

ня гіперемії та зникнення білуватого нальоту на слизовій оболонці ротоглотки, відсутність виразково-некротичних ділянок, у пацієнтів з ураженням слизової оболонки ясен зменшувалися набряк та інфільтрація тканин. Тривалість ремісії у 13 пацієнтів із 15 становила 5 міс.

Висока ефективність клінічних результатів використання ПТФ та контрикалу при лікуванні місцевих запально-інфільтративних порушень туберкульозної етіології слизової оболонки ротоглотки свідчить про відновлення балансу в роботі місцевих імунних механізмів. А відновлення та нормалізація їх роботи є одним із важливих моментів профілактики та запобігання розвитку запально-деструктивних процесів у ротоглотковій порожнині, що може бути включене в комплексне лікування пацієнтів із туберкульозною інфекцією.

Висновки

1. Формування туберкульозного запального процесу в слизовій оболонці ротоглоткової ділянки супроводжується порушенням місцевого імунітету, що проявляється зниженням активності лізоциму, підвищенням рівня протеолітичних ферментів, збільшенням активності лужної та кислої фосфатаз, а також підвищенням рівнем ФНП- α в ротоглоткових змивах.

2. Використання пентоксифіліну, який блокує вивільнення прозапальних цитокінів, на фоні пригнічення протеолітичної активності супроводжується формуванням посиленого лікувального ефекту щодо запально-інфільтративних змін м'яких тканин ротоглоткової ділянки туберкульозної етіології.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Очерки иммунобиологии слизистой оболочки полости рта* : монография / И. П. Кайдашев, В. И. Шинкевич, Д. М. Король [и др.] ; под общ. ред. И. П. Кайдашева. – Полтава : Полимет, 2008.
2. *Карелин А. А.* Некоторые современные аспекты диагностической энзимологии с помощью органоспецифических ферментов / А. А. Карелин, Р. Н. Короткина // *Вестник АМН СССР*. – 1984. – № 8. – С. 89–94.
3. *Левицкий А. П.* Пищеварительные ферменты слюнных желез : автореф. дис. на соискание науч. степени д-ра биол. наук / А. П. Левицкий. — Одесса, 1974. – 53 с.
4. *Клінічна імунологія та алергологія* / за ред. проф. Г. Н. Драніка. – К. : Здоров'я, 2006. – 887 с.
5. *Knapp U.* Die Bestimmung des Lysozymgehaltes im Wundsekrete neue Methode zur Fruherkennung einer Wundinfektion / U. Knapp, A. Picard-Maureau, H. D. Rahn // *Langenbecks Arch. Chir. (Kongressbericht)*. – 1984. – Suppl. – N 364. – P. 303–304.
6. *Osteochondrodysplasia occurring in transgenic mice expressing interferon-gamma* / A. Nii, D. A. Reynolds, H. A. Young, J. M. Ward // *23th ASBMR meeting*. – 2001. – P. 431–441.
7. *Primary tuberculosis of the oral cavity in an elderly nonimmunosuppressed patient: case report and review of the literature* / W. Smolka, H. Burger, T. Iizuka, K. Smolka // *Arch. Otorhinolaryngol. Head Neck Surg.* – 2008. – Vol. 134, N 10. – P. 1107–1109.
8. *Protein measurement with follin phenol reagent* / O. N. Lowry, N. J. Rosebrougt, A. Z. Porr, R. J. Rendall // *J. Biol. Chem.* – 1951. – Vol. 193. – P. 265–275.
9. *Pentoxifylline and propentophylline are inhibitors of TNF-alpha release in monocytes activated by advanced glycation endproducts* / I. Meiners, S. Hauschildt, K. Nieber, G. Munch // *J. Neural. Transm.* – 2004. – Vol. 111. – P. 441–447.
10. *Takashiba S.* Perspective of cytokine regulation for periodontal treatment: fibroblast biology / S. Takashiba, K. Naruishi, Y. Murayama // *J. Periodontol.* – 2003. – Vol. 74, N 1. – P. 103–110.

УДК 616.53-002.61

М. Н. Лебедюк, д-р мед. наук, проф.,
А. А. Шандра

ОСОБЕННОСТИ ЦИКЛА БОДРСТВОВАНИЕ — СОН У КРЫС С МОДЕЛИРУЕМЫМ КОНТАКТНЫМ ДЕРМАТИТОМ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 616.53-002.61

М. М. Лебедюк, О. О. Шандра
ОСОБЛИВОСТІ ЦИКЛУ НЕСПАННЯ — СОН У ЩУРІВ
ІЗ МОДЕЛЬОВАНИМ КОНТАКТНИМ ДЕРМАТИТОМ
Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

У роботі досліджувався функціональний стан циклу неспання — сон у щурів, у яких відтворювали контактний дерматит шляхом аплікації розчину біхромату калію. Показано, що в умовах розвитку контактного дерматиту у щурів відбувається зміна реактивності нейрональних структур мозку, яка виявляється в характерних порушеннях циклу неспання — сон. При цьому збільшувалася тривалість неспання і зменшувалася тривалість фаз повільнохвильового та парадоксального сну.

Ключові слова: цикл неспання — сон, біхромат калію, контактний дерматит, реактивність мозку.

UDC 616.53-002.61

M. N. Lebedyuk, A. A. Shandra

THE PECULIARITIES OF SLEEP — WAKE CYCLE IN RATS WITH MODELLING CONTACT DERMATITIS

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

The manuscript deals with the sleep — wake cycle functional state investigation in rats with the modelling contact dermatitis through potassium bichromatis application. Brain neurons structures reactivity was shown to change in rats with the modelling contact dermatitis that result in certain sleep — wake cycle disturbances. Awake time duration increases and both slow-wave and paradoxical sleep duration decreases.

Key words: sleep — wake cycle, potassium bichromatis, contact dermatitis, brain reactivity.

В патогенезе воспалительных реакций, имеющих генерализованный характер, существенную роль играют медиаторы воспаления — цитокины, высвобождаемые в зоне развития воспаления и оказывающие центральное действие [1; 5]. С другой стороны, препараты, эффективные в отношении аллергических проявлений, в частности при контактном дерматите, оказывают выраженное нейротропное действие, обеспечивая, например, снижение возбудимости структур головного мозга, развитие сонливости [6; 7; 9].

Однако до последнего времени не проводилось систематических исследований изменений функциональных показателей головного мозга в процессе формирования экспериментального контактного дерматита.

Поэтому целью настоящего исследования было изучение особенностей состояния цикла бодрствование — сон у крыс, у которых воспроизводили контактный дерматит путем аппликации раствора бихромата калия.

Материалы и методы исследования

В работе наблюдали 27 крыс-самцов линии Вистар массой 270–320 г. Животных содержали в индивидуальных боксах с естественной 12-часовой сменой света и темноты, влажностью воздуха 60 % и его температурой (22 ± 1) °С, со свободным доступом к воде и пище. С целью приучения крыс перед началом эксперимента держали в руках по 2–3 мин в течение 5 дней, что облегчало последующие экспериментальные исследования с животными. Работу проводили с соблюдением основных нормативных и этических требований к проведению лабораторных и иных опытов с участием экспериментальных животных. Данные исследования были одобрены комиссией ОНМедУ по этическому проведению экспериментов.

Для воспроизведения экспериментального аллергического контактного дерматита — реакции замедленного типа — животных сенсибилизировали по методу, изложенному в работах [2; 4]. В качестве аллергена использовали 0,25%-й раствор бихромата калия. Очаг сенсибилизации создавали на участке спины крыс (9 см²), с которого предварительно удаляли шерстный покров. Раствор бихромата калия втирали в кожу спины 1 раз в сутки. Разрешающую дозу аллергена наносили на 21-й день от начала сенсибилизации.

Тяжесть дерматита оценивали по следующей шкале в условных единицах (баллах): 0 —

отсутствие реакции; 0,5 — появление изолированных красных пятен; 1 — диффузная умеренная гиперемия; 2 — четкая гиперемия и отечность; 3 — резкое покраснение и отек; 4 — образование небольших эрозий; 5 — образование геморрагической корки и обширных язв. Кроме того, измеряли величину кожной складки.

Экспериментальных животных оперировали стереотаксически и в соответствии с координатами атласа [10] под кетаминным наркозом (100,0 мг/кг, в/бр) имплантировали изолированные на всем протяжении, за исключением кончика, электроды из нихромовой проволоки диаметром 0,5 мм в структуры гиппокампа (AP = -4,0, L = 2,5, H = 3,5), а также в лобную и затылочную кору головного мозга. Электроды фиксировали к поверхности черепа с помощью быстротвердеющей зубо-врачебной пластмассы. Животных содержали в течение послеоперационного периода в индивидуальных клетках, а в наблюдениях использовали по истечении 10–14 сут. с момента завершения вмешательства. Циклы бодрствование — сон исследовали в одно и то же светлое время суток (с 12.00 до 16.00) в течение 4-часового непрерывного периода наблюдений. В каждой экспериментальной группе было не менее 7 крыс.

Через 24 ч с момента нанесения разрешающей дозы аллергена животных размещали в клетке с постоянным уровнем освещения и проводили запись ЭЭГ, которую анализировали каждые 50 с [3]. При обработке информации учитывали следующие параметры цикла: общее время поведенческого бодрствования; общую продолжительность сна, абсолютное время продолжительности поверхностного и глубокого медленноволнового сна (МВС), а также парадоксального сна (ПС). Кроме того, измеряли время латентного периода засыпания животных, латентного периода развития парадоксального сна, а также число циклов парадоксального сна. Запись ЭЭГ проводили с применением электроэнцефалографа DX-5000 PRACTIC (Харьков, Украина).

Две стадии МВС (поверхностный и глубокий) определяли в соответствии с методом [3; 5; 12]. Стадия поверхностного МВС характеризовалась появлением нестабильной сравнительно низкоамплитудной активности с отдельными тета- и дельта-волнами, которые по амплитуде не превышали 180 мкВ. Также в течение этой стадии отмечались отдельные веретена альфа-ритма. Глубокий МВС характеризовался возраста-

Динамика проявлений экспериментального контактного дерматита, $M \pm m$

Исследуемые показатели	Исходные значения	Дни аппликации 0,25%-го бихромата калия				Разрешающая аппликация
		5	10	15	20	
Тяжесть проявлений воспаления кожи, баллы, n=20	0	1,10±0,15	2,30±0,15	3,90±0,17	4,80±0,13	4,50±0,25
Толщина кожной складки, мм, n=20	4,51±0,22	7,80±0,13	8,40±0,20	8,80±0,13	8,80±0,12	8,30±0,18

Примечание. Все показатели достоверно превышают таковые, отмеченные в исходном уровне при $P < 0,05$ (метод ANOVA + Newmann-Keuls тест).

нием числа и амплитуды тета- и дельта-волн до 200 мкВ [12].

Полученные результаты обрабатывали статистически с применением общепринятых в медико-биологических исследованиях критериев оценки достоверности различий между группами.

Результаты исследования и их обсуждение

Уже на пятые сутки с момента начала аппликаций в зоне нанесения раствора бихромата калия отмечалась умеренная гиперемия (1-2 балла) (таблица). В этот период также толщина кожной складки увеличивалась в 1,73 раза в сравнении с исходным значением ($P < 0,05$). Высокая выраженность местных воспалительных проявлений отмечалась к концу второй недели накожных аппликаций аллергена, когда у животных начинали возникать эрозивно-язвенные изменения, которые в течение последующих пяти аппликаций развивались в выраженные инфилтративно-язвенные формы. В этот период толщина кожной складки возрастала в 1,95 раза в сравнении с исходным значением данного показателя ($P < 0,05$) (см. таблицу). Нанесение разрешающей дозы раствора аллергена на кожу спины противоположного бока, на которую ранее аллерген не апплицировали, сопровождалось развитием выраженных воспалительных изменений с эрозивно-язвенными элементами. Толщина кожной складки была в 1,84 раза большей в сравнении с исходными значениями ($P < 0,05$) (см. таблицу).

Исследование продолжительности отдельных фаз цикла бодрствование — сон у крыс группы контроля (аппликация на кожу в течение 3 нед. 0,9%-го раствора NaCl) показала, что длительность периода бодрствования составила 31,6 % от общей продолжительности наблюдения, продолжительность фазы поверхностного МВС составила 19,5 %, а глубокого МВС — 36,0 %. При этом длительность парадоксальной фазы сна — 12,9 % (рис. 1).

У крыс с развившимся дерматитом, подтвержденным формированием выраженной воспалительной реакции в ответ на применение разрешающей дозы аллергена, продолжительность периода бодрствования возрастала с ($75,8 \pm 9,2$) мин (интактные

крысы группы контроля) до ($100,3 \pm 12,5$) мин, т. е. на 32,2 % ($P < 0,05$) (см. рис. 1). В то же время, возрастала представленность фазы поверхностного МВС — в 1,85 раза в сравнении с таковой в группе контроля ($P < 0,05$), снижалась продолжительность фазы глубокого МВС — до 19,5 % от общей продолжительности наблюдения ($P < 0,05$). При этом продолжительность фазы ПС составила 7,0 %, что было в 1,84 раза меньше в сравнении с соответствующим показателем в группе интактных крыс ($P < 0,05$) (см. рис. 1).

Продолжительность латентного периода засыпания у крыс группы контроля составила ($23,6 \pm 2,7$) мин, а латентного периода развития парадоксального сна — ($50,5 \pm 6,1$) мин. При этом число циклов фазы парадоксального сна составило ($15,6 \pm 1,8$) (рис. 2). В условиях сформированного контактного дерматита и воздействия разрешающей дозы аллергена у животных латентный период засыпания возрастал до ($28,4 \pm$

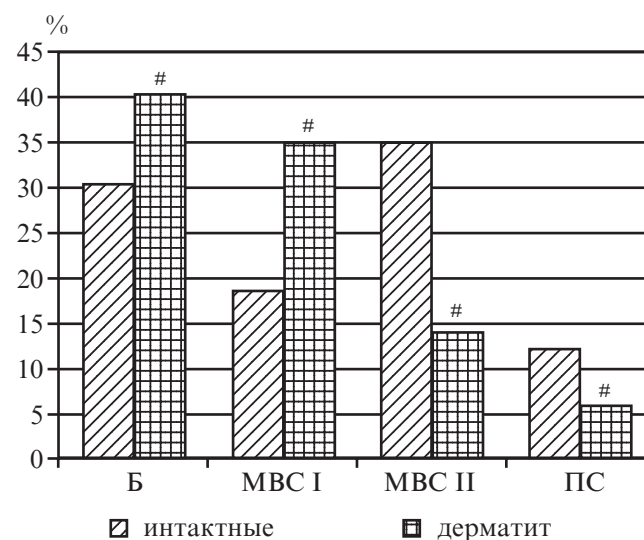


Рис. 1. Продолжительность фаз цикла бодрствование — сон у животных с контактным дерматитом. По оси абсцисс: Б — бодрствование; МВС I — поверхностный медленноволновой сон; МВС II — глубокий медленноволновой сон; ПС — парадоксальный сон. По оси ординат: исследуемые показатели в процентах по отношению к продолжительности наблюдения животных (4 ч — 100 %); # — $P < 0,05$ в сравнении с аналогичным показателем в группе интактных крыс (метод ANOVA + Newmann-Keuls тест)

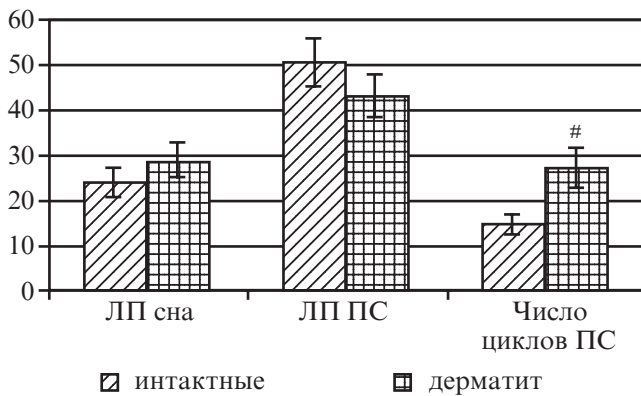


Рис. 2. Изменения латентных периодов засыпания, парадоксального сна и числа его циклов у животных с контактным дерматитом. По оси абсцисс: ЛП — латентный период; ПС — парадоксальный сон. По оси ординат: исследуемые показатели (минуты для латентных периодов и число циклов); # — $P < 0,05$ в сравнении с аналогичным показателем в группе intactных крыс (метод ANOVA+ Newmann-Keuls тест)

$\pm 3,1$) мин (на 20,3 %; $P > 0,05$), а латентный период развития ПС сокращался на 16,5 % ($P > 0,05$), число циклов увеличивалось на 77,4 % ($P < 0,05$) (см. рис. 2).

Полученные результаты показали, что в условиях развития контактного дерматита у экспериментальных животных происходит изменение реактивности нейронных структур мозга, проявляющееся в характерных нарушениях цикла бодрствование — сон. Так, в этих условиях у крыс регистрировалось возрастание периода бодрствования, а также периода поверхностного МВС. Кроме того, уменьшалась продолжительность фазы глубокого МВС и ПС. Подобный характер изменений может свидетельствовать о том, что формирование проявлений контактного дерматита сопровождается развитием выраженных изменений со стороны головного мозга, затрагивающих механизмы регуляции циркадных ритмов.

При этом следует подчеркнуть, что редукция и дезорганизация фазы ПС, выражающаяся в снижении ее общей продолжительности, развитии фрагментированности может представлять собой проявление фазы истощения стрессорной реакции, поскольку активация механизмов ПС представляет собой механизм компенсации стресса [5]. При этом также следует принимать во внимание способность интерлейкинов, а также фактора некроза опухолей — ФНО-альфа индуцировать МВС и вызывать дезорганизацию фазы ПС [1; 8]. Так, в исследовании [11] показано, что интерлейкин-1-бета и ФНО-альфа вовлечены в регуляцию МВС — мыши, лишённые генов, отвечающих за продукцию ИЛ-1-бета (рецепторов первого типа), проводят меньше времени в фазе МВС в течение светлой фазы суток, в то время как мыши, лишённые генов, отвечающих за индукцию рецептора 1 ФНО-альфа, проводят меньше времени в фазе

МВС на протяжении темного времени суток. Авторы отметили, что при сочетанном генетическом дефекте выявляется также снижение продолжительности фазы ПС в течение темного времени суток.

Однако указанные медиаторы воспаления приводят, как правило, к уменьшению длительности периода бодрствования [8], что противоречит полученным в нашем исследовании данным о пролонгации этой фазы цикла. Подобные различия могут быть связаны с действием других факторов — медиаторов аллергического процесса в коже и, в частности, гистамина, так как активация Н1 гистаминовых рецепторов обеспечивает удлинение периода бодрствования [7].

С другой стороны, нарушения со стороны нервной системы, индуцированные медиаторами воспаления, поступающими в кровь из зоны аллергических изменений в коже, сами могут выступать в качестве патогенетического механизма, усиливающего проявления контактного дерматита. Так, в работе [11] показано, что депривация сна увеличивает выраженность кожных аллергических проявлений у пациентов, страдающих аллергическим ринитом.

Выводы

1. Повторные аппликации раствора бихромата калия на кожу экспериментальных животных с нанесением разрешающей дозы 0,25%-го раствора бихромата калия сопровождаются развитием воспалительных аллергических изменений в зоне аппликации тяжестью ($4,80 \pm 0,13$) баллов. При этом происходит увеличение толщины кожной складки в 1,95 раза.

2. Формирование контактного дерматита с помощью накожных аппликаций бихромата калия сопровождается изменениями со стороны цикла бодрствование — сон в виде увеличения продолжительности бодрствования (на 32,2 %), фазы поверхностного медленноволнового сна (в 1,85 раза), сокращения продолжительности фаз глубокого медленноволнового сна (на 16,6 %). Также сокращается продолжительность фазы парадоксального сна (на 5,9 %) при увеличении числа циклов на 77,4 %.

ЛИТЕРАТУРА

1. Годлевський Л. С. Нейроімуннологічні механізми контролю збудливості головного мозку / Л. С. Годлевський, О. М. Ненова // Досягнення біології та медицини. – 2006. – № 1 (7). – С. 75–93.
2. Залкан П. М. Влияние синтетических моющих средств на реактивность кожи морских свинок / П. М. Залкан, Е. А. Ивлева // Актуальные вопросы профессиональной дерматологии. – М., 1965. – С. 106–112.
3. Зміни циклу неспання — спання за умов впливу на головний мозок щурів лазерного випромінювання / Л. С. Годлевський, О. М. Мацько, О. В. Мендель [та ін.] // Одеський медичний журнал. – 2000. – № 2. – С. 15–17.

4. Рабен А. С. Экспериментальный аллергический контактный дерматит / А. С. Рабен, О. Г. Алексеева, Л. А. Дудева. – М. : Медицина, 1970. – 190 с.
5. Шандра А. А. Киндлинг и эпилептическая активность / А. А. Шандра, Л. С. Годлевский, А. И. Брусенцов. – Одесса : Астропринт, 1999. – 270 с.
6. Davies R. J. Antihistamines: topical is oral administration / R. J. Davies, A. C. Bagnal, R. N. McCabe // Clin. Exp. Allergy. – 1996. – Vol. 3. – P. 11–17.
7. Histamine-1 receptor is not required as a downstream effector of orexin-2 receptor in maintenance of basal sleep/wake states / M. Hondo, K. Nagai, K. Ohno [et al.] // Acta Physiol. – 2010. – Vol. 198 (3). – P. 287–294.
8. Terao A. Interleukin-1 induces slow-wave sleep at the prostaglandin D₂-sensitive sleep-promoting zone in the rat brain

- / A. Terao, H. Matsumura, M. Saito // The Journal of Neuroscience. – 1998. – Vol. 18 (16). – P. 6599–6607.
9. Kimata H. Enhancement of allergic skin responses by total sleep deprivation in patients with allergic rhinitis / H. Kimata // Allergic Immunology. – 2002. – Vol. 128. – P. 351–352.
10. Paxinos G. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates / G. Paxinos, C. Watson. – Sydney : Academic Press Inc., 1998. – 300 p.
11. Baracchi F. Sleep-wake behavior and responses to sleep deprivation of mice lacking both interleukin-1 beta receptor 1 and tumor necrosis factor-alpha receptor 1 / F. Baracchi, M. R. Opp // Brain Behav. Immunol. – 2008. – Vol. 22 (6). – P. 982–993.
12. The analysis of delta sleep-inducing neuropeptide action in cats and albino rats / I. G. Karmanova, I. P. Maximuk, I. B. Voronov [et al.] // J. Evolut. Biochem. Physiol. – 1979. – Vol. 15. – P. 583–589.

УДК 616.24-056,3-083.4

М. С. Регеда, д-р мед. наук, проф.,
В. Й. Кресюн, д-р мед. наук, проф.,
С. Б. Добрянський,
О. А. Ковалишин, канд. мед. наук

ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПРООКСИДАНТНОЇ І АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ У МЕЗЕНТЕРІАЛЬНИХ ЛІМФАТИЧНИХ ВУЗЛАХ МОРСЬКИХ СВИНОК У ДИНАМІЦІ ФОРМУВАННЯ АЛЕРГІЧНОГО АЛЬВЕОЛІТУ ТА КОРЕКЦІЯ ЇХ ТІОТРИАЗОЛІНОМ

*Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького, Львів, Україна,
Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна*

УДК 616.24-056,3-083.4

М. С. Регеда, В. И. Кресюн, С. Б. Добрянский, О. А. Ковалишин
**НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПРООКСИДАНТНОЙ
И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМ В МЕЗЕНТЕРИАЛЬНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ
МОРСКИХ СВИНОК В ДИНАМИКЕ ФОРМИРОВАНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО
АЛЬВЕОЛИТА И КОРРЕКЦИЯ ИХ ТИОТРИАЗОЛИНОМ**

*Львовский национальный медицинский университет им. Д. Галицкого, Львов, Украина,
Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина*

В эксперименте на морских свинках показано, что аллергический альвеолит сопровождается нарушением функционального состояния прооксидантной и антиоксидантной систем. Возрастает содержание диеновых конъюгатов и малонового диальдегида и снижается активность каталазы, пероксидазы и церулоплазмينا в мезентериальных лимфатических узлах при экспериментальном аллергическом альвеолите. Выявлено антиоксидантное корригирующее действие на указанные показатели при аллергическом альвеолите.

Ключевые слова: аллергический альвеолит, нарушение функционального состояния, прооксидантная и антиоксидантная системы.

UDC 616.24-056,3-083.4

M. S. Regeda, V. Y. Kresyun, S. B. Dobryansky, O. A. Kovalyshyn
**THE DISTURBANCES OF PROOXIDANT AND ANTIOXIDANT SYSTEMS
FUNCTIONAL CONDITIONS IN MESENTERIAL AND LYMPHATIC NODES OF
WHITE GUINEA-PIGS — IN DYNAMICS OF ALLERGIC ALVEOLITIS FORMATION
AND THEIR CORRECTION BY MEANS OF THIOTRIASOLIN**

*The Lviv National Medical University named after D. Galytsky, Lviv, Ukraine,
The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

The experiment on Guinea pigs showed that allergic alveolitis (AA) was accompanied by disturbance of prooxidant and antioxidant systems' functional condition. In experimental allergic alveolitis the dienic conjugates and malonic dialdehyde contents increase, and the activity of catalase, peroxidase and ceruloplasmin decreases in mesenterial lymph nodes. It was revealed the antioxidant correcting action upon the indicated indices in case of allergic alveolitis.

Key words: allergic alveolitis, disturbance of functional condition, prooxidant and antioxidant systems.