

Індекс 74290

**ЛІКМ**  $\frac{1-2}{2002}$

---

**СУЧАСНІ АСПЕКТИ ФАРМАКОТЕРАПІЇ  
БРОНХО-ЛЕГЕНЕВИХ ЗАХВОРЮВАНЬ**

**ФАРМАКОЛОГІЯ АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ  
ТА АНТИВІРУСНИХ ЗАСОБІВ**

**ОГЛЯДИ**

**У НАУКОВИХ ЛАБОРАТОРІЯХ**

**РОБОТИ МОЛОДИХ ВЧЕНИХ**

**З ДОСВІДУ ЛІКУВАЛЬНОЇ  
ПРАКТИКИ**

**НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ**

## У НАУКОВИХ ЛАБОРАТОРІЯХ

Фещенко Ю.І., Гаврисяк В.К., Лещенко С.І., Безмінів А.Я., Ячник А.І., Дзюблик Я.А. Порівняльна характеристика жирнокислотного складу й антиагрегантних властивостей деяких лікарських препаратів, що містять омега-3 поліненасичені жирні кислоти.....	61
Дроговоз С.М., Ісаєв С.Г., Алексєєва Л.М., Павлій О.О. Фармакологічна активність амідів заміщеної орто-хлорбензойної кислоти.....	64
Кулигіна В.М., Олійник В.А., Фомін Г.А., Макарушкіна А.О., Єфімов Д.О. Кінетика вивільнення фармакологічно активних інгредієнтів з лікувальної клейової композиції.....	69
Бекетов О.І., Сапегін І.Д., Семенець П.Ф., Кубишкін А.В. Вплив комбінованого застосування ефедрину, пікамілону, тіотриазоліну та етамзилату на перекисне окислення ліпідів у венозній крові кролів за умов вібрації та закачування.....	71
Посохова К.А., Бережна І.Ю. Ефективність ліпіну, селени та пірацетаму при циркуляторно-гемічній гіпоксії у тварин з різною резистентністю до нестачі кисню.....	76
Гончар О.О., Горчакова Н.О., Клебанов Б.М., Коваль С.Б., Олійник С.А., Середенко М.М. Вплив нових фторвмісних аналогів пінацидилу на деякі ланки клітинного метаболізму.....	80
Шарикіна Н.І., Бухтіарова Т.А., Павловська Г.П. Вплив біфолару на проліферативну активність епітелію крипт тонкої кишки щурів.....	84
Петрашевич Ю.В., Бажора Ю.І., Кресюн В.Й. Механізми змін макромолекулярного стану сироватки крові при введенні б-меркаптопурину та метотрексату в експерименті (за даними лазерної кореляційної спектроскопії).....	89
Гайова Л.В., Овруцький В.М., Бобкова Л.С., Овруцький О.В., Шарикіна Н.І. Особливості будови і реакційна здатність піридоксину, піридоксалу, піридоксаміну та ізоніазиду.....	94
Ряднова В.В., Бобирьов В.М. Вплив комплексу антиоксидантів на метаболічні зміни та морфологічну характеристику сітківки очного яблука щурів при алоксановому діабеті.....	99
Ярош О.К., Бобков В.М., Ніколаєва А.П. Фармакокінетика міконазолу при парентеральному введенні.....	104

## КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

Стець Р.В., Лящук С.М., Крайдашенко О.В. Хіміко-фармакологічний аналіз застосування еналаприлу малеату на фоні базисної терапії стенокардії напруги в осіб похилого та старечого віку.....	107
Ібрагімова Ю.А. Гормонотерапія жінок пізнього репродуктивного віку, хворих на міому матки.....	110
Семенів Д.В., Ліпкан Г.М., Тиха Н.Б., Дзвонковська В.В., Сачок В.В. Порівняльна оцінка противиразкової дії рослинних олій.....	111
Шаповалов В.В., Абросимов О.С., Шаповалова В.О. Причинно-наслідковий зв'язок між вживанням лікарських засобів та дорожньо-транспортними й іншими нещасними випадками.....	115

## РОБОТИ МОЛОДИХ ВЧЕНИХ

Потьомкін Є.І. Чутливість збудників хірургічних інфекцій м'яких тканин до нового вітчизняного антибіотика батуміну.....	120
Болгов Д.М. Вплив тіотриазоліну на рівень цАМФ у тканинах щурів за умов синдрому тривалого роздавлювання.....	122
Мерецька І.В. Амізон як ефективний засіб у комплексному лікуванні хворих на анкілозуючий спондилоартрит.....	125

## З ДОСВІДУ ЛІКУВАЛЬНОЇ ПРАКТИКИ

Щербак О.В. Про доцільність застосування комбінації Амарилу з інсуліном у лікуванні цукрового діабету 2-го типу.....	128
Нейко Є.М., Яцишин Р.І. Використання альпростадилу (вазапростану) у комплексній терапії системної склеродермії.....	132
Ларин О.С., Савран О.В., Скибун В.М., Юзвенко Т.Ю. Сучасна замісна терапія тиреоїдними гормонами (ТИРО-4) при різних формах гіпотиреозу.....	137

Ю.В.Петрашевич, Ю.І.Бажора, В.Й.Кресюн

## Механізми змін макромолекулярного стану сироватки крові при введенні 6-меркаптопурину та метотрексату в експерименті (за даними лазерної кореляційної спектроскопії)

Одеський державний медичний університет

Останнім часом у терапії різноманітних патологічних станів все більш розповсюдженим залишається використання цитостатичних імунодепресивних препаратів. Вони відіграють провідну роль у лікуванні онкологічних хворих, у трансплантології, для гальмування реакцій відторгнення трансплантату, лікуванні автоімунних захворювань тощо. Найважливішим їх недоліком є відсутність вибірковості дії та висока токсичність, що призводить до порушення функцій внутрішніх органів і змін системного гомеостазу в цілому [3, 4]. Для запобігання вищевказаних ускладнень залишається важливим пошук та використання дозувань, відповідних необхідному біологічно-терапевтичному ефекту, постійне ретельне спостереження за функціональними порушеннями органів та систем для подальшого найшвидшого їх коригування, пошук препаратів, здатних до запобігання або зниження токсичного ефекту цитостатиків [3, 6]. Відсутність засобів спостереження за рівнем препарату в організмі хворого, а також тестів, які дозволяють оцінювати функціональний стан найбільш чутливих органів до їх токсичної дії, значно ускладнює вирішення цих питань і залишає актуальним пошук нових засобів запобігання або зниження токсичності фармакологічних препаратів у практичній медицині [3].

Мета роботи – встановити основні напрямки макромолекулярних зсувів сироваткового гомеостазу при введенні 6-меркаптопурину та метотрексату, що мають виражені цитостатичні та імуносупресивні властивості, за допомогою нового методу – лазерної кореляційної спектроскопії (ЛКС). При виборі препаратів враховували ступінь використан-

ня їх у практичній медицині, широкий діапазон запропонованих для застосування терапевтичних доз, високу токсичність та виражений вплив на гуморальну ланку імунної системи.

Останнім часом використання 6-меркаптопурину та метотрексату в комплексі та окремо значно поширилося в онкологічній практиці, дерматовенерології, гінекології тощо [4, 8]. Пропонуються різноманітні схеми лікування: від одноразового введення препарату до використання його протягом десяти та більше діб залежно від патології, власної переносимості тощо. Обидва препарати мають велику гепатотоксичність [5, 8].

**Матеріали та методи.** В експерименті використовували 70 дорослих щурів-самців масою 120–150 г. Було створено дві експериментальні групи: I групу становили щури, яким через 1 год після одноразової антигенної стимуляції ( $5 \cdot 10^9$  еритроцитів барана (ЕБ) внутрішньоочеревинно), вводили 6-меркаптопурин підшкірно у дозі 50 мг/кг маси тіла, що становило  $1/5$  ЛД<sub>50</sub>, протягом 4 діб, II групу становили тварини, яким через 24 та 48 год після імунізації підшкірно вводили метотрексат у терапевтичній дозі 5,0 мг/кг маси тіла. Обрана схема введення препаратів обумовлена раніше проведеними дослідженнями з ретельним вивченням кінетики імунологічних змін [6]. Контрольну групу становили тварини, яким одноразово внутрішньоочеревинно вводили  $5 \cdot 10^9$  ЕБ.

Декапітацію тварин проводили через 2, 3, 4, 6, 9 та 13 діб після імунізації. Сироватку досліджували за допомогою ЛК-спектрометра (довжина хвилі 0,6328 мкм, потужність випромінювання лазера – 8,0 мВт) за раніше описаною методикою [2], внаслідок якої отримували ЛК-спектри (гістограми) з

указанням процентного внеску за п'ятьма фракційними групами: I – від 1 до 10 нм, II – від 11 до 36 нм, III – від 37 до 95 нм, IV – від 96 до 264 нм, V – 265 нм та більше.

Паралельно проводили дослідження білкового складу сироватки крові (рівень загального білка, альбуміну, глобуліну, С-реактивного білка) та активності трансаміназ (аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази) на біохімічному аналізаторі «Spectrum» фірми «ЕВВОТ» (США) та визначали деякі імунологічні показники: рівень антитілутворюючих клітин (АУК) та циркулюючих імунних комплексів (ЦІК). Отримані результати обробляли за допомогою статистичної комп'ютерної програми «One Way Anova» з використанням t-критерію Ст'юдента.

**Результати та обговорення.** Цитостатичні препарати порушують інтегральні показники сироваткового гомеостазу. Введення їх як при імунізації так і інтактним тваринам призводить до закономірних змін біологічних систем. На одержаних у відповідні строки експерименту гістограмах спостерігаються динамічні зміни у кожній фракційній групі протягом усіх діб експерименту.

На відміну від V фракційної групи контролю, в якій коливання мають бімодальну характеристику зі збільшенням внеску часток відповідного радіусу на 3–5-ту добу та повторним піком на 10-у добу, у відповідній фракції експериментальних груп відзначається значна супресія показників протягом всього експерименту і значним запізненням коливань показників відповідної субфракції (рис. 1а).

Зменшення процентного внеску часток відзначається також у перших двох фракціях, до яких за фізико-хімічними властивостями належать альбулярні, глобулярні білки та імуноглобуліни [7]. Особливо виражений ефект мають зміни при введенні 6-меркаптопурину. У другій експериментальній групі значення контролю досягаються лише на 10-ту добу, які в подальшому приймають односпрямований, порівняно з контролем, напрям (рис. 1в).

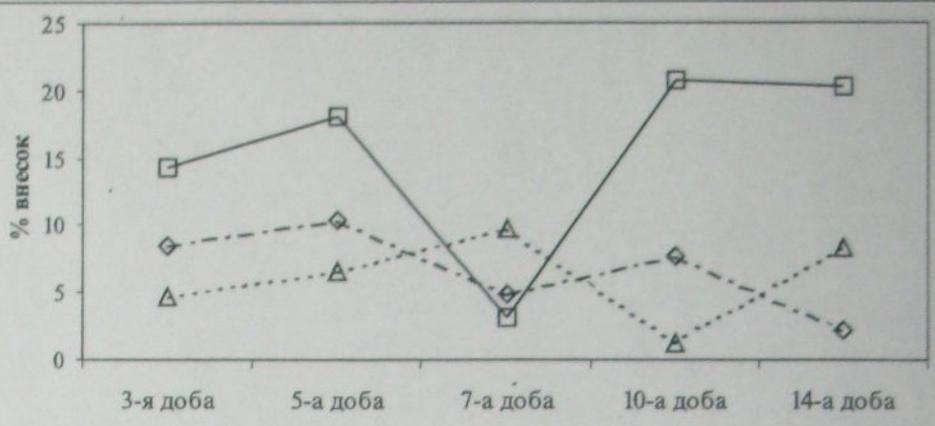
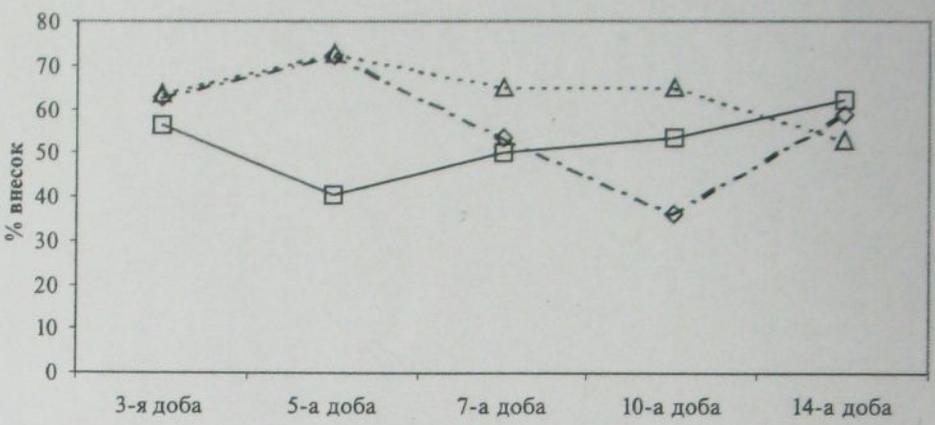
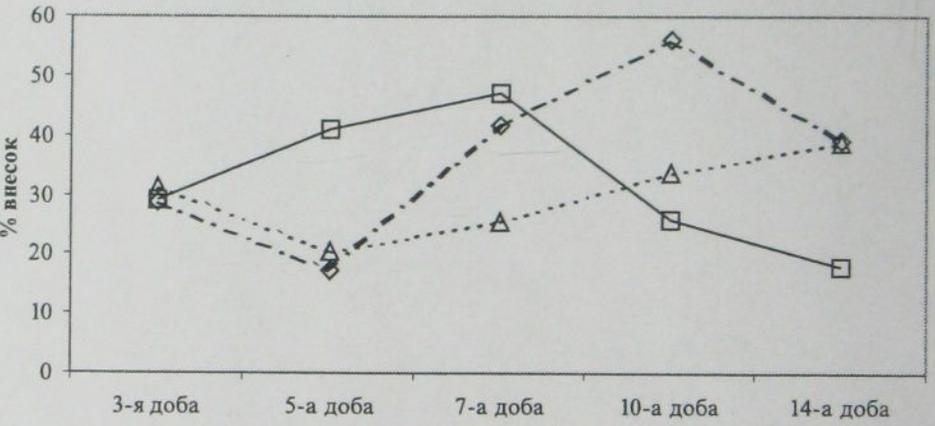
У III-IV фракційних групах, що переважно складаються з гліколіпопротеїдів [10], навпаки, порівняно з контролем, спостерігається стійке, значне під-

вищення рівню показників, особливо на п'яту добу експерименту (72,75% – I експериментальна група, 72,34% – II експериментальна група, відповідно до 40,66% – у контрольній групі). Найбільш стійко вираженими є зміни в першій експериментальній групі (рис. 1б).

Відповідні динамічні коливання сироваткового гомеостазу, за даними ЛКС, мають конкретні патофізіологічні властивості та тісно пов'язані з фармакокінетикою препаратів, що використовувалися. Стосовно динамічних змін V фракції відомо, що підвищення цього спектру на початку імунізації обумовлено підвищенням під дією імунокомпетентних клітин синтетичної активності печінки з відповідним збільшенням вмісту білків гострої фази, а саме, С-реактивного білка [5, 6, 9]. Другий пік зростання обумовлений зростанням рівня розчинних імунних комплексів, що підтверджується власними дослідженнями та даними літератури [2, 7].

Відомо, що печінка посідає чільне місце у метаболізмі чужорідних, у тому числі лікарських засобів. Гепатотоксичний ефект цитостатиків залучає механізми зворотного зв'язку, що призводить до збільшення концентрації препарату в біологічних рідинах організму та поглиблює дисфункцію гепатоцитів і, як наслідок, пригнічує їх синтетичну активність [3].

Спостерігається стійке зниження рівня загального білка, альбуміну, глобуліну та С-реактивного білка, починаючи з третьої доби експерименту (табл. 1). Крім того, відзначається зростання активності трансфераз, що свідчить про дифузне ураження печінки з вираженим цитолітичним синдромом [6]. Таким чином, зниження процентного внеску часток I, II та V фракцій при введенні 6-меркаптопурину та метотрексату є нічим іншим, як результатом їх гепатотоксичної дії. А більш виражені зміни I експериментальної групи пояснюються більш тривалою дією препарату в зв'язку з введенням його протягом 4 діб експерименту. Значну роль відіграє імунодепресивний ефект даних препаратів. Останні опосередковано гальмують синтез ДНК, РНК та білка, що призводить до зниження IgM та IgG, зменшує загальний рівень імуноглобулінів (друга фракція ЛК-гісто-

**а****б****в**

—□— Імунізація    ...△... 6-меркаптопурин    -◇- Метотрексат

Рис. 1а. Динаміка процентного внеску часток з радіусом від 265 нм та більше.

Рис. 1б. Динаміка процентного внеску часток з радіусом від 38 до 264 нм.

Рис. 1в. Динаміка процентного внеску часток з радіусом від 2 до 37 нм.

грам). Метотрексат впливає на проліферацію АУК, що також зменшує рівень імуноглобулінів, опосередковано зменшуючи рівень розчинних ЦІК (V фракція ЛК-гістограм) [8]. Рівень АУК та ЦІК зменшується протягом усіх діб експерименту (табл. 2). Отримані за допомогою ЛКС результати дозволяють встановити зміни не тільки імунної системи, а й інших систем, які беруть безпосередню участь у фармакокінетично-

му перетворенні препаратів, що використовувалися, а саме печінки.

Динамічні зміни щодо третьої та четвертої фракцій пояснюються дегенеративно-дистрофічними процесами, що при їх вираженому прояві призводять до катаболічних відхилень. Це пов'язано, по-перше, з розпадом клітин, у зв'язку з так званим «незбалансованим ростом», внаслідок гальмування переважно синтезу ДНК на тлі нормального

Показники білкового складу сироватки крові при імунізації та на фоні введення  
6-меркаптопурину та метотрексату, ( $M \pm m$ ),  $n=38$

Доба	Експериментальні групи									
	Імунізація			6-меркаптопурин + імунізація			Метотрексат + імунізація			
	заг. білок, г/л	альбумін, г/л	глобулін, г/л	заг. білок, г/л	альбумін, г/л	глобулін, г/л	заг. білок, г/л	альбумін, г/л	глобулін, г/л	глобулін, г/л
3-тя	78,7±3,72	40,6±2,18	39,6±3,62	68,1±8,06*	31,3±3,91*	36,7±5,28	82,2±4,86	44,3±1,12	50,9±3,58*	
5-та	76,4±4,02	35,3±4,71	41,1±1,12	52,6±6,48*	30,5±6,34	22,1±6,56**	59,6±1,18**	35,3±3,65	26,7±4,71**	
7-ма	89,6±1,17	44,7±2,85	45,0±2,47	48,2±5,1***	25,7±3,34**	22,5±2,16***	51,7±0,74***	29,5±0,21***	22,4±0,35***	
10-та	65,6±5,34	34,1±1,37	31,5±4,05	61,3±5,04	32,8±2,51*	27,6±2,44*	35,6±1,07***	17,1±1,79***	18,2±0,66***	
14-та	68,7±5,68	34,0±2,83	34,6±3,15	39,5±1,64**	24,5±0,98**	15,7±0,66***	36,8±0,93***	16,5±1,31***	19,0±0,84***	

Примітки: \* -  $p \leq 0,05$ , \*\* -  $p \leq 0,005$ , \*\*\* -  $p \leq 0,001$  відносно групи з імунізацією.

Показники імунної системи при імунізації та на фоні введення  
6-меркаптопурину та метотрексату, ( $M \pm m$ ),  $n=38$

Доба	Експериментальні групи									
	Імунізація			6-меркаптопурин + імунізація			Метотрексат + імунізація			
	АУК, $1 \cdot 10^5$	ЦІК, у.о.	ЦІК, у.о.	АУК, $1 \cdot 10^5$	ЦІК, у.о.	ЦІК, у.о.	АУК, $1 \cdot 10^5$	ЦІК, у.о.	ЦІК, у.о.	ЦІК, у.о.
3-тя	4,13±1,04	7,40±1,05	2,80±0,63***	3,53±0,29	2,80±0,63***	2,80±0,63***	3,29±0,86	3,83±0,58**	3,83±0,58**	
5-та	4,67±0,13	8,5±1,18	1,70±0,69**	3,35±1,81	1,70±0,69**	1,70±0,69**	3,38±0,48**	1,23±0,73**	1,23±0,73**	
7-ма	6,90±0,59	11,6±3,20	2,15±0,64**	5,07±1,13*	2,15±0,64**	2,15±0,64**	2,65±0,36**	2,70±0,54***	2,70±0,54***	
10-та	7,73±0,75	11,25±2,6	1,46±0,35***	6,75±0,45*	1,46±0,35***	1,46±0,35***	1,77±0,13***	0,50±0,06***	0,50±0,06***	
14-та	16,53±2,82	5,42±1,29	1,65±1,12**	2,35±0,33**	1,65±1,12**	1,65±1,12**	11,38±0,83*	2,10±0,78**	2,10±0,78**	

Примітки: \* -  $p \leq 0,05$ , \*\* -  $p \leq 0,005$ , \*\*\* -  $p \leq 0,001$  відносно групи з імунізацією.

синтезу РНК та білка при введенні особливо метотрексату, через 58–76 год після його введення; по-друге, саме на 3-тю – 4-ту доби експерименту спостерігався найбільш ступінь інтоксикації, що призводить до загибелі у ці строки основної кількості тварин (I група – 5, II – 10 тварин). У ці ж терміни спостерігається максимальна депресія гемопоезу та виражені дегенеративно-дистрофічні процеси у гепатоцитах, що також призводить до атрофії останніх, гомогенізації печінкової тканини, зникнення міжклітинної речовини [1, 3, 9].

Таким чином, використання 6-меркаптопурину та метотрексату у дозах, близьких до терапевтичних, навіть у щурів, що є найбільш резистентними до дії цитостатиків, викликає вираже-

ні зсуви сироваткового гомеостазу; основні напрямки патофізіологічних змін пов'язані з їх гепатотоксичним ефектом, що призводить до значного порушення функції гепатоцитів; негативний вплив препаратів є дозозалежним та супроводжується інтоксикаційними та дегенеративно-дистрофічними процесами на відповідні строки експерименту.

Виявлені патофізіологічні порушення сироваткового гомеостазу при введенні цитостатичних, імунодепресивних препаратів в експерименті можуть використовуватись для оцінки ефективності останніх у клінічній практиці та діагностики порушень системного гомеостазу від використання препаратів з високим терапевтично-токсичним індексом.

1. Арцимович Н.Г., Настоящая Н.Н., Казанский Д.Б., Ломакин М.С.//Усп. соврем. биол.– 1992.– Т.112, Вып.1.– С. 88–97.
2. Бажора Ю.И., Кресюн В.И., Запорожан В.Н. и др. Молекулярно-генетические и биофизические методы исследования в медицине.– К.: Здоров'я, 1996.– 208 с.
3. Гершанович М.А. Осложнения при химио- и гормонотерапии злокачественных опухолей.– М.: Медицина, 1982.– 224 с.
4. Коновалова Н.П., Дьячковская Р.Ф., Волкова Л.М., Варфоломеев В.Н.//Вопр. онкол.– 1996.– Т.42, №3.– С. 57–63.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства: Пособие по фармакотерапии.–М.: Медицина, 1986.– Т.2.– С. 451–452.
6. Петров Р.В. Иммунодепрессоры.– М.: Медицина, 1982.– 180 с.
7. Приезжев А.В., Тучин В.В., Шубочки Л.П. Лазерная диагностика в биологии и медицине.– М.: Наука, 1989.– 126 с.
8. Руководство по иммунофармакологии/Под ред. М.М.Дейла, Дж.К.Формена.– М.: Медицина, 1998.– 124 с.
9. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В.//Иммунол.– 2000.– №5.– С. 4–7.
10. Холодов Ю.Д., Чаялов В.П. Липопротеины крови.– К.: Наук. думка, 1990.– 160 с.

*Ю.В.Петрашевич, Ю.И.Бажора, В.И.Кресюн*

### **Механизмы изменений макромолекулярного состояния сыворотки крови при введении 6-меркаптопурина и метотрексата в эксперименте (по данным лазерной корреляционной спектроскопии)**

Использование цитостатических препаратов в терапевтических дозах даже у крыс, наиболее резистентных к их токсическому влиянию, может вызвать выраженные интоксикационные отклонения в гомеостазе, вплоть до гибели животных на определенные сроки эксперимента. Подобная интоксикация, по данным лазерной корреляционной спектроскопии, является стойкой на протяжении десяти суток после последнего применения исследуемых препаратов, что указывает на высокую кумулятивную способность цитостатиков 6-меркаптопурина и метотрексата. Результаты лазерной корреляционной спектроскопии, в сравнении с другими (рутинными) методами исследований, в более ранние сроки позволяют установить основные направления патофизиологических изменений гомеостаза.

*Yu.V.Petrashevich, Yu.I.Bazhora, V.I.Kresiun*

### **Mechanisms of macromolecules states of serum changing after the experimental input of 6-mercaptopurine and methotrexate on data of laser correlation spectroscopy**

Using of cytostatics in therapeutic dosages in rats, which are maximally resistant for its toxic action, may cause serious toxic deviations in serum homeostasis and even death en certain stage of experiment. Intoxication is steady within 10 days after last usage of studying medicines under the data of laser correlative spectroscopy. That indicates high cumulative ability of cytostatics 6-mercaptopurine and methotrexate. Results of laser correlative spectroscopy allow estimating main direction of pathophysiological changes in serum homeostasis in early terms comparatively with routine methods.