

18. Яковлев Г.М., Свистов А.С., Миронова М.И. // Эксперим. клин. фармакол.– 1992.– Т.55, № 4.– С.74–76.
19. Dujovny M., Rozario R., Kossovsky N. // Ann. N.Y.Acad. Sci.– 1983.– V.411.– P. 234–244.
20. Gelfand J.A. // J. Trauma.– 1984.– V.24, № 9.– P. 118–122.
21. Jacob S.W., Herschler R. // Cryobiology.– 1986.– V.23, № 1.– P. 14–27.
22. Karcher D., Zowenthal A., Stoppie P. // Neurochem. Res.– 1984.– V.9, № 10.– P. 1423–1430.
23. Kay A.B., Lee T.N., Nagakura T. // Toxicology.– 1983.– V.2, № 14.– P. 248–253.
24. Kharasch N., Thyagarajan B.S. // Ann. N.Y.Acad. Sci.– 1983.– V.411.– P. 391–402.
25. Sabatini S., Wharton J.C., Lim H.K. // J. Pharmacol. Exp. Ther.– 1989.– V.249, № 3.– P. 852–857.
26. Sakai A., Kounts J.L. // Nature.– 1975.– V.257, № 5521.– P. 53–54.

**Л.А.Метелица, Л.Л.Чарочкина, С.Е.Могилевич**

**Влияние димексида на иммуотропную активность сыворотки крови животных**

Изучено влияние димексида на иммуотропную активность сыворотки крови крыс. Показано, что после подкожного введения крысам димексида сыворотка крови этих животных приобретает способность регулировать функции иммунной системы реципиентов – при введении мышам она стимулирует реакции гуморального и клеточного иммунитета, значительно повышается и фагоцитарная активность лейкоцитов крови.

**L.A.Metelitsa, L.L.Charochkina, S.E.Mogilevich**

**Influence of dimethylsulfoxid on immunotropic activity of animals blood serum**

Influence of dimexidum (dimethylsulfoxid) on immunomodulatory ability of rats' serum was investigated. It was shown, that after hypodermic administration of dimexidum to rats the serum of these animals got ability to regulate functions of immune system of recipients – at administration to mice it stimulated reactions of humoral and cellular immunity, considerably raised phagocytic activity of blood's leukocytes as well.

УДК 616.45-001.2:615.214.22.615.214.22.615.5:615.849.5.615.37

**Т.В.Звягінцева, Л.Т.Киричок, Г.С.Кратенко, Е.В.Карнаух,  
Л.П.Черкас, С.Я.Ананько, Т.В.Ганзій**

**Захисна дія тималіну при емоційному стресі в експерименті**

*Харківський державний медичний університет*

Одним з найрозповсюдженіших чинників впливу зовнішнього середовища на організм людини є стрес. Стресовим впливам відводиться важлива роль у виникненні багатьох нейрогенних захворювань [1, 2]. Відомо, що емоційний стрес значно пригнічує адаптивні можливості організму, знижує стійкість функціональних систем до негативної дії інших ендо- і екзогенних чинників, доповнює симптоматику захворювань вегетативними компонентами: підвищенням АТ, тахікардією та ін. [3, 4].

Результати чисельних дослідів свідчать про те, що найефективнішими

протекторами, за умов різноманітних стресових впливів, є засоби, які впливають на фізіологічні механізми захисту організму: процеси саморегулювання, гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову, антиоксидантну та ренін-ангіотензинову системи [5–7]. Однією з ланок стресової реакції є порушення імунорезистентності організму [8]. У зв'язку з цим, є доцільним вивчення антистресових властивостей засобів з імуностимулювальною дією, зокрема, тималіну, який є комплексом поліпептидних фракцій з тимусу тварин та визнаний класичним стимулятором клітинного імунітету [9]. Загальновідомо, що ти-

малін застосовується в комплексній терапії гострих та хронічних запалень, опікової хвороби, трофічних виразок, за умов пригнічення імунітету та хіміотерапії онкозахворювань. Перспективними, щодо корекції стресового стану, є відомості про наявність центральної заспокійливої дії у препаратів тимусу [10], а також погляд на гормони тимусу як на нейротрансмітери з ендорфіноподібною дією [11].

Мета нашого дослідження – вивчення антистресової дії тималіну на моделі емоційного стресу «Конфлікт аферентних подразнень».

**Матеріали та методи.** Досліди виконано на 54 білих статевозрілих щурах лінії Вістар обох статей з масою тіла 160–220 г. У роботі використано модель емоційного стресу (ЕС) «Конфлікт аферентних подразнень» [12], в основу якої покладено дію екстерорецептивних подразників (світло – 150 Вт, звук – 80 дБ) з періодичними ноцицептивним підкріпленням (електричний струм напругою 20 В). При цьому, чергування між собою подразників, що використовувалися, з електричним струмом відбувалося в різній послідовності, безсистемно. Тому, навіть при однакових інтервалах між їхньою дією, у тварин виникали труднощі у формуванні захисту від емоційно-стресового чинника. Тривалість ЕС становила 2 години.

У роботі використовували тималін виробництва «Біофарм» (Київ), який вводили в дозі 100 мг/кг внутрішньошлунково, одноразово, за 1 год до ЕС.

Дослідження склалися із трьох серій, кожна з яких виконувалася на 3 групах (по 6 щурів у кожній групі): 1) інтактний контроль, в якому щурів не піддавали стресу й вони одержували дистильовану воду в аналогічних умовах досліду; 2) ЕС, в якому щурів піддавали стресу (контроль на патологію); 3) дослід з тималіном на тлі стресу, в якому щурів піддавали стресу й вони одержували тималін.

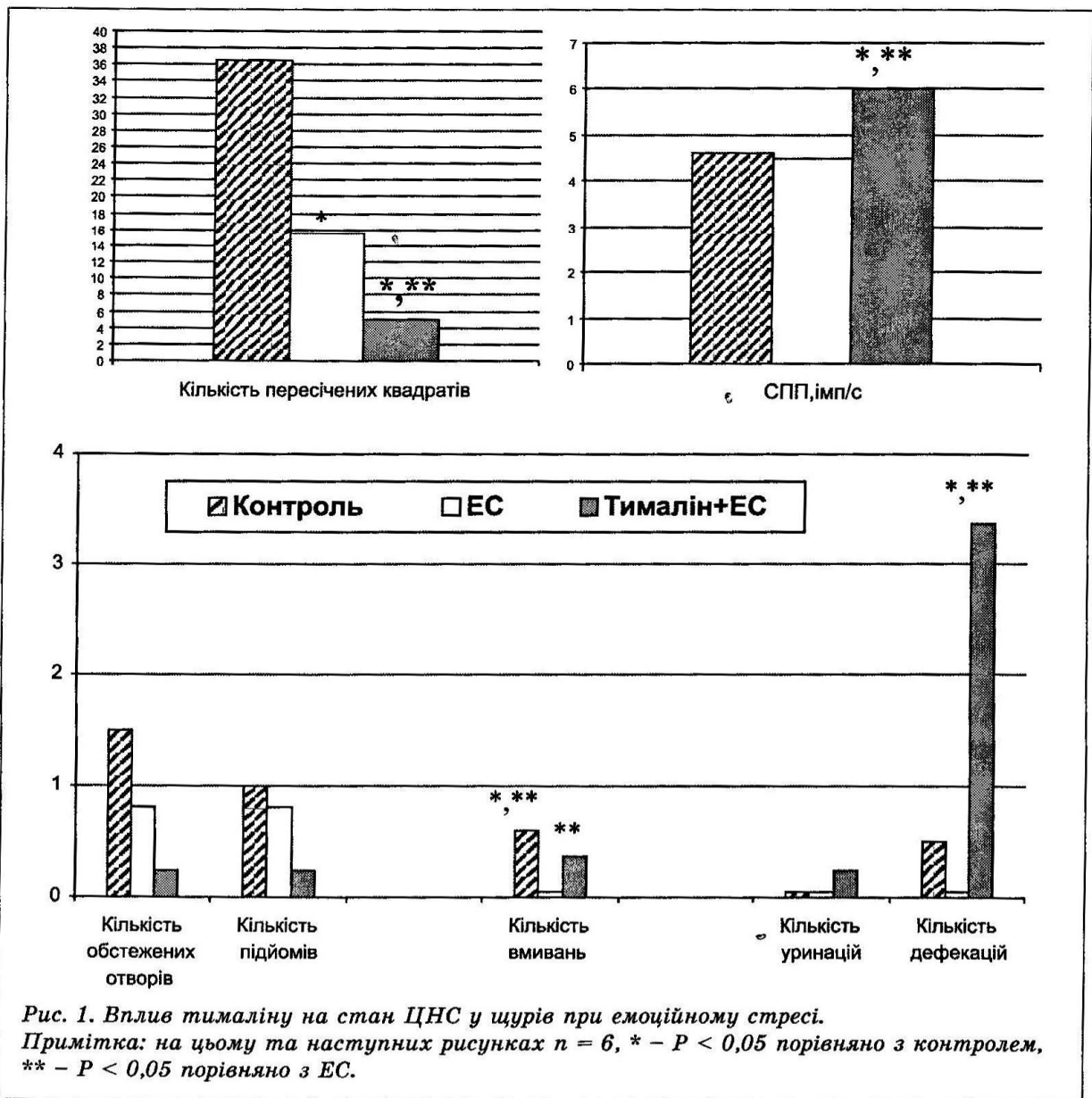
Вплив стресу та антистресову дію препарату вивчали відповідно до методичних вказівок [13]. Функціональний стан ЦНС досліджували за величиною сумаційно-порогового показника і показниками емоційно-поведінко-

вої реакції у «відкритому полі». Реакцію серцево-судинної системи на стрес оцінювали за даними ЕКГ у II стандартному відведенні: частотою серцевих скорочень (ЧСС), амплітудою зубців Т і R, а також за рівнем АТ, що вимірювався за допомогою електроп'езографічного методу. Про стан надниркових залоз судили за величиною коефіцієнта їх маси, перерахованої у відсотках до загальної маси щурів, вмістом аскорбінової кислоти в надниркових залозах, 11-ОКС у плазмі крові та надниркових залозах. Для оцінки інтенсивності вільнорадикальних процесів ПОЛ визначали рівень продуктів, що реагують з 2-тіобарбітуровою кислотою (ТБК-АП): малонового діальдегіду (МДА) та дієнових кон'югатів (ДК) у крові.

З інтегральних показників стану гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи (ГГНС) використовували коефіцієнти маси тимусу і селезінки та стан слизової оболонки шлунка, в якій візуально відмічали кровонаповнення, складчастість, крововиливи, виразки. Фагоцитарну активність нейтрофілів визначали за методом [14], враховуючи такі показники: фагоцитарне число, фагоцитарний індекс та бактеріцидну активність нейтрофілів.

**Результати та обговорення.** ЕС призводить до виникнення у щурів цілої низки порушень з боку ЦНС та інших виконавчих органів, сукупність яких свідчить про розвиток реакції тривоги. Як видно з рис. 1, порушення орієнтовно-дослідницької реакції полягають у зниженні рухової активності тварин за даними «відкритого поля»: кількість пересічених квадратів статистично достовірно зменшується, відмічається тенденція до зниження кількості числа вертикальних підйомів у 1,3 раза й обстежених отворів у 1,9 раза ( $P > 0,05$ ), разом з тим, СПП практично не змінюється. З емоційних показників, зменшується кількість вмивань та дефекацій на 50–60 % ( $P < 0,05$ ), а кількість уринацій не змінюється.

Превентивне введення тималіну статистично достовірно підвищує СПП ( $P < 0,05$ ) відносно контролю й ЕС, що свідчить про посилення процесів галь-



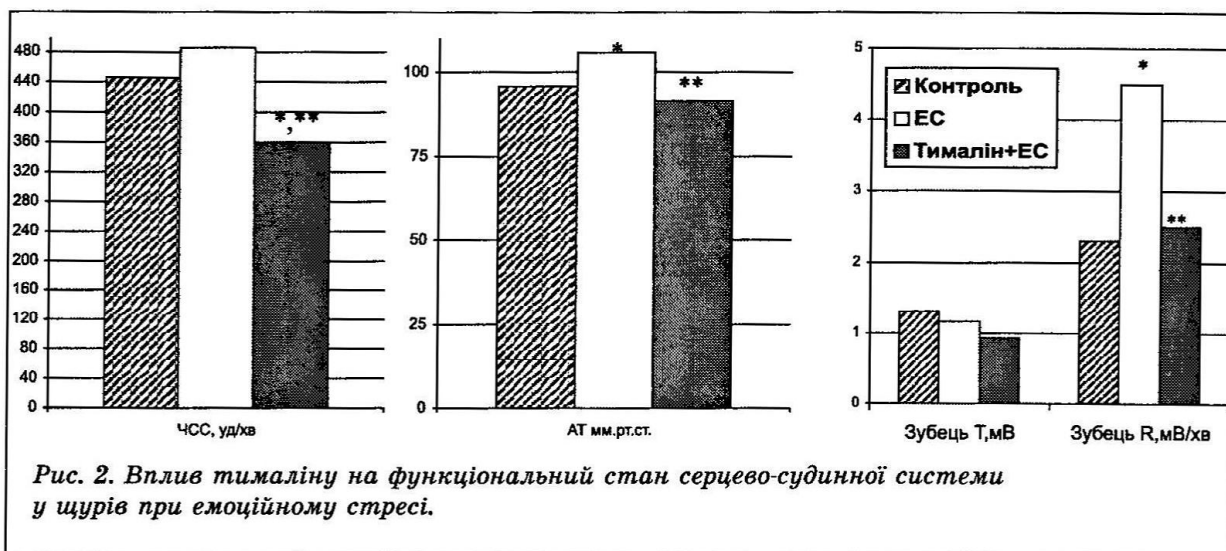
мування в головному мозку і підтверджується ще більшим зниженням рухової активності, порівняно з контролем й ЕС ( $P < 0,05$ ): кількість пересічених квадратів, обстежених отворів, кількість уринацій, кількість підйомів і вмивань достовірно нормалізується (порівняно з контролем,  $P > 0,05$ ), а кількість уринацій і дефекацій статистично достовірно підвищується в 0,25 і в 6,7 раза відповідно.

Вплив ЕС викликає виразні зміни функціонального стану серцево-судинної системи (рис. 2). За даними ЕКГ відмічається тенденція до збільшення ЧСС на 8,9 % ( $P < 0,1$ ). Порушення біоелектричної активності міокарда виявляються статистично достовірним збільшенням амплітуди зубця R на 96 % та тенденцією до зниження на 11 % амплітуди ішемічного зубця T ( $P < 0,1$ ).

Гемодинамічні порушення при ЕС характеризуються розвитком артеріальної гіпертензії – рівень АТ статистично достовірно підвищується на 10 %.

Під впливом тималіну попереджується розвиток стресогенної тахіаритмії: ЧСС статистично достовірно знижується на 26 %, відносно ЕС, і на 19,5 % стає нижчою за контрольний рівень. Рівень АТ та амплітуда зубця R нормалізуються (порівняно з контролем,  $P > 0,05$ ).

Реакція тривоги у щурів при ЕС виявляється виразними змінами з боку надниркових залоз. Відмічаються різноспрямовані зміни коефіцієнтів маси надниркових залоз: лівої – збільшення на 11 %, а правої – зниження на 10 % (порівняно з контролем,  $P < 0,05$ ). Вміст аскорбінової кислоти в тканині надниркових залоз статистично досто-



вірно виснажується на 38 %, а вміст 11-ОКС достовірно зростає в 2,9 раза у тканинах надниркових залоз, й у 7,3 раза у плазмі крові (рис. 3).

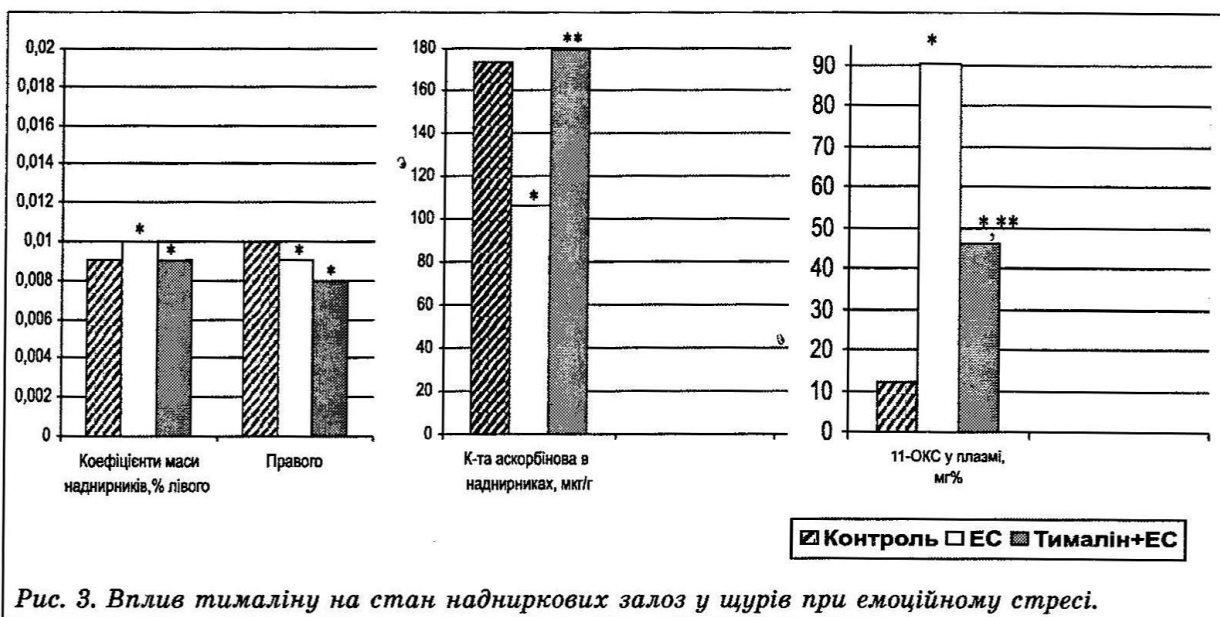
З боку інтегральних показників функціонального стану ГГНС при ЕС статистично достовірні зміни відмічаються за показниками коефіцієнтів маси тимуса, що зменшуються на 53 % відносно контролю (рис. 4). Решта досліджених показників залишаються стабільними за умов ЕС. Візуально, морфологічне дослідження слизової оболонки шлунка при ЕС свідчить, що у всіх щурів має місце гіперемія, набряк, ін'єкованість складок, у 50 % тварин краплинні крововиливи, у 1 випадку – великий крововилив.

На цьому фоні превентивне введення тималіну знижує виразність стресової реакції з боку надниркових залоз та ГГНС у вигляді нормалізації коефіцієнтів маси лівої надниркової залози,

вмісту в надниркових залозах аскорбінової кислоти та 11-ОКС (порівняно з контролем,  $P > 0,05$ ). При цьому, коефіцієнти маси правої надниркової залози і тимуса залишаються на рівні ЕС, а вміст 11-ОКС у плазмі крові знижується відносно ЕС на 48,7 %, але повністю не нормалізується (порівняно з контролем,  $P < 0,05$ ).

На стабільному рівні, як у контролі так і при ЕС, визначаються коефіцієнти маси селезінки. Під впливом тималіну поліпшується стан слизової оболонки шлунка, зменшується виразність гіперемії, а у 50 % щурів патологічні порушення повністю попереджуються.

За умов використаної моделі гострого ЕС, реєструється значне стресіндуковане посилення реакцій вільнорадикального ПОЛ, що оцінюється за статистично достовірним зростанням рівня МДА в сироватці крові у 4,8 раза ( $P < 0,05$ ) і рівня ДК у 3,3 раза (рис. 5).



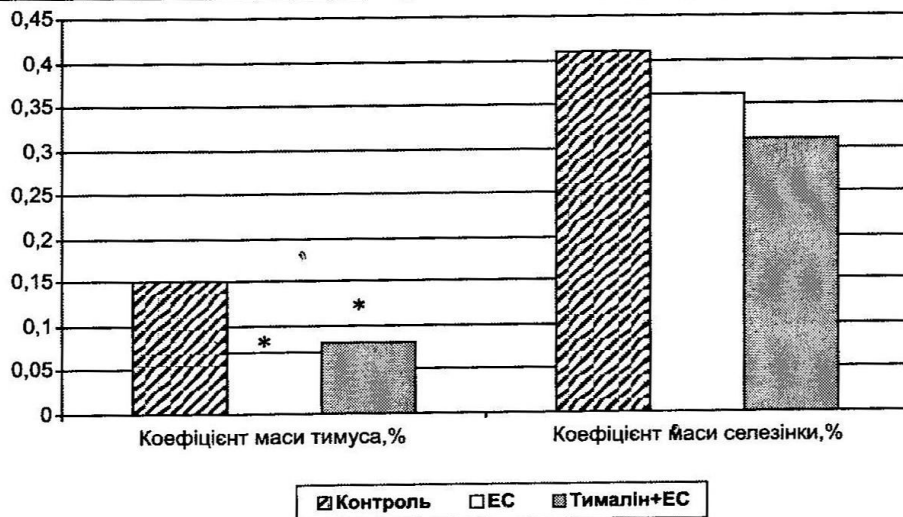


Рис. 4. Вплив тималіну на інтегральні показники гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи у щурів при емоційному стресі.

Превентивне введення тималіну нормалізує рівень МДА (порівняно з контролем,  $P > 0,05$ ), при цьому рівень ДК достовірно знижується відносно ЕС на 24 % (порівняно з ЕС,  $P < 0,05$ ), але повністю не нормалізується (порівняно з контролем,  $P < 0,05$ ).

Як свідчать дані рис. 6, змодельований ЕС не викликає значних порушень з боку досліджених імунологічних показників. Зниження фагоцитарного індексу та бактерицидної активності нейтрофілів, а також підвищення фагоцитарного числа не є достовірними ( $P > 0,05$ ).

Разом з тим, застосування тималіну за цих умов призводить до підвищення фагоцитарного індексу на 5,2 % та фагоцитарного числа на 30 %, порівняно з контролем ( $P < 0,05$ ).

Результати проведених досліджень свідчать про те, що емоційно-стресове напруження у щурів виявляється розвитком реакції тривоги, яка характеризується порушенням орієнтовно-дослідницької реакції у вигляді зниження рухової активності тварин у «відкритому полі», порушенням функціонального стану серцево-судинної системи за типом превалювання симпатико-адреналового тону у вигляді тахікардії, ішемії міокарда та артеріальної гіпертензії. Стрессова реакція також характеризується напруженістю кортикостероїдної функції у щурів, що підтверджується виснаженням вмісту аскорбінової кислоти на 38 % та зростанням 11-ОКС у 2,9 раза у тканині надниркових залоз, й у 7,3 раза в плазмі крові.

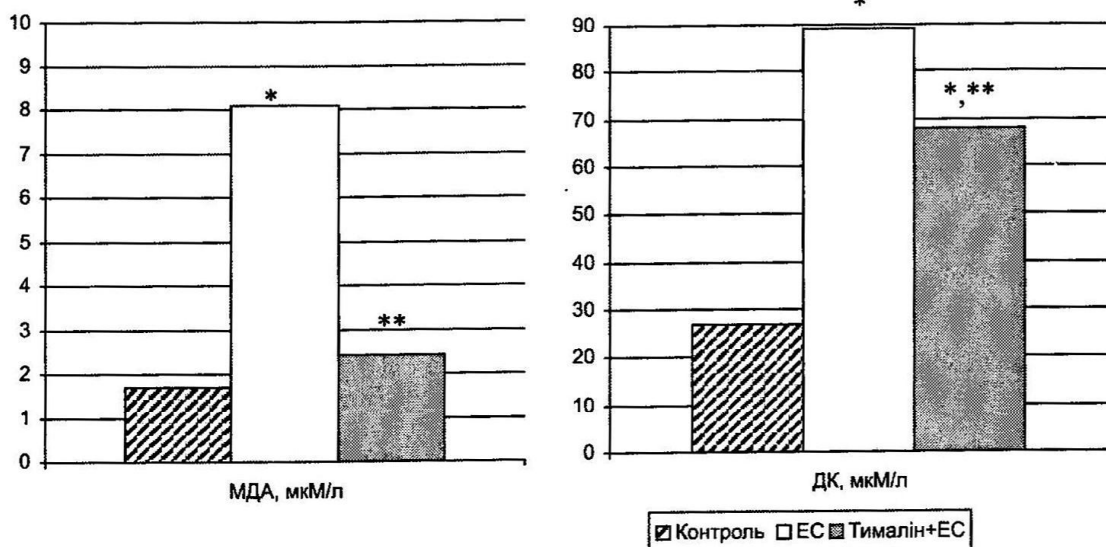


Рис. 5. Вплив тималіну на стан процесів ПОЛ при емоційному стресі.

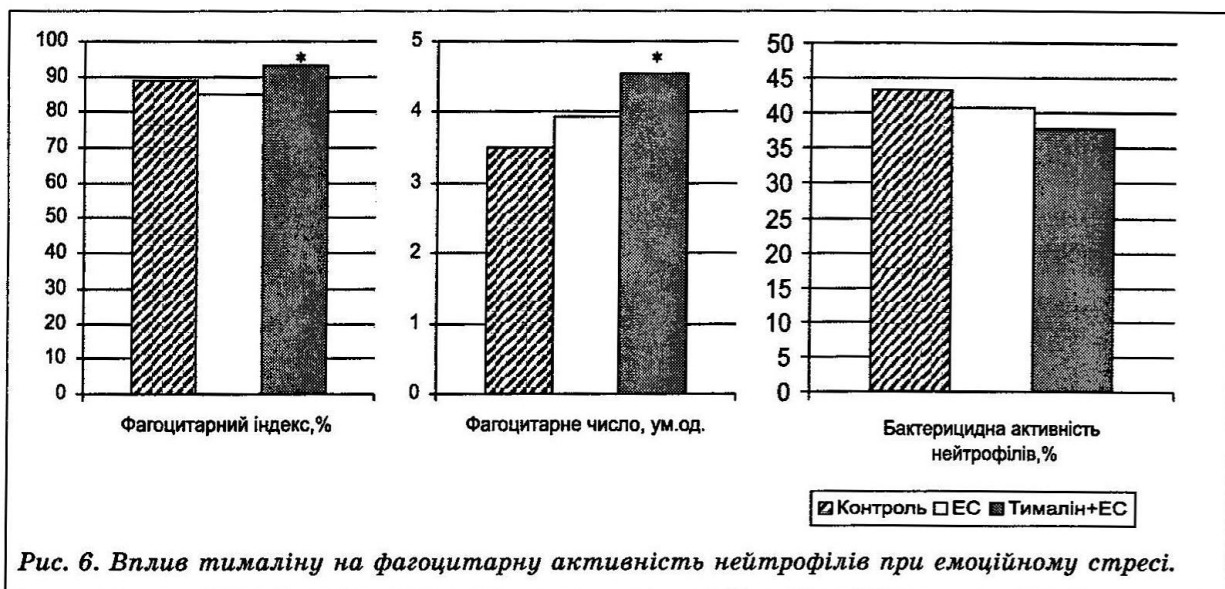


Рис. 6. Вплив тималіну на фагоцитарну активність нейтрофілів при емоційному стресі.

При ЕС порушується стан ГГНС в цілому, відмічається достовірне зменшення коефіцієнтів маси тимусу на 53 %, а при візуальному дослідженні слизової оболонки шлунка у всіх щурів відмічаються дистрофічні зміни у вигляді гіперемії, набряку та крововиливів. Надмірне стрес-індуковане посилення процесів вільнорадикального ПОЛ, як ключового ланцюга у патогенезі стресорного ушкодження тканин, внаслідок порушення міцності мембранних структур, та показника інтенсивності стресової реакції, в наших дослідках характеризується зростанням рівня МДА в сироватці крові у 4,8 раза й ДК – у 3,3 раза.

Результати проведених дослідів з превентивним введенням тималіну свідчать про те, що за умов ЕС він виявляє стреспротекторну дію у вигляді статистично достовірної нормалізації таких показників стану ЦНС, як кількість вертикальних підйомів і вмивань, показників біоелектричної активності міокарда (амплітуди зубців R і T), рівня АТ, нормалізації стану надниркових залоз, за показниками їх коефіцієнтів маси і вмісту аскорбінової кислоти та 11-ОКС. З числа інтегральних показни-

ків ГГНС, відмічається нормалізація коефіцієнта маси тимуса й значне поліпшення стану слизової оболонки шлунка. Виразне пригнічення ПОЛ, у вигляді нормалізації рівня МДА у плазмі крові та зниження в ній ДК, можна розглядати як вияв антиоксидантної дії тималіну, яка поєднується з оптимізуючим впливом і на показники фагоцитарної активності нейтрофілів. Одержані результати є теоретичним обґрунтуванням для подальшого дослідження тималіну як стреспротектора.

### Висновки

1. Досліджений препарат тималін виявляє антистресові властивості на моделі експериментального емоційного стресу «Конфлікт аферентних подразнень».
2. Антистресова дія тималіну реалізується шляхом центральної седативної, гіпотензивної, кардіопротекторної, антиоксидантної дії та за рахунок захисту гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи.
3. Тималін виявляє імуностимулювальну дію, за умов експериментально-емоційного стресу.

1. Никонов В.В. Стресс. Современный патофизиологический подход к лечению. – Харьков: Консул, 2002. – 237 с.
2. Вальдман А.В. Фармакологическая регуляция эмоционального стресса. – М.: Медицина, 1979. – 343 с.
3. Федоров И.В. // Косм. биология и авиакосм. медицина. – 1980. – Т.14, №3. – С. 3–10.
4. Бутенко Г.М., Терешина О.П. // Международный мед. журн. – 2001. – №3. – С. 91–94.
5. Стефанов О.В., Шеремета Л.М., Гудивок Я.С. та ін. // Ліки. – 2006. – №1–2. – С. 48–51.
6. Киричек Л.Т., Звягинцева Т.В., Щербакова-Шлотгауэр Н.Р. и др. // Медицина сегодня и завтра. – 2004. – №4. – С. 19–25.

7. Кратенко Г.С. Фармакологічна корекція стресу шляхом впливу на обмін триптофана: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.– Київ, 1995.– 29 с.
8. Сагин М.Р., Никитюк Д.Б. Иммуная система, стресс и иммунодефицит.– М.: АПП «Джангар», 2000.– 184 с.
9. Кузник Б.И., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. и др. // Фармакология и токсикология.– 1983.– № 3.– С. 69–71.
10. Абрамов Ю.Б., Козлов А.Ю., Торгованова Г.В. // Вес. рос. конф. «Нейроиммунопатол.»: Тез. докл.– Москва, 1999.– С. 3–4.
11. Носик Н.Н., Паршина О.В., Сухих Г.Т. и др. // Вопр. вирусологии.– 1985.– Т.30, №6.– С. 729–732.
12. Ведяев Ф.П., Воробьёва Т.М. Модели и механизмы эмоциональных стрессов.– Харьков: Здоровье, 1983.– 134 с.
13. Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації за ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова – Київ, 2001.– С. 457–471.
14. Кудрявицкий А.И. //Лаб. дело.– 1985.– №1.– С. 45–47.

**Т.В.Звягинцева, Л.Т.Киричек, А.С.Кратенко, Э.В.Карнаух, Л.П.Черкас,  
С.Я.Ананько, Т.В.Ганзий**  
**Защитное действие тималина в условиях эмоционального  
стресса в эксперименте**

Изучено антистрессовое действие тималина (100 мг/кг) на модели эмоционального стресса «Конфликт афферентных раздражений». Установлено, что стрессзащитный эффект препарата реализуется за счет центрального седативного, гипотензивного, кардиопротекторного, антиоксидантного действия. Тималин защищает гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему и проявляет иммуностимулирующее действие в условиях экспериментального эмоционального стресса.

**T.V.Zvyagintseva, L.T.Kiricheck, A.S.Kratenko, E.V.Karnauh, L.P.Cherkas,  
S.Y.Ananko, T.V.Ganziy**  
**Thymaline protective action in experimental emotional stress**

Thymalines antistressive action on «Conflict of afferent irritations» model emotional stress was determined. Stressprotective effect of the medicine was realized by central sedative, hypotensive, cardioprotective, antioxidant action was investigated. Thymaline protects hypothalamo-hypophyza-suprarenal system and shows immunostimulative effect in experimental emotional stress.

УДК 615.277.3

**Г.П.Павловська, О.О.Хавич, Н.І.Шарикіна, Н.Я.Скульська**

**Вплив біфолару на активність  
глюкозо-6-фосфатдегідрогенази**

*ДУ «Інститут фармакології та токсикології АМН України», м. Київ*

Пошук синтетичних протипухлинних засобів та вивчення механізмів їх дії донині залишається актуальним [1]. При протипухлинній фармакотерапії не є виключеним вплив препарату на активність різних ферментних системи в організмі хворого. Тому нами було визнано за доцільне з'ясувати можливість впливу протипухлинного препарату біфолар на ключовий фермент

пентозофосфатного циклу – глюкозо-6-фосфатдегідрогеназу (Г6ФДГ). Пентозофосфатний цикл, як відомо, був відкритий Варбургом, під час проведення дослідів з окиснення глюкозо-6-фосфату в 6-фосфоглюконат. Цей шлях деградації глюкози називають ще як «прямий шлях окиснення» або «оксидативний шлях пентоз». При порушеннях пентозофосфатного циклу редукується подвійний зв'язок між 4 та 5 ато-