

INTERRELATION OF THE LEVEL OF SEXUAL STEROIDS IN THE BRAIN WITH THE BEHAVIOR AND THE ANXIETY OF FEMALE RATS WITH THE DIFFERENT HORMONAL STATUS

V.A. SASHKOV

The level of the sexual steroids not only in blood, but also in limbic structures of a brain at female rats with the different hormonal status is investigated in connection with the organization of anxiety-phobic state and behavior in « an open field ». There was a selective correlation identified between the motion behavior, exploratory activities, affectivity, anxiety and the levels of testosterone and estradiol in the hypothalamus, hippocampus, amygdale, cingulated and frontal cortex in the control female rats and in the animals with the experimental high and the low of the levels of the sex steroids. Correlation analysis carried out for the above purpose confirms perception of selective use of brain structures and of separate the sexual steroids in the realization the nervous activity and behavioral adaptation.

Key words: level of the sexual steroids

УДК 616.36-004+616.36-002

ЗАКОНОМЕРНОСТИ РЕГЕНЕРАЦИИ ГЕПАТОЦИТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ФЕТАЛЬНЫХ ТКАНЕЙ ПЕЧЕНИ ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ У КРЫС (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Э.М. ШЕНДЕР, А.Е. КОЛОСОВ*

Ключевые слова: фетальная трансплантация ткани, лазерное облучение

Приоритетные методы патогенетической терапии развиваются благодаря новым медицинским технологиям. Задача восстановления печени при циррозе, решаемая с помощью клеточной трансплантологии, возникает на основе органной недостаточности [2–3,6], регенерация, рост и дифференцировка в ткани печени реципиента ускоряются после предварительной трансплантации ограниченного числа фетальных клеток печени человека [7,8]. Высокое избирательное воздействие на ткани человека при различной патологии стало возможным после внедрения лазеров в практическую медицину. Низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ), действуя на ионные каналы клеточной мембраны, способно менять ее билипидный слой, достигать митохондрий и воздействовать на рецепторы клеток [9–12].

Данная статья посвящена изучению характерного влияния трансплантации фетальных тканей печени, предварительно облученных НИЛИ, на регенерацию гепатоцитов реципиента.

Цель исследования – изучение закономерностей регенеративной активности гепатоцитов реципиента после трансплантации фетальных тканей печени, облученных НИЛИ.

Объекты и методы исследования. Объектом хронического эксперимента служили 85 половозрелых крыс-самцов линии «Вистар» средней массой 200 г. Крысы содержались в стандартных условиях вивария при 18–20°С на смешанном рационе питания со свободным доступом к воде.

Все животные были разделены на следующие группы:

1 – здоровые интактные животные;

2 – здоровые особи, которым проводили стимуляцию регенерации гепатоцитов посредством трансплантации ткани печени 20-дневных эмбрионов крыс, по морфологическому строению соответствующей печени 5-месячного зародыша человека [1];

3 – здоровые животные, которым проводилась стимуляция регенерации печени с помощью трансплантата фетальных гепатоцитов 20-дневных эмбрионов крыс сразу после воздействия на них НИЛИ в заданных параметрах.

Аллофетотрансплантат готовился методом гомогенизации фрагментов ткани печени. Он представлял собой суспензию с количеством жизнеспособных ядродержащих клеток $3 \cdot 5 \cdot 10^5$ [5]. Трансплантацию осуществляли посредством внутрибрюшинной инъекции. Животных выводили из эксперимента через сутки.

Морфологический материал фиксировался в 10% растворе формалина, обезвоживался и заливался в парафин. Гистологические срезы окрашивались гематоксилином и эозином, по Ван Гизону, ШИК-реакцией. Морфометрическое исследование осуществлялось по методам Г.Г. Автандилова. На условной единице площади в ткани печени подсчитывались диаметры клеток и их ядер, рассчитывался митотиче-

ский индекс гепатоцитов (отношение числа митозов гепатоцитов к числу способных к делению клеток печени на единицу площади).

Количество Т- и В-лимфоцитов определялось непрямым методом Кунса с помощью МКАТ («Ortho») в 1 мм^2 гистологического среза ткани печени. Гепатоциты, вступившие в апоптоз, определяли с помощью специфических антител к нуклеотидам ядерной ДНК («RD systems»). Индекс апоптоза (ИА) вычисляли по % содержания клеток с позитивной реакцией на 500 клеток.

Результаты. Все результаты обрабатывались статистически по *t* критерию Стьюдента. При микроскопическом исследовании во всех группах животных ткань печени имела типичный рисунок строения. При морфометрическом анализе установлено, что во 2 и, особенно, в 3 группе возрастало количество гепатоцитов, находящихся в митотическом периоде (рис.1).

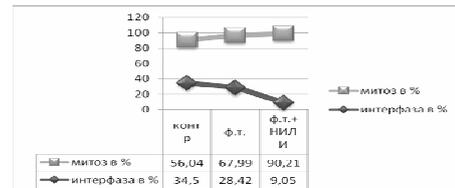


Рис.1. Закономерности в протекании митотического цикла гепатоцитов (%) у трех групп животных ($p < 0,05$).

Отмечено, что большинство клеток находилось в периоде интерфазы, которая оказалась наиболее чувствительной к воздействию на печень. Максимальный митотический индекс зарегистрирован нами при внутрибрюшинном введении облученных НИЛИ фетальных гепатоцитов животным 3 группы. Ядерноцитоплазматическое соотношение в клетках печени смещалось в сторону ядра в большей степени у особей 3 группы. В этой группе регистрировали максимум двухядерных гепатоцитов.

У животных 2 и, особенно, 3 групп, возрастало количество Т-лимфоцитов (рис. 2).

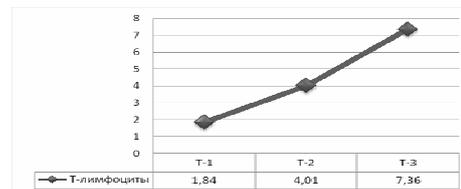


Рис.2. Содержание Т-лимфоцитов в ткани печени в 1, 2 и 3 группах животных ($p < 0,05$).

Возрастание числа Т-лимфоцитов в ткани печени произошло в связи с тем, что данная популяция клетки является переносчиком регенерационной информации [4]. Наряду с этим увеличение индекса апоптоза можно рассматривать как компенсаторный процесс для поддержания численного состава гепатоцитов при стимуляции их пролиферативной активности под воздействием трансплантации фетальных тканей печени (рис.3).

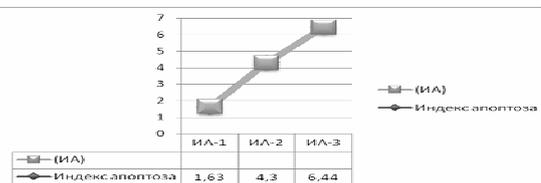


Рис. 3. Динамика индекса апоптоза гепатоцитов в 1, 2 и 3 группах животных ($p < 0,05$).

Трансплантация фетальных тканей печени, предварительно облученных низкоинтенсивным лазером, здоровым крысам стимулирует у них митотическую активность гепатоцитов, повышает индекс апоптоза и увеличивает число Т-лимфоцитов.

Литература

1. Батанов А.Н. и др. // Бюл.экспер.биол. 2000.Т.130, №8. С.216–219.
 2. Мулдашев Э.Р. и др. // Морфология, 2002, Т22, №3, С.109.
 3. Рябинин В.Е. // Вест. транспл. и искусст. органов, 2002, №1, С.42–49.

* 610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112, Кировская ГМА

4. Сухих Г.Т., Штиль А.А. // Бюл. эксперим. биологии и медицины, 2002, Т. 134, №12, С. 604–610.
5. Фреунд П. Культура живых клеток. Методы. М., 1989. С.116–117.
6. Arends B., Slump E., Spee B. et al. Hepatocyte growth factor improves viability after H(2)O(2)-induced toxicity in bile duct epithelial cells: Comp. Biochem. Physiol. C. Toxicol. Pharmacol. 2007, Dec. 23 et al. Efficacy of He-Ne Laser in the prevention and treatment of radiotherapy-induced oral mucositis in oral cancer patients: Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod., 2008, Feb.;105(2):180–186.
7. Bisland S.K., Goebel E.A., Hassanali N.S. et al. // Lasers Surg. Med., 2007, Sep.; 39(8):678–84.
8. Broelsch C.E., Malago M., Frilling A. Living donor liver transplantation: Chirurg. 2008.
9. Cheruvattath R., Balan V. // J. Clin. Gastroenterol. 2007, Apr.; 41(4):403–1.
10. Gluud C., Brok J., Gong Y. et al. // J Hepatol. 2007 Apr.; 46(4): 734–42.
11. Gutiérrez-Ruiz M.C., Gómez-Quiroz L.E. // Liver Int. 2007, May;27(4):434–9. Review.
12. Karu T. Low-Pow Laser Therapy. Troitsk, Moskow Region, Russian Federation, 2003, P.7–20.

УДК 615.035.1

СИСТЕМНЫЙ АНАЛИЗ И СИНТЕЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ЛОЗАРТАНОМ 50 МГ И ГИДРОХЛОРТИАЗИДОМ 12,5 МГ (ГИЗААР, MSD) ПО ДАННЫМ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В АСПЕКТЕ ТЕОРИИ ХАОСА И СИНЕРГЕТИКИ

В.М. ЕСЬКОВ, И.Ю. ДОБРЫНИНА, Ю.В. ДОБРЫНИН, С.Ю. КУРЗИНА*

Алгоритмы идентификации динамики параметров аттракторов движения вектора состояния организма в фазовом пространстве состояний рекомендуются к использованию в клинической медицине для оценки эффективности применения внешних управляющих действий (выявление дефектов лечения).

Ключевые слова: системный синтез, лекарства

Болезни системы кровообращения занимают лидирующее место среди хронических неинфекционных заболеваний и являются причинами смерти населения индустриально развитых стран. В Российской Федерации сложилась крайне неблагоприятная ситуация в отношении сердечно-сосудистых заболеваний. По данным ВОЗ, Россия по смертности от ишемической болезни сердца и инсультов занимает одно из первых мест, причем смертность за последние десятилетия увеличилась более чем в 1,5 раза, в то время как в странах Европы, США и Японии наблюдается снижение исходно более низких показателей.

По данным всероссийского научного общества кардиологов, в России от сердечно-сосудистых заболеваний ежегодно умирает более 1 млн. человек. Это обусловлено тем, что артериальная гипертензия является наиболее высоко распространенным фактором сердечно-сосудистого риска. К сожалению, монотерапия антагонистами к рецептору ангиотензина II (АРА), как, впрочем, и другими антигипертензивными препаратами, может быть эффективна не более чем у 30-50% больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией [3,4]. Для снижения АД до целевого уровня в 74% случаев требуется комбинированная антигипертензивная терапия [5], принципом которой является сочетание препаратов с разным механизмом действия для получения дополнительного антигипертензивного эффекта и уменьшения частоты развития побочных эффектов за счет использования малых доз препаратов. Наиболее перспективным направлением антигипертензивной терапии является использование комбинации антагонистов к рецептору ангиотензина II с тиазидовыми диуретиками. Сейчас комбинированная терапия низкими дозами препаратов, доказавших свою эффективность и безопасность в виде монотерапии, рекомендуется уже на первом этапе лечения (ОНК VI 1997, ВОЗ-МОАГ 1999, ANAES 2000).

Компоненты гизаара MSD (50 мг лозартана калия и 12,5 мг гидрохлортиазида) оказывают аддитивный антигипертензивный эффект, снижая уровень артериального давления в большей степени, чем каждый из компонентов в отдельности. Из-за диуретиче-

ского эффекта гидрохлортиазид повышает активность ренина плазмы, стимулирует секрецию альдостерона, увеличивает уровень ангиотензина II и снижает уровень калия в сыворотке. Прием лозартана блокирует все физиологические эффекты ангиотензина II и вследствие подавления эффектов альдостерона способствует уменьшению потери калия, вызываемой приемом диуретика. Лозартан имеет умеренный и преходящий урикозурическим эффект. Гидрохлортиазид вызывает рост уровня мочевой кислоты в крови; комбинация лозартана и гидрохлортиазида способствует уменьшению гиперурикемии, вызванной диуретиком.

Цель исследования – изучение клинической эффективности комбинированной терапии лозартаном 50 мг и гидрохлортиазидом 12,5 мг (гизаар, MSD) у больных артериальной гипертензией в амбулаторно-поликлинических условиях Севера РФ в аспекте теории хаоса и синергетики; используя метод кластерной параллельной идентификации объемов аттракторов движения вектора состояний в фазовом пространстве состояний в процессе поэтапного исключения из расчета отдельных компонент вектора состояний изучаемых системы СМАД по 6-ти показателям (SYS, DIA, MAP, PULSE, ИВСАД, ИВ ДАД), выявить параметры порядка (диагностические признаки, оказывающие наиболее существенное влияние на параметры аттракторов ВСОЧ).

В исследование включено 30 больных СД 2 типа средней степени тяжести в сочетании с артериальной гипертензией (19 мужчин и 11 женщин), средний возраст мужчин 44,94±5,63 года, средний возраст женщин 52,72±6,64 года. У всех больных имела место АГ 2 степени тяжести согласно классификации ВОЗ 1999 г. по уровню АД [6]. Диагноз АГ был верифицирован при клиническом обследовании. Критериями исключения были: вторичные формы АГ, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), острый инфаркт миокарда (ОИМ) в течение последних 6 мес, стенокардия II-III функционального класса (ФК), сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца, функции печени и почек. Все пациенты получали комбинированную сахароснижающую терапию: гликлазид (диабетон МВ 30-120 мг и метформин (сиофор 500-2500 мг в сутки)

Дизайн исследования: после 2 недель отмены предшествующей антигипертензивной терапии на 4 неделе назначали комбинированную терапию фиксированными дозами лозартана 50 мг+гидрохлортиазида 12,5 мг (гизаар, MSD). Исходно и через 4 недели терапии всем больным проводили СМАД. Длительное наблюдение уровня АД больных с диагнозом АГ проводилось с использованием мультисенсорной системы суточного мониторинга АД «ТМ-2430» (Япония). Оценивались следующие параметры: SYS – систолическое давление (ммрт.ст), DIA – диастолическое давление (ммрт.ст), MAP – среднее артериальное давление (мм рт. ст.), PUL – пульс уд/мин, DP = (2×SYS×PUL)/100. Одновременно пациент вел дневник самонаблюдения с отражением самочувствия, интенсивности физической нагрузки, времени приема лекарственных препаратов.

Полученные данные обрабатывались по группам с учетом статистических показателей. Исследование параметров аттракторов динамики поведения вектора состояния организма человека (по показателям СМАД) проводилось с помощью метода анализа динамики поведения вектора состояния организма человека (ВСОЧ) в *m* – мерном фазовом пространстве состояний с использованием компьютерных технологий. В целом программа исследований заканчивалась формированием таблиц и рисунков, отражающих результаты идентификации различий параметров аттракторов поведения вектора состояния организма больных с АГ при гендерном ранжировании по показателям СМАД в аспекте теории хаоса и синергетики [1,2].

Полученные данные подвергли также математической обработке методом вариационной статистики с помощью пакета прикладных программ по статистической обработке информации (SPSS), а также пакета анализа MICROSOFT EXSEL на IBM PC/Pentium IV. Достоверность выявляемых различий определяли по методу Фишера – Стьюдента, анализируя среднюю величину вариационного ряда (*M*), среднее квадратическое отклонение вариационного ряда (*σ*), среднюю ошибку среднего квадратического отклонения (*m*); уровень значимости различий также был проанализирован с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. За достоверные принимали различия при значениях *p*<0,05. Результаты исследования так же обработаны методом парного корреляционного анализа (коэффициент корреляции

* НИИ Биофизики и медицинской кибернетики при ГОУ ВПО «Сургутский госуниверситет Ханты-Мансийского автономного округа-Югры, Институт биокибернетики и биофизики сложных систем, 628400, г. Сургут, ул. Энергетиков 14, 8(3462) 76-30-88, e-mail: evm@bf.surgu.ru