

**Реферат**

**СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ДІАГНОСТИКУ ТА ДЕЯКІ КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ЕКСУДАТИВНИХ ПЛЕВРИТІВ**

Ліскіна І.В., Вишнеvsька Г.М.

Ключові слова: ексудативний плеврит, інвазивна біопсія плеври.

Проведене ретроспективне дослідження, метою якого було визначення основних діагностичних хірургічних процедур, що використовуються при діагностиці плеврального випоту різного походження, а також клініко-морфологічних особливостей найбільш розповсюджених за етіологією ексудативних плевритів. Матеріалом дослідження були історії хвороби пацієнтів стаціонару НІФП з плевральними випотами різної етіології за 2000, 2005 та 2009 роки та обов'язковою діагностичною біопсією плеври; результати патогістологічного та імуногістохімічного досліджень біоптатів. Результати дослідження: проведена оцінка результативності методів забору біопсій – трансторакальної біопсії плеври, торакоскопії та відеоторакоскопії. Визначені найбільш розповсюджені за етіологією плеврити, що потребували діагностичної біопсії. Уточнені гендерні та вікові характеристики пацієнтів з різною природою ексудативних плевритів. Представлені найбільш характерні морфологічні ознаки біопсій плеври при різній природі плевритів. Висновки. Найбільш інформативним є матеріал біопсій плеври, отриманий при діагностичній відеоторакоскопії (99,41 %). В останні роки відмічається відносно однакове кількісне співвідношення найбільш розповсюджених ексудативних плевритів різної етіології за результатами діагностичних біопсій. Плеврити різної етіології мають низку характерних клінічних проявів, а також патогномонічні діагностичні морфологічні ознаки.

**Summary**

**CONTEMPORARY CONCEPTIONS ON DIAGNOSTIC AND SOME CLINICAL AND MORPHOLOGICAL ASPECTS OF EXUDATIVE PLEURISY**

Liskina I.V., Vyshnevskaya A.M.

Key words: exudative pleurisy, invasive pleural biopsy.

Retrospective research was aimed to determine basic diagnostic surgical procedures used in diagnostics of pleural effusion of different origin as well as clinical and morphological features of the most widespread exudative pleurisies. Materials of research were case histories of patients with pleural effusion of different etiology who had undergone obligatory diagnostic biopsy of parietal pleura in surgical hospital of National Institute of Phthisiology and Pulmonology for 2000, 2005 and 2009 years; findings of pathohistological and immunohistochemical biopsy results. Results of research: the estimation of effectiveness of different methods as the transthoracic pleura biopsy, thoracoscopy and videothoracoscopy was carried out. The most widespread by etiology pleurisies requiring diagnostic biopsy were established. Gender and age-related characteristics of patients with different nature of exudative pleurisies were elucidated. The most characteristic morphological signs of pleural biopsies on account of different origin of pleurisies were shown. Conclusions: most informative is material of pleural biopsy received by diagnostic videothoracoscopy (99.41 %). On results of diagnostic biopsy relatively constant ratio of the most widespread exudative pleurisies of different etiology is observed the last years. The pleurisies of different etiology have some characteristic clinical displays, and also pathognomonic diagnostic morphological signs.

УДК: 615 + 616.8 – 009.85 – 092.9

**Луценко Р.В.**

**КОРЕКЦІЯ ПОХІДНИМИ 2-ОКСОІНДОЛІНІВ ПОРУШЕНЬ МЕТАБОЛІЧНИХ ПРОЦЕСІВ У ПЕЧІНЦІ ПРИ ГОСТРОМУ СТРЕСІ**

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава», Україна

*В експериментах на білих щурах-самцях досліджено вплив похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти (сполуки 18 і 1407 у дозі 12 мг/кг) та референс-препарату мексидолу (100 мг/кг) на обмін амінокислот, пуринів і білірубіну у щурів при гострому стресі. Показано, що гострий іммобілізаційний стрес через 1 годину після завершення дії стресорного фактора викликає збільшення в сироватці крові вмісту сечовини, сечової кислоти, креатиніну і порушує обмін білірубіну. Превентивне застосування похідних 2-оксоіндоліну і мексидолу вірогідно корегувало метаболічні порушення при стресі. При цьому речовина 18 за ефективністю не поступалась мексидолу.*

Ключові слова: похідне 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти, гострий стрес, метаболічні зміни.

Відомо, що печінка є ключовим органом, який відповідає за гомеостаз у організмі і чутливо реагує на дію будь-яких зовнішніх факторів [17].

Вплив негативних чинників викликає у цьому органі реактивні зміни, які за певних умов, можуть стати основою для розвитку патологічного про-

цесу в гепатобіліарній системі. Оскільки такі фактори можуть розглядатися як стресори, то зрозуміло, що стрес-синдром супроводжується ушкодженнями печінки і призводить до загострення або розвитку патологічних процесів у цьому органі [15]. Це дозволяє вважати, що стреспротективна дія біологічно активних речовин є передумовою для їх гепатопротективної активності взагалі [15]. Такі міркування дають підстави для поглибленого експериментального дослідження гепатотропних властивостей нових похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти при гострому стресі.

Вони досліджуються у якості сполук, які здатні корегувати різноманітні порушення ЦНС. У них виявлені антигіпоксичні, ноотропні, антидепресивні, антиоксидантні властивості, які можуть становити підґрунтя для позитивної дії речовин при стресі [1, 6, 20]. Однак вплив похідних 2-оксоіндоліну на метаболічні процеси і функціональний стан печінки при стресі вивчено недостатньо.

У якості препарату порівняння обрано синтетичний антиоксидант мексидол, який володіє поліорганними захисними властивостями, зокрема гепатопротекторними, при гострому стресі [5, 13]. Він здатен обмежувати розвиток стрес-реакції, як на рівні ЦНС, так і на рівні ефекторних органів [3, 12].

Мета роботи – дослідити вплив похідних 2-оксоіндоліну кислоти на обмін амінокислот, пуринів і детоксикаційну функцію печінки при гострому стресі.

### Матеріали і методи дослідження

Експерименти виконані на 50 статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар. Тварин утримували на звичайному харчовому і питному режимі з дотриманням Міжнародних рекомендацій Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, що використовуються в експериментальних дослідженнях (1997). Досліди проводили у стандартних умовах з 12<sup>00</sup> до 20<sup>00</sup> години. Субстанції з умовним позначенням 18 і 1407 вводили у дозі 12 мг на кг маси тіла внутрішньоочередно за 1 годину до початку гострого трьохгодинного годинного іmobilізаційного стресу за Сельє. Контрольній групі вводили розчинник. У якості референс-препарату застосовували мексидол у дозі 100 мг/кг маси тіла у вигляді комерційного препарату фірми ("Наука-Центр Фарма", Москва, Росія). Через 1 годину після завершення стресу щурів піддавали евтаназії під тіопенталовим наркозом (50 мг/кг) шляхом забору крові з серця до його зупинки. У сироватці крові досліджували вміст сечовини, сечової кислоти, креатиніну, загального білірубіну і його фракцій на біохімічному аналізаторі з використанням реактивів фірми "Пліва-Лахема" (Чехія). Одержаний цифровий матеріал обробляли за допомогою програми Microsoft Statistika 6.0 з використанням критерію t Ст'юдента для незалежних вибірок [4, 8].

### Результати дослідження та їх обговорення

Встановлено, що через 1 годину після завершення стресорного впливу вміст сечовини в сироватці крові вірогідно зростає порівняно з контрольною групою (таблиця).

Збільшення вмісту сечовини у сироватці крові після впливу гострого стресу зумовлено інтенсивним розпадом білка в організмі дослідних тварин у початкову стадію загального адаптаційного синдрому і підвищенням на цьому фоні синтезу сечовини з амінокислот. Також відомо, що дія стресорного фактора призводить до посиленої секреції глюкагону, яка активує цикл сечовини [17].

Після дії надзвичайного чинника розвиток стрес-синдрому супроводжується збільшенням вмісту сечової кислоти у 1,3 рази порівняно з контролем (див. табл.).

Збільшення рівня сечової кислоти у сироватці крові експериментальних тварин, які перебували у стані стресу, пояснюється тим, що в стадію тривоги активуються процеси розщеплення пуринових нуклеотидів, кінцевим продуктом обміну яких є сечова кислота [7].

Відомо, що урикоземія є одним з ключових факторів який сприяє розвитку і загострення подагри та інших захворювань суглобів [16]. Вочевидь ці дані свідчать, що стресори різної інтенсивності і тривалості відіграють певну роль в етіопатогенезі подагри і обмінних поліартритів.

Дослідження вмісту креатиніну показало, що його рівень після моделювання стресу вірогідно підвищився порівняно з контрольною групою тварин (див. табл.). Зміни вмісту креатиніну, на нашу думку, обумовлені підвищенням катаболізм білків та амінокислот, що характерно для першої стадії стрес-синдрому [17].

Дія гострого стресу на організм супроводжувалась підвищенням вмісту загального білірубіну у 3,9 рази ( $p < 0,001$ ), як за рахунок вірогідного зростання прямої так і непрямої його фракції (див. табл.).

Це свідчить, що у білих щурів у ранньому після стресовому періоді змінювалась дезінтоксикаційна функція печінки, у вигляді зменшення екскреторної функції печінки, що підтверджувалось підвищенням концентрації загального і непрямого білірубіну в сироватці крові. Імовірно, це вказує на порушення механізмів захоплення, які відіграє головну роль у знешкодженні білірубіну. Провідне значення у процесах кон'югації відіграють мембранозв'язаних транспортних систем, які беруть участь у захваті непрямого білірубіну. Функціонування систем детоксикації може порушуватись внаслідок ушкодження мембран гепатоцитів продуктами ліпопероксидації [9], оскільки відомо, що при гострому стресі підвищується перекисне окиснення ліпідів [14]. Одним із механізмів ушкодження дезінтоксикаційної функції печінки на фоні стресіндукованого перекисного окиснення ліпідів, є також посилена витрата та зменшення синтезу глутатіону, який ві-

діграє провідну роль у детоксикаційних реакціях органу [19].

Профілактичне введення мексидолу позитивно впливало на дезінтоксикаційну функцію печінки стресованих щурів (див. табл.). За цих умов концентрація сечовини в сироватці крові зменшувалась у 1,4 рази порівняно з величиною рівня цього показника без корекції. Крім того, препарат вірогідно попереджав підвищення в сироватці крові рівня сечової кислоти і креатиніну порівняно з контрольною групою (див. табл.). Вплив мексидолу характеризувався вірогідним зниженням концентрації загального білірубину в сироватці крові на фоні незмінного рівня прямого білірубину. Водночас вміст непрямого білірубину знизився у 2,1 рази порівняно зі стресом без корекції (див. табл.).

Результати експериментів свідчать про регуляторний вплив мексидолу на показники азотистого і пуринового обміну при стресі. Він може ґрунтуватись на регуляції препаратом центральних нейроендокринних механізмів стрес-реакції [2]. Іншим імовірним механізмом впливу мексидолу на метаболічні реакції також може бути безпосередня його участь у регуляції мітохондріальних процесів у печінці, де локалізовано цикл сечовини. Відомо, що на фоні застосування мексидолу активується сукцинатаоксидазний шлях окислення, який супроводжується відновленням піридиннуклеотидів, флавопротеїнів і збільшенням мембранного потенціалу мітохондрій [10]. Водночас важливе те, що мексидол здатний збільшувати анаболічні процеси і синтез інформаційних макромолекул [3].

Покращення процесів дезінтоксикації під впливом препарату, які можуть бути пов'язані з

використанням відновленого глутатіону, який бере безпосередню участь у процесах кон'югації і знешкодження ендогенних і екзогенних шкідливих речовин. Іншим механізмом профілактичного впливу мексидолу на дезінтоксикаційну функцію печінки при гострому стресі очевидно є його позитивна дія на процеси обміну вуглеводів. Нами встановлено, що мексидол спроможний попереджувати зменшення запасів глікогену і глюкози в печінці та сироватці крові стресованих тварин [11]. Енергізуючий вплив мексидолу на клітини печінки можна пояснити безпосереднім стимулюванням циклу три карбонових кислот [18], а також антиоксидантною активністю препарату, що сприяє підтриманню дезінтоксикаційної функції печінки на належному рівні.

Профілактичне застосування похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти з умовними позначеннями 18 і 1407 попереджало порушення метаболічних процесів при гострому стресі (див. табл.). Введення обох сполук в рівній мірі викликало зменшення вмісту сечової кислоти (в середньому у 1,2 рази) у порівнянні з контрольною групою. В той же час речовина 18 вірогідно попереджала зростання рівня креатиніну в сироватці крові підданих стресу щурів (див. табл.).

Встановлено, що сполука 18 вірогідно попереджала підвищення концентрації загального білірубину в сироватці крові за рахунок зменшення прямого у 2,1 рази і непрямого білірубину у 3,1 рази порівняно зі стресом без корекції. Аналогічним чином впливала речовина 1407 на обмін білірубину при гострому стресі, тобто вірогідно запобігала розвитку гіпербілірубінемії порівняно з контролем (див. табл.).

*Таблиця  
Корекція похідними 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти обмін амінокислот, пуринів і білірубину при гострому стресі*

Група тварин, n=10	Сечовина, ммоль/л	Сечова кислота, мкмоль/л	Креатинин, мкмоль/л	Загальний біліру-бін, мкмоль/л	Прямий біліру-бін, мкмоль/л	Непрямий біліру-бін, мкмоль/л
1. Інтактні	5,68±0,14 >0,25	55,6±4,21 >0,25	43,9±0,76 >0,25	3,63±0,18 >0,25	1,13±0,13 >0,25	2,5±0,19 >0,25
2. Стрес (контроль) P <sub>1-2</sub>	8,28±0,32 <0,001	69,5±1,96 <0,01	50,3±1,05 <0,05	14,3±1,16 <0,001	3,75±0,45 <0,001	10,5±0,91 <0,001
3. Стрес + мексидол P <sub>2-3</sub>	5,97±0,63 <0,01	58,3±4,37 <0,05	45,9±1,32 <0,05	9,2±1,37 <0,02	4,2±0,56 >0,25	5,0±0,98 <0,001
4. Стрес + сполука 18 P <sub>2-3</sub>	7,59±0,25 <0,1	57,9±3,48 <0,01	46,6±0,67 <0,05	5,13±0,78 <0,001	1,75±0,35 <0,001	3,38±0,46 <0,001
3. Стрес + сполука 1407 P <sub>2-3</sub>	8,24±0,76 >0,25	59,1±4,23 <0,05	49,8±0,93 >0,25	5,38±0,61 <0,001	1,50±0,27 <0,001	3,88±0,42 <0,001

Як бачимо, похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти певною мірою регулювали обмін амінокислот і пуринів та попереджали розвиток гіпербілірубінемії при гострому стресі. При цьому за ефективністю регулювати біохімічні зміни в сироватці крові на фоні гострого стресу сполука 18 не поступалась мексидолу.

Отримані результати свідчать про регуляторний вплив похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти з умовним позначенням 18 і 1407 на показники азотистого, пуринового і обміну білірубі-

ну при стресі, які можуть ґрунтуватись на регуляції речовинами центральних нейроендокринних механізмів стрес-реакції. Оскільки показаний позитивний превентивний вплив цих субстанцій на розлади поведінки при гострому стресі. Іншим імовірним механізмом впливу на метаболічні реакції в умовах екстремального стану експериментальних тварин можна вважати безпосередню участь субстанцій у регуляції мітохондріальних процесів у печінці (в цих органах локалізований цикл сечовини). Адже описано, що похідні 2-

оксоіндолінів регулюють окисно-відновні процеси в організмі [1].

Одержані результати розширюють уявлення про фармакологічні властивості похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти і експериментально обґрунтовують доцільність подальшого дослідження речовин як ефективних засобів для профілактики ушкоджень печінки та інших органів стресорного генезу.

### Висновки

1. Гострий імобілізаційний стрес порушує обмін амінокислот, пуринів і білірубину.

2. Похідні 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти (12 мг/кг) попереджали порушені метаболічні процеси і не поступались референс-препарату мексидолу (100 мг/кг).

### Література

1. Березнякова М.Є. Антиоксидантна активність нового похідного 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти / Березнякова М.Є., Торяник Е.Л., Шевцов І.І. [та ін.] // Проблеми екології та медицини. – 2005. – Т.9, № 3-4. – С. 14-15.
2. Воронина Т.А. Анксиолитические средства и перспективы их развития / Воронина Т.А. // III Національний з'їзд фармакологів України "Фармакологія 2006 – крок у майбутнє": тез. доп. - Одеса, 2006 - С. 35 – 36.
3. Воронина Т.А. Антиоксидант мексидол. Основные нейрорепроductive эффекты и механизм действия / Воронина Т.А. // Психософармакология и биологическая наркология. - 2001. - № 1. - С. 2 - 12.
4. Гельман В.Я. Медицинская информатика: практикум / Гельман В.Я. – СПб. : Питер, 2001. - 480 с.
5. Девяткина Т.А. Фармакологическая активность мексидола при стрессорных повреждениях печени / Девяткина Т.А., Луценко Р.В., Важничая Е.М. // Эксперим. и клин. фармакология. - 2003. - Т.66, № 3. - С. 56-58.
6. Колісник С.В. Синтез властивості і біологічна активність [N-2(оксоіндолініліден-3)-2-оксіяцетил]-ω-амінокислот та їх похідних / С.В.Колісник, В.В.Бологов, О.В.Ляшенко // Журн. орг. та фарм. хімії. – 2009. – Т.7, вип. 4(28). – С. 55-59.

### Реферат

#### КОРРЕКЦИЯ ПРОИЗВОДНЫМИ 2-ОКСИИНДОЛИНОВ НАРУШЕНИЙ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В ПЕЧЕНИ ПРИ ОСТРОМ СТРЕССЕ

Луценко Р.В.

Ключевые слова: производное 2-оксииндолин-3-глюксілової кислоти, острый стресс, метаболіческие изменения.

В экспериментах на белых крысах-самцах исследовано влияние производных 2-оксииндолин-3-глюксілової кислоти (соединения 18 и 1407 в дозе 12 мг/кг) и референс-препарата мексидола (100 мг/кг) на обмен аминокислот, пуринов и билирубина у крыс при остром стрессе. Показано, что острый иммобилизационный стресс через 1 час после завершения действия стрессорного фактора вызывает увеличение в сыворотке крови содержания мочевины, мочевой кислоты, креатинина и нарушает обмен билирубина. Превентивное применение производных 2-оксииндолина и мексидола достоверно корректировало метаболіческие нарушения при стрессе. При этом вещество 18 по эффективности не уступало мексидолу.

### Summary

#### CORRECTION OF HEPATIC METABOLIC DISTURBANCES IN ACUTE STRESS BY 2-OXOINDOLIN DERIVATES

Lutzenko R.V.

Key words: derivatives of 2-oxoindolin-3-glyoxilic acids, acute stress, metabolic changes.

Our experiments on white male rats were aimed to study the influence of derivatives of 2-oxoindolin-3-glyoxilic acids (compounds 18 and 1407 in a dose of 12 mg/kg) and reference preparation of mexidol (100 mg/kg) on the metabolism of amino acids, purins and bilirubin in acute stress. It has been shown the acute immobilized stress in an hour after the completion of action of stress-producing factor causes an increase in the concentration of urea, urinary acid and kreatinine in blood serum and disturbs the metabolism of bil-iubins. Preventive application of 2-oxoindolin and mexidol derivatives has reliably corrects certain metabolic disturbances in acute stress and the compound 18 (mexidol) does not yield on efficiency.

7. Кульман Я. Наглядная биохимия / Я. Кульман, К. Реш : пер. с нем. - М. : Мир, 2000. - 469 с.
8. Лапач Н.С. Применение современных методов математической статистики при анализе результатов клинических испытаний / Н.С. Лапач, А.В. Чубенко // Вісник фармакології та фармації – 2004. - №7. – С. 11-25.
9. Логинов А.С. Цитотоксическое действие активных форм кислорода и механизмы развития хронического процесса в печени при её патологии / А.С. Логинов, Б.Л. Матюшин // Пат. физиол. и эксперим. терапия. - 1996. - № 4. - С.3-5.
10. Лукьянова Л.Д. Новые подходы к созданию антигипоксантов метаболіческого действия / Л.Д. Лукьянова // Вестн. РАМН.- 1999. - №3. -С.18-25.
11. Луценко Р.В. Пірацетам, мексидол та церебралізин у корекції порушень обміну глюкози за умов гострого стресу / Луценко Р.В.// Ліки. - 2001. - №5-6. - С. 97-100.
12. Луценко Р.В. Ефективність нейротропних засобів при порушенні дезінтоксикаційної функції печінки за умов гострого стресу / Луценко Р.В.// Ліки. – 2005. - №1-2. – С. 34-38.
13. Луценко Р.В. Гепатозахисна дія мексидолу і її системний аналіз / Луценко Р.В.// Ліки. – 2007. - №1-2. – С. 71-76.
14. Луценко Р.В. Порівняння вираженості морфофункціональних і метаболічних зрушень при різних видах гострого стресу / Р.В. Луценко, О.М. Важничая // Медицина сьогодні і завтра - 2001. - № 3. - С. 9-11.
15. Петров В.И. Фармакологическая коррекция эмоционального стресса // Эмоциональный стресс: теоретические и клинические аспекты / под ред. К.В. Судакова, В.И. Петрова. – Волгоград, 1997. – С. 133-141.
16. Пішак О.В. Хроноперспективи визначення ефективності лікування хворих на подагру / О.В. Пішак, Г.І. Ареч. - XI Конгрес світової федерації українських лікарських товариств : тези доп. – Полтава-К.-Чикаго, 2006. – С.298.
17. Пшенникова М.Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии / Пшенникова М.Г.// Пат. физиол. и эксперим. терапия. - 2000. - № 4. - С. 21-31.
18. Соловьев Н.А. Патогенетические принципы лечения и профилактики печеночной недостаточности при остром панкреатите / Н.А.Соловьев, Ю.В.Иванов, С.М.Чудных // Медицина экстремальных ситуаций. - 2001. - №1(8). - С. 83-91.
19. Харченко В.В. Вільнорадикальне окислення та стан антиоксидантного захисту у хворих на хронічні гепатити / В.В.Харченко // Міжвідомчий збірник "Гастроентерологія." – 2001. - Вип.32. - С. 504-509.
20. Штриголь С.Ю. Ноотропні властивості нових похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти / С.Ю.Штриголь, О.О.Стихарний, С.В.Колісник // Вісник фармації. – 2008. - №4 (56). – С. 75-77.