $1/40$ ЛД₅₀ виявлено повне зникнення глибоких PAS-позитивних речовин і значне зниження забарвлення дифузно розташованих PAS-позитивних речовин (рис. 1г). При застосуванні БАР дозою $1/80$ ЛД₅₀ глибокі PAS-позитивні речовини в центральній частині часточок відсутні. Інтенсивність забарвлення дифузно розташованих в центральній частині часточок PAS-позитивних речовин знижена. Однак на периферії часточок зберігаються як глибокі, так і дифузно роз-

ташовані PAS-позитивні речовини (рис. 1д). На тлі введення медгерму дозою $1/160$ ЛД₅₀ PAS-позитивні речовини розташовано як глибоко, так і дифузно у центральних та периферичних часточках (рис. 1е). Проте, слід зазначити, що глибокі PAS-позитивні речовини були менш інтенсивні порівняно з тканиною печінки у щурів контрольної групи.

Морфологічні зміни у міокарді та у тканині нирок наведено на рис. 2.

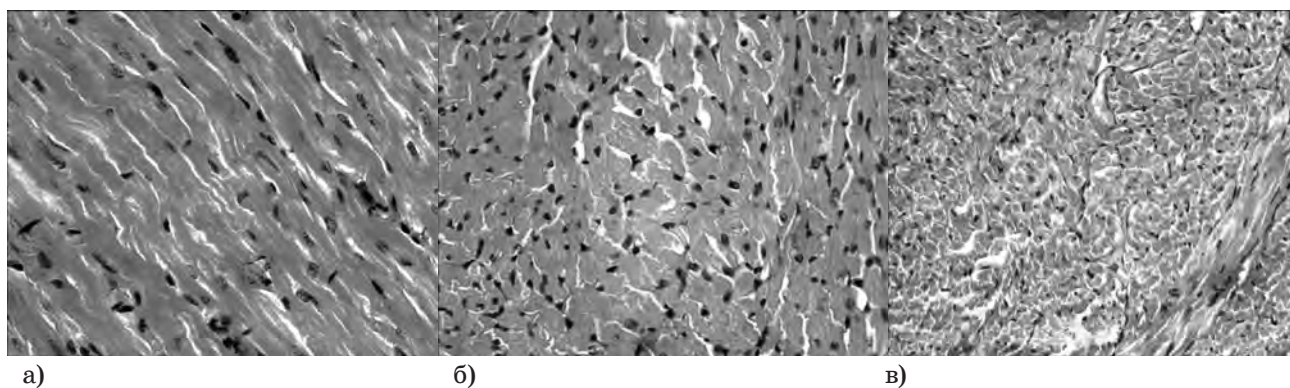


Рис. 2. Морфологічні зміни у міокарді на тлі введення різних доз медгерму. Окр. гематоксиліном та еозином (ок. $\times 10$, об. $\times 40$)

Так, у міокарді на тлі введення медгерму дозою $1/40$ ЛД₅₀ встановлено помірно виразне повнокров'я судин і значна осередкова білкова дистрофія кардіоміоцитів (рис. 2а). В той же час при застосуванні БАР дозою $1/80$ ЛД₅₀ на тлі помірного повнокров'я судин спостерігалось незна-

чні ознаки осередкової білкової дистрофії кардіоміоцитів (рис. 2б). При введенні медгерму дозою $1/160$ ЛД₅₀ у міокарді патологічних змін не виявлено (рис. 2в).

На тлі курсового застосування медгерму дозою $1/40$ ЛД₅₀ у нирках встановлено повнокров'я клу-

бочків і осередкова білкова дистрофія нефроцитів (рис. 3а). При введенні БАР дозою 1/80 ЛД₅₀ у нирках спостерігалось повнокров'я клубочків і білкова дистрофія нефроцитів, однак виразність

цих ознак була менша ніж на тлі застосування медгерму дозою 1/40 ЛД₅₀ (рис. 3б). При введенні медгерму дозою 1/160 ЛД₅₀ у нирках патоморфологічних змін не виявлено (рис. 3г).

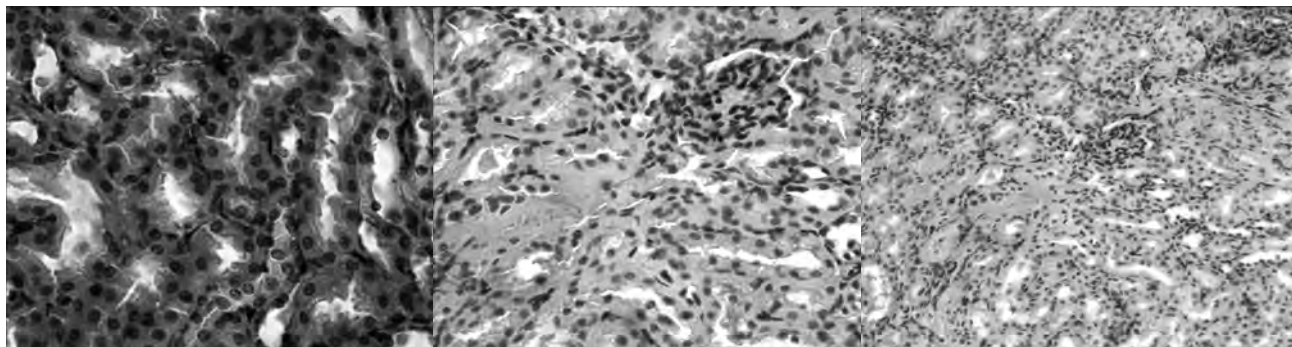


Рис. 3. Морфологічні зміни у тканині нирок на тлі введення різних доз медгерму. Окр. за гематоксилином та еозином (ок. x10, об. x20, 40)

Висновки. В цілому, аналізуючи отримані дані, можна укласти наступне. На тлі курсового внутрішньоочеревинного введення медгерму в широкому діапазоні доз у інтактних щурів встановлено помірні гемодинамічні і незначні зворотні патоморфологічні зміни паренхіматозних органів. Причому ці зміни були більш виразні на тлі введення медгерму дозою 1/40 ЛД₅₀, а при застосуванні середньоефективної дози (1/160 ЛД₅₀) БАР гістологічна картина тканин серця, печінки і нирок не відрізнялася від контролю.

Перспективи подальших досліджень. Враховуючі отримані у цій роботі дані про відсутність грубих незворотних патоморфологічних змін в тканинах паренхіматозних органах при курсовому введенні купрум-оксидетилідендифосфатогерманату (медгерму) у широкому діапазоні доз, а також результати раніше проведених досліджень з вивчення його безпечності у гострому і хронічному експериментах, можна здійснити висновок про низьку токсичність досліджуваної БАР і перспективність її подальшого фармакологічного вивчення.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Антонович Е.А. Токсичность меди и ее соединений. Сообщение первое / Антонович Е.А., Подрушник А.Е., Шуцкая Т.А. // Совр. проблемы токсикологии. — 1999. — № 3. — С. 3-6.
2. Бабенко Г.А. Биологическая роль меди / Г. А. Бабенко — М.: Наука, 1970. — С. 239.
3. Ващенко В. И. Церулоплазмин: от метаболита до лекарственного средства. / В. И. Ващенко, Т. Н. Ващенко // Психофармакол. биол. наркол. — 2006. — Т. 6, № 3. — С. 1254–1269

4. Дзюба А. Н. Лечение рассеянного склероза и динамика антиоксидантного статуса / А.Н. Дзюба Ю.Н. Сорокин // Укр. мед. часопис. — 2008. — № 1. — С. 79 - 82
5. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації / За ред. О.В. Стефанова. — К.: Авіцена, 2001. — 528 с.
6. Кресюн В. Й. Вплив нової біологічно активної речовини медгерм на функціональний стан печінки інтактних щурів / В. Й. Кресюн, В. В. Годован, О. Л. Тимчишин, Л. А. Полукарова // Міжнародний XIII Конгрес світової федерації Українських лікарських товариств, 30 вересня - 3 жовтня 2010 р., Львів: тези доп. — Львів-Київ-Чикаго, 2010. — С. 608
7. Луппа Х. Основы гистохимии / Х. Луппа // М.: Мир. — 1980. — 343 с.
8. Мазепа А. І. Роль міді та цинку в розвитку патології сполучної тканини / А. І. Мазепа, І. В. Мазепа // Медична хімія. — 2002. — Т. 4, № 2. — С. 71-76.
9. Пасьшина Т. Н. Медьсодержащие пестициды. Справочник по пестицидам / Под ред. А.В. Павлова. —К. : Урожай, 1986. —С. 271—272
10. Санина О. Л., Бердинских Н.К. Биологическая роль церулоплазмина и возможности его клинического применения. Обзор литературы. / О. Л. Санина, Н. К. Бердинских // Вопр. мед. химии. — 1986. — Т. 32, Вып. 5 — С. 7–14.
11. Тимчишин О. Л. Гостра токсичність медгерму - нового похідного германієвої солі дифосфонові кислоти з міддю / О. Л. Тимчишин, В. В. Годован, І. Й. Сейфулліна // Одеський медичний журнал. — 2010. — № 2. — С. 23 - 26
12. Goldstein I. M. Ceruloplasmin: a scavenger of superoxid anion radicals / I. M. Goldstein, H. B. Kaplan, H. S. Edelson, G. Weissmann // J.Biol.Chem. — 1979 — V. 254. — P. 4040-4045.
13. Klomp L.W. Ceruloplasmin gene expression in the murine central nervous system. / L. W. Klomp, Z. S. Farhangrazi, L. L. Dugan [et al] // J. Clin. Invest. — 1996. — Vol. 98, N 1. — P. 207–215.
14. WHO (2003). Copper in drinking-water. Background document for preparation of WHO Guidelines for drinking-water quality.- Geneva, World Health Organization (WHO/SDE/WSH/03.04/88).

УДК 615:547.419.5

ПАТОМОРФОЛОГИЯ ПАРЕНХИМАТОЗНЫХ ОРГАНОВ КРЫС НА ФОНЕ КУРСОВОГО ВВЕДЕНИЯ НОВОГО БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОГО ВЕЩЕСТВА МЕДГЕРМА

Тымчишин О.Л., Годован В.В., Даниленко А.И.

Резюме. В статье приведены экспериментальные исследования по изучению влияния внутрибрюшинного введения нового биологически активного вещества (БАВ) в ряду координационных соединений германия и оксиэтилидендифосфоновой кислоты - медгерма (купрум-оксиэтилидендифосфонатогерманат) в широком диапазоне доз на морфологическую картину паренхиматозных органов интактных животных. Установлено, что данное БАВ не вызывает грубых необратимых патоморфоло-

гических изменений в ткани сердца, печени и почек крыс. На фоне введения медгерма в дозе 1/40 ЛД₅₀ регистрируются умеренные гемодинамические и незначительные обратимые изменения морфологической картины этих органов. При использовании средней эффективной дозы (1/160 ЛД₅₀) данного БАВ гистологическая картина исследуемых тканей не отличается от контроля.

Ключевые слова: купрум-оксиэтилендифосфонатогерманат, интактные крысы, морфология.

УДК 615:547.419.5

ПАТОМОРФОЛОГІЯ ПАРЕНХІМАТОЗНИХ ОРГАНІВ ЩУРІВ НА ТЛІ КУРСОВОГО ВВЕДЕННЯ НОВОЇ БІОЛОГІЧНО АКТИВНОЇ РЕЧОВИНИ МЕДГЕРМУ

Тимчишин О. Л., Годован В. В., Даніленко А. І.

Резюме. В статті наведено експериментальне дослідження з вивчення впливу курсового внутрішньоочередового введення нової біологічно активної речовини (БАР) в ряду координаційних сполук германію і оксіетилідендифосфонової кислоти – медгерму (купрум-оксіетилідендифосфонатогерманат) у широкому діапазоні доз на морфологічну картину паренхіматозних органів інтактних тварин. Встановлено, що дана БАР не викликає грубих незворотних патоморфологічних змін у тканинах серця, печінки і нирок щурів. На тлі введення медгерму дозою 1/40 ЛД₅₀ реєструються помірні гемодинамічні і незначні зворотні зміни у морфологічній картині цих органів. При застосуванні середньо-ефективної дози (1/160 ЛД₅₀) даної БАР гістологічна картина досліджуваних тканин не відрізняється від групи контролю.

Ключові слова: купрум-оксіетилідендифосфонатогерманат, інтактні щури, морфология.

UDC 615:547.419.5

PATHOMORPHOLOGY of RATS' PARENCHYMAL ORGANS DUE to COARSE INJECTION of NEW BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUND, MEDGERM

Tymchishin O.L., Godovan V.V., Danilenko A.I.

Summary. The article presents experimental studies of intraperitoneal administration effect of new biologically active substance (BAS) in a series of coordination compounds of germanium and oxyethylidenebiphosphonic acid – medgerm (Cuprum- oxyethylidenebiphosphonogermanate) in a wide doses range on the intact animals parenchymal organs morphological picture. It was established that the BAS does not cause serious irreversible pathomorphological changes in rats' heart, liver and kidney tissue. Due to the medgerm injection in 1 / 40 LD₅₀ dose moderate hemodynamic and minor reversible changes in the morphological patterns of these organs were registered. While using BAS average effective dose (1 / 160 LD₅₀) the tissues histology study does not differ from control.

Key words: Cuprum-oxyethylidenebiphosphonogermanate, intact rats, the morphology.

Стаття надійшла 24.10.2010 р.

УДК 616.833-006.3-071-07-089

М.Д. Тончев

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ НЕВРИНОМ ПЕРИФЕРІЙНИХ НЕРВІВ КІНЦІВОК

Інститут нейрохірургії АМН України ім. акад. А.П.Ромоданова (м. Київ)

Дана стаття є фрагментом наукової теми: «Розробити диференційовані методи хірургічного лікування невринома периферійних нервів», державний реєстраційний номер: 0110U007032.

Вступ. Термін „невринома” протягом багатьох років застосовувався у клініці до всіх новоутворень периферійних нервів, незалежно від їх гістологічної будови. Лише в 1908 році J.Verocay детально обґрунтував концепцію про розвиток пухлин нервів зі шванновської оболонки, об'єднавши їх в самостійну нозологічну групу [7]. Невриноми складають, за даними літератури,

близько 43% пухлин периферійних нервів [1,32]. Тривалість захворювання при пухлинах периферійних нервів до звернення за медичною допомогою в середньому складає 4,5 роки; 7% пацієнтів після видалення крупних пухлин по сукупності захворювань стали інвалідами 2-3 групи, рецидиви та повторні операції спостерігались у 5,6% хворих, а ампутації кінцівок у 1,4% [4,5]. Відсутність комплексного дослідження особливостей клінічного перебігу невринома периферійних нервів ускладнює їх діагностику та визначення відповідної тактики лікування цієї групи хворих.