

Оскільки найбільша активність була відмічена для енантоату 3-гідроксифеназепаму (див. таблицю), для цієї сполуки була вивчена залежність «час — ефект» при пероральному введенні. Дослідження проводилися в інтервалі від 0,5 до 24 год. Як видно з наведених даних, протисудомна дія виявляється вже через 0,5 год після введення, а максимальний протисудомний ефект — через 3 год і зберігається на рівні 200 % від контрольних показників упродовж 24 год після одноразового введення (рисунок), що свідчить про наявність стабільної пролонгованої протисудомної активності.

Таким чином, проведене вивчення зв'язку структура-активність показало, що синтезовані складні ефіри 3-гідроксифеназепаму й алифатичних кислот проявляють протисудомну активність на рівні 3-гідроксифеназепаму.

Найбільшу активність при пероральному введенні має енантоат 3-гідроксифеназепаму, який є пролікама, а пролонгованість його дії зумовлена швидкістю перетворення в активну речовину.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Синтез, структура и свойства эфиров 3-оксифеназепам / С. А. Андронати, Л. Н. Якубовская, К. С.

Андронати и др. // Укр. хим. журнал. — 1994. — Т. 60, № 10. — С. 715-718.

2. Харкевич Д. А. Фармакология XXI века. — М., 2002.

3. Пиотровский Л. Б., Думкиус М. А. Пролекарства: цели, принципы и перспективы // Фармакология и токсикология. — 1988. — № 6. — С. 17-25.

4. Adrien A. Same current trends in drug design // Chem. Astr. — 1982. — Vol. 49, N 11. — P. 412-414.

5. Stella V. I., Haringrekar V. H., Charman W. N. Trends in prodrugs research // Pharm. Int. — 1984. — Vol. 5, N 11. — P. 276-279.

6. Компендіум 2005. — К.: Моріон, 2005.

7. Справочник Видаль — 2005. — М., 2005.

УДК 618.141+618.11-089.87+615.322:616-092.4

О. Л. Холодкова, І. М. Мойсеєв, А. П. Левицький\*, Д. М. Пихтєєв, А. Б. Македон\*

## ВПЛИВ ЕКСО НА СТАН ЕПІТЕЛІЇВ ІЗ РІЗНОЮ ЧУТЛИВІСТЮ ДО ЕСТРОГЕНУ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ОВАРІОЕКТОМІЇ

Одеський державний медичний університет,

\*НДІ стоматології АМН України, Одеса

Раніше нами було показано, що у щурів після оваріоектомії під впливом ЕКСО (препарат ізофлавонів, отриманий з бобів сої) гальмується розвиток атрофічних змін у тканинах ендо- та міометрія. При цьому фітоестрогени ЕКСО не викликають гіпертрофічних і гіперпластичних змін у тканинах матки [1]. Однак вплив ЕКСО на проліферативний потенціал епітеліальної тканини залишається нез'ясованим.

Важливою характеристикою ядер епітеліоцитів ендометрія та слизової оболонки ротової порожнини (СОРП) є їх виразна здатність до швидкого оновлення. Диференціація та ре-

генерація епітеліальних тканин тісно пов'язані між собою, а в їх регуляції беруть участь складні нейрогуморальні механізми. Вважаючи, що в результаті оваріоектомії в організмі виникає дефіцит естрогенів, а ізофлавонони ЕКСО мають естрогеноподібну дію [1; 2], доцільним було порівняти характер проліферації епітеліальних клітин ендометрія та СОРП [1; 3], оскільки вони відрізняються різною чутливістю до дії естрогенів [4].

**Метою** даного дослідження було виявлення характеру впливу ЕКСО на процеси диференціації та проліферації епітеліїв ендометрія та СОРП.

#### Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводилися у 3 групах щурів: I група — інтактні тварини; тварини II та III груп підлягали двобічній оваріоектомії [5]. Щурам III групи вводили ЕКСО протягом 30 діб дозою 300 мг/кг маси. Після завершення дослідів у самиць вилучали матку, фіксували її в формаліні, проводили через батарею спиртів і заливали в парафін, зрізи забарвлювали гематоксиліном та еозином. На отриманому матеріалі були виконані каріометричні дослідження епітеліоцитів ендометрія за допомогою фотометричної системи «Видеотест-Мас-



тер» із внутрішнім калібрато-ром, суміщеним з світлооптич-ним мікроскопом «LEICA-DMLS»; при цьому використовувалися сухі оптичні системи; збільшення об'єктива 20x, а окуля-ра — 10x.

Вимірювання здійснювали так: спочатку виділяли маску об'єкта — ділянку, що відпові-дає об'єкту розміром і формою. При цьому проводили заміри по зовнішньому контуру всіх масок об'єктів, одержаних у результаті виділення. Після вимірювань маски перетворю-ються на об'єкти, тобто на них з'являються контури, а ре-зультати вимірювань автома-тично заносяться в таблицю. Зчитування показників площі маски проводилося за допо-могою редактора, вбудовано-го в програмний пакет. Їх ве-личини виражалися в умовних одиницях площі. Подальша обробка одержаних даних здійснювалася з використан-ням програмного пакета статис-тичного аналізу «Статистика-6». При побудові варіаційних ря-дів був використаний інтер-вальний крок на 0,125 умов-них одиниць площі.

Із метою поглиблення уяви про характер дії ЕКСО на диференціювання епітеліоцитів результати цієї роботи були зіставлені з результатами каріометрії епітелію СОРП, опублікованих нами раніше [6]. Для зручності порівняння наводи-

мо короткий опис методики дослідження: у щурів вищезга-даних груп вирізали ділянки слизової оболонки щоки раз-ом із м'язовою основою, фіксували в 10%-му забуфе-реному формаліні, проводили через батарею спиртів і зану-рювали в парафін; зрізи забарвлювали гематоксилином й еозином, ядра епітеліоцитів зарисовували за допомогою рисувального апарата й об-числювали два діаметри. Об'єм ядер розраховували за фор-мулою еліпсоїда обертання, а величину його виражали в ло-гарифмах об'єму ( $\lg_v$ ) [7]. Слід зазначити, що порівняння змі-ни розмірів ядер епітелію ен-дометрія та СОРП, незважаю-чи на методичні відмінності при їх вимірюванні, може бути правомірним за умов зістав-лення не абсолютних вели-чин, а тенденцій спрямова-ності зрушень, що виникають після операції та введення ЕКСО.

### Результати досліджень та їх обговорення

Результати вимірювань пло-щі ядер епітеліоцитів відображе-но на рис. 1. У контрольній групі щурів каріометрична крива має два піки — максимуми, що відпо-відають найбільшим за чисель-ністю класам ядер. Середня ве-личина площі ядра епітеліоцитів становила 2,28 ум. од., кое-фіцієнт варіації ( $C_v$ ) — 17,7 %.

Каріометрична крива оваріо-ектомованих щурів відрізняла-ся від такої у тварин контр-ольної групи деяким змен-шенням крутизни та зрушила-ся вліво (в бік зменшення ве-личини). Вона мала тільки один пік, що відповідає макси-мальному ядерному класу. Се-редня площа ядер (2,02 ум. од.) зменшилася на 12 %, а  $C_v$  площі ядер збільшився до 26 %. У групі щурів, що одержували ЕКСО, каріометрична крива відрізнялася зрушенням впра-во. Крім піка максимального ядерного класу, вона мала ще один пік, що відповідає модаль-ному класу ядер (2,43 ум. од.). Модальним вважається такий клас, кількість ядер якого більша хоча б на два ядерних класи зліва та справа від ньо-го. Середня величина площі ядер (2,81 ум. од.) була біль-шою за контрольну на 23 %. Показник  $C_v$  становив 16,3 %.

Зіставлення результатів каріометрії епітеліоцитів ендо-метрія та епітеліальних клітин СОРП подано у таблиці.

З цифрових даних таблиці виходить, що спрямованість змін ядер епітеліоцитів тканин, що порівнюються, була схо-жою. Після оваріоектомії роз-міри ядер зменшувались, а під впливом ЕКСО вони нормалі-зувалися або збільшувалися — в ендометрії. Звертала на себе увагу і схожість зрушень коефіцієнта варіації розмірів

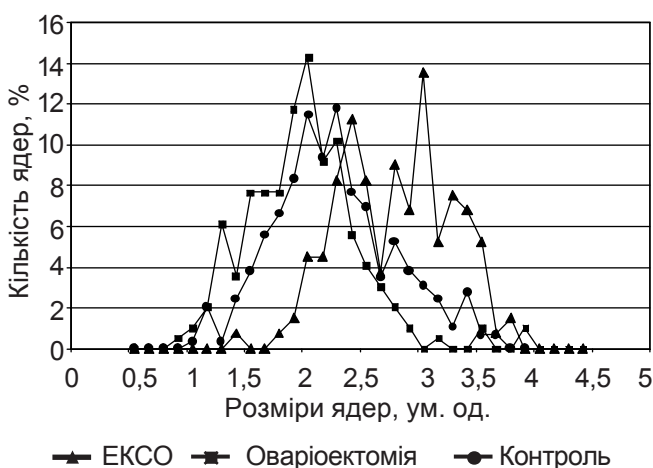


Рис. 1. Каріограма епітеліоцитів ендометрія

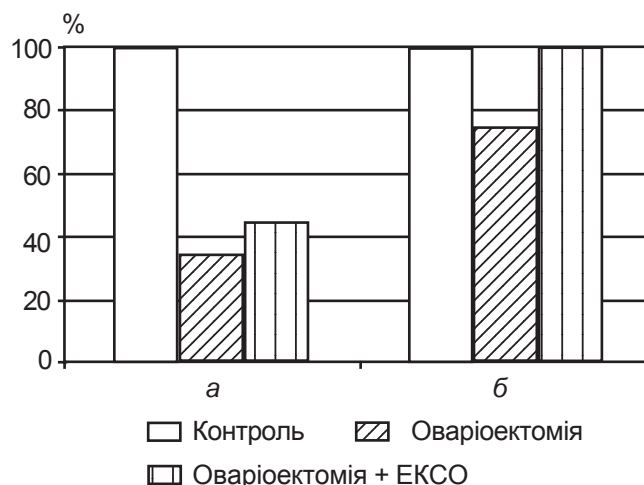


Рис. 2. Мітотичний індекс епітеліоцитів порівняно з контролем, %: а — ендометрій; б — слизова оболонка ротової порожнини

## Результати каріометрії епітеліоцитів ендометрія та слизової оболонки ротової порожнини щурів

Група щурів	Епітелій ротової порожнини			Епітелій ендометрія				
	lg об'єму ядер	Порівняно з контролем		Коефіцієнт варіації, %	Площа ядра, ум. од.	Порівняно з контролем		Коефіцієнт варіації, %
		%	P			%	P	
Інтактні щури	2,66±0,03	100	—	9,0	2,28±0,02	100	—	17,7
Оваріоектомія	2,53±0,03	75	<0,05	12,0	2,017±0,040	88	<0,001	26,0
Оваріоектомія + ЕКСО	2,62±0,02	92	>0,05	8,8	2,805±0,040	123	<0,001	16,3

ядер в них — збільшення після оваріоектомії та нормалізація їх під впливом ЕКСО.

На рис. 2 зображено гістограми, що відбивають зміни мітотичного індексу (MI) епітеліоцитів вказаних тканин. В ендометрії після оваріоектомії показник MI зменшувався втричі ( $P < 0,01$ ) і практично не змінювався при введенні ЕКСО. Зовсім інший характер змін спостерігався у слизовій оболонці ротової порожнини. Оваріоектомія призвела до зменшення MI на 25 % ( $P < 0,05$ ), а під впливом ЕКСО його величина нормалізувалася.

Результати каріометрії епітеліоцитів ендометрія показали, що після оваріоектомії дещо змінилася середня величина площі їх ядер, а також розподіл і кількість ядерних класів у бік зменшення. Коефіцієнт варіації, навпаки, збільшився і становив 26 % проти 18 % у контрольній групі щурів, що, на думку Г. Ф. Лакіна, відповідає значному та середньому ступеням варіювання ознаки [8]. Показник  $C_v$  розглядається як критерій морфофункціональної стабільності клітинних популяцій [9; 10]. Збільшення коефіцієнта варіації розмірів ядер є ознакою зростання гетерогенності та зміни рівня структурної організації клітинної популяції, який, у свою чергу, залежить від ступеня диференціації клітин [11–13].

Каріометрична крива щурів, що отримували ЕКСО, вказує на збільшення середньої величини площі ядер і відрізняєть-

ся наявністю модального ядерного класу. Подібно до максимальних ядерних класів, модальні відповідають найбільш стійким морфофункціональним станам ядер, що характерні для даної популяції клітин. І, нарешті, коефіцієнт варіації наближається до показників у інтактній групі щурів. Все вищенаведене дає підставу твердити про позитивну дію ЕКСО на процеси диференціації клітин покривного епітелію ендометрія. Зіставлення результатів каріометрії епітелію ендометрія та СОРП показало, що спрямованість змін розмірів ядер і коефіцієнтів варіації їх має суттєві ознаки схожості. Ця обставина свідчить про те, що за умов оваріоектомії ЕКСО позитивно діє на диференціацію клітин не тільки в ендометрії, а й у тих тканинах, де щільність естрогенових рецепторів невелика, як, наприклад, в епітелії слизової оболонки ротової порожнини [4].

Зіставлення результатів мітотичного поділу епітеліоцитів ендометрія та СОРП показало, що за умов оваріоектомії вплив ЕКСО на мітоз має неоднозначний характер. Відновлення величини мітотичного індексу спостерігалось тільки в епітелії ротової порожнини, ефект ЕКСО на мітотичний поділ епітеліоцитів ендометрія був неістотним.

Узагальнюючи отримані результати, можна зробити висновок, що за умов оваріоектомії ЕКСО ефективно гальмує зміни диференціації по-

кривних епітеліїв незалежно від чутливості тканин до дії естрогенів. Протекторна дія препарату на мітотичний поділ епітеліоцитів проявляється в органах, що не належать до жіночої статеві системи. Ця обставина є підставою для більш детального дослідження можливостей використання ЕКСО в гормонозамісній терапії.

### Висновки

1. За умов оваріоектомії ЕКСО запобігає зменшенню розмірів ядер клітин і сприяє підтримці морфофункціональної стабільності клітинних популяцій епітеліїв ендометрія та слизової оболонки ротової порожнини.

2. Препарат ізофлавононів ЕКСО має протекторну дію на порушення мітотичного поділу епітелію ротової порожнини і не впливає на зрушення величини мітотичного індексу епітеліоцитів ендометрія.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Морфологічні зміни ендометрія щурів після оваріоектомії та введення ЕКСО* / І. М. Мойсєєв, А. П. Левицький, О. Л. Холодкова та ін. // *Досягнення біології та медицини*. — 2005. — № 2. — С. 19–22.

2. *Левицький А. П., Макаренко О. А., Сукманський О. І.* Фітоестрогени (біохімія, фармакологія, применение в медицине). — Одеса, 2002. — 95 с.

3. *Морфологические изменения слизистой оболочки полости рта крыс, вызванные овариектомией и коррекция их ЕКСО* / А. Б. Македон, И. Н. Мойсєєв, В. Я. Скиба, В. Н. Почтарь // *Вісник стоматології*. — 2003. — № 4. — С. 5–9.



4. Сметник З. П., Тумилович Л. Г. Неоперативная гинекология: Рук-во для врачей. — М.: Мед. информ. агентство, 1998. — 592 с.

5. Seyed-Behnamedin Jameie, Mohammad-Hosein Noyan-Ashraf, Gila Behzadi. Ovariectomy reduces the dendritic spine density of the dorsal raphe neurons in the adult rat // Archives of Iranian Medicine. — 2004. — Vol. 7, N 2. — P. 122-127.

6. Македон А. Б., Моисеев И. Н., Скиба В. Я. Морфометрическое исследование эпителиоцитов слизистой оболочки щеки крыс после овариэктомии и введения ЕКСО // Віс-

ник стоматології. — 2004. — № 1. — С. 11-15.

7. Ташкэ К. Введение в количественную цитогистологическую морфологию. — Изд-во Акад. Соц. республики Румынии, 1980. — 191 с.

8. Лакин Г. Ф. Биометрия. — М.: Высш. шк., 1990. — 352 с.

9. Байбабаев А. Л. Количественные цитологические нормативы эпителии слизистой оболочки ротовой полости у здоровых людей // Здоровоохранение Таджикистана. — 1985. — № 5. — С. 51-54.

10. Цитологическая реактивность онкологического больного

/ Под ред. К. П. Ганиной. — К.: Наук. думка, 1995. — 150 с.

11. Оценка уровня дифференцировки клеток эпителии в отпечатках с разных участков слизистой оболочки полости рта у здоровых людей / Г. В. Банченко, О. Г. Аюпян, А. А. Агаджанян, И. А. Быкова // Стоматология. — 1997. — № 1. — С. 12-14.

12. Урбанович В. И., Леонтьев А. С. Кариометрический анализ эпителиоцитов десны в норме, при патологии и эксперименте // Морфология. — 1996. — № 2. — С. 97.

13. Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия: Рук. — М.: Медицина, 1990. — 384 с.

УДК 616.21-002.828-08:579.864

О. Г. Вольська, Л. М. Шинкаренко, І. С. Зарицька, Д. Д. Заболотна  
**ВИВЧЕННЯ МОЖЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ  
ЛАКТОБАКТЕРІЙ У ПРОФІЛАКТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ  
КАНДИДОЗІВ ЛОР-ОРГАНІВ**

Інститут оториноларингології ім. проф. О. С. Коломийченка АМН України, Київ

Широкое використання антибіотиків й антимікотиків призвело до виникнення проблем, пов'язаних із резистентністю умовно-патогенних мікроорганізмів до антимікробних препаратів. Виникла необхідність у використанні альтернативних підходів до запобігання та лікування інфекцій. Один із таких підходів — це використання пробіотиків — живих мікробів, зокрема лактобактерій, корисних для організму хазяїна. Накопичуються дані, що застосування пробіотиків може стати життєздатною альтернативою антимікробним препаратам чи добавкам до них для запобігання та лікування певних інфекцій. В останні роки з'явилася низка нових пробіотичних продуктів. Лактобактерії, що входять до їх складу, добре виживають *in vivo* і виявляють антагоністичні властивості щодо важливих патогенів [1].

Останнім часом трапляються поодинокі повідомлення про використання лактобактерійних препаратів при лікуванні захворювань верхніх дихальних шляхів [2].

Носоглотка є початковим відділом верхніх дихальних шляхів, де постійно персистує анаеробна та мікроаерофільна мікрофлора. Відмітною особливістю цього відділу є формування ценозів за участі лактобактерій [3].

Один із механізмів контролю мікробіоценозів й антагоністичної дії лактобактерій пов'язаний із продукуванням ними в процесі метаболізму молочної кислоти й антибіотикоподібних речовин, внаслідок чого формується низький рівень рН слизових оболонок. Так, в експериментах *in vitro* було показано, що закиснення різних середовищ у процесі росту лактобактерій пригнічувало розмноження патогенних

мікроорганізмів — грибів роду *Candida spp.* та ін. [4].

Нині, за даними різних авторів, відомо понад 500 тис. видів мікроскопічних грибів, і тільки приблизно 50 із них є строго патогенними для людини. За даними ВОЗ, 1/5 населення землі страждає на грибкові захворювання. Зростання захворюваності на мікози пов'язане насамперед зі зниженням імунологічної резистентності організму, зумовленої забрудненням навколишнього середовища, необґрунтованим і тривалим застосуванням антибактеріальних препаратів, що порушують мікробіоценоз організму, а також кортикостероїдів та імунодепресантів [5–9].

Патогенні для людини гриби можна розділити на дві групи: первинні й опортуністичні патогени. Первинні патогени (*Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* та ін.) можуть стати причиною захворю-

