

тивного візраста / Е. Ф. Кира. С. 3. Муслимова // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 1. – С. 3–6.

3. *Методи* експериментального изучения біологічно активних веществ на моделях вульвовагініта : метод. рекомендації / сост. С. М. Дрогвоз, А. Г. Цепкун [и др.]. – К. : Авиценна, 2003. – 19 с.

4. Орлова В. С. Нормоценоз влагалища у жінок репродуктивного візраста, механізми його регуляції и дисбіотичні варіанти / В. С. Орлова, Ю. І. Набережнев // Російський вестник акушера-гинеколога. – 2007. – № 4. – С. 36–39.

5. *Beghin V.* Лечение болей препаратом «Коллосептин» / В. Beghin,

J. Bernaille, M. A. Bruhat // Репродуктивное здоровье женщины. – 2008. – № 3 (37). – С. 70–74.

6. *Cribby S.* Vaginal microbiota and the use of probiotics / S. Cribby, M. Taylor, G. Reid // *Interdisciplinary Perspective Infectious Disease.* – 2008. – Vol. 8, № 4. – P. 256–264.

7. *Lamont R. F.* The role of bacterial vaginosis, aerobic vaginitis, abnormal vaginal flora and the risk of preterm birth / R. F. Lamont, D. Taylor-Robinson // *VJOG.* – 2010. – Vol. 117, N 1. – P. 119–120.

8. *Linda O.* Acute vulvovaginitis / O. Linda, L. O. Eckert // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 355, N 12. – P. 1244–1252.

9. *Linhares I. M.* New findings about vaginal bacterial flora / I. M. Linhares, P. C. Giraldo, E. C. Baracat // *Rev. Assoc. Med. Bras.* – 2010. – Vol. 56, N 3. – P. 370–374.

10. *Petersen E. E.* Infections in Obstetrics and Gynecology : Textbook and Atlas / E. E. Petersen. – N. Y. : Thieme, 2006. – 260 p.

11. *Quan M.* Vaginitis: diagnosis and management / M. Quan // *Postgrad. Med.* – 2010. – Vol. 122, N 6. – P. 117–127.

12. *Ryder N. S.* Antifungal activity and mechanism of action of terbinafine / N. S. Ryder // *Rev. Cont. Pharmacother.* – 1997. – Vol. 8. – P. 275–288.

УДК 615.454.1:618.15-002:636.028

К. В. Дрогвоз, Г. В. Зайченко

ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ СТВОРЕННЯ НОВОГО КОМБІНОВАНОГО КРЕМУ З ТЕРБІНАФІНОМ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ НЕСПЕЦИФІЧНОГО ВАГІНІТУ

Актуальною проблемою у сучасній гінекології є інфекційно-запальні захворювання статевого тракту. Найбільш розповсюджені серед них — неспецифічні вагініти, етіологічним фактором яких все частіше є мікст-інфекція. Сьогодні з арсеналу різноманітних протигрибкових засобів для системного застосування використовують похідні азолу, до яких встановлена резистентність грибів. Тербінафін — похідне аліламінів. З-поміж вагінальних засобів препарат з таким активним інгредієнтом досі не було. На моделі експериментального травматично-бактеріально-грибкового вагініту встановлено лікувальний ефект нового комбінованого вагінального крему, до складу якого входять антимікотик тербінафін і антибіотик кліндаміцин, який не поступається у фармакологічній дії препарату порівняння — «Вагікліну». Показники регресії патологічних проявів вагініту, таких як гіперемія, набряк слизової оболонки та наявність ерозивних ушкоджень, мали таку ж динаміку, як і у тварин, яких лікували референтним препаратом. Це створює підґрунтя для подальшого клінічного вивчення нового крему та впровадження його в гінекологічну практику.

Ключові слова: неспецифічний вагініт, самки щурів, вагінальний крем.

UDC 615.454.1:618.15-002:636.028

K. V. Drogovoz, G. V. Zaichenko

PHARMACOLOGICAL STUDY ON THE NEW COMBINED CREAM WITH TERBINAFINE FOR NONSPECIFIC VAGINITIS TREATMENT

Actual problem in modern gynecology are infectious and inflammatory diseases of the genital tract, the most common of which is non-specific vaginitis. Etiologic factor of the last is mixed infection. Today among a variety of antifungal agents for systemic use there are applied azoles derivatives, which are fungi resistant. Terbinafine is an alilamins derivative. There have been no vaginal drugs with this active ingredient before. At the model of experimental traumatic-bacterial and fungal vaginitis it was proved a therapeutic effect of new combined vaginal cream, which includes antimycotic terbinafine and antibiotic clindamycin, which is not inferior to the pharmacological action of the comparison drug — “Vagiklin”. Indices of vaginitis pathological manifestations regression, such as redness, swelling of the mucous membrane, eroded lesions had the same dynamics as that of the animals treated with the reference drug. This gives grounds for further clinical study of a new cream and its introduction in the gynecological practice.

Key words: non-specific vaginitis, female rats, vaginal cream.

УДК 615.015:615.33:612.017:615.37

Є. П. Москвичов,

Я. В. Рожковський, *д-р мед. наук, проф.*

ВПЛИВ ІМУНОМОДУЛЯТОРІВ НА ПОКАЗНИКИ ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЇ РІВНОВАГИ В ЛІМФОЦИТАХ МЕЗЕНТЕРІАЛЬНИХ ЛІМФАТИЧНИХ ВУЗЛІВ НА ФОНІ КУРСОВОГО УВЕДЕННЯ ДОКСОРУБІЦИНУ

Одеський національний медичний університет

Більшість схем комбіновано-го лікування злоякісних новоутворень різної локалізації містить протипухлинний антибіо-

тик доксорубіцин, який поряд з високою ефективністю і широким спектром протипухлинної дії характеризується високою

системною токсичністю [1–3]. Оскільки клітини імунної системи внаслідок високої проліферативної активності мають під-

вищену чутливість до цитотоксичної дії доксорубіцину, хіміотерапія цим засобом може додатково поглиблювати негативні зміни імунорезистентності й ініціювати розвиток серйозних інфекційних ускладнень, які наявні в умовах онкопатології. Це суттєво обмежує досягнення максимальної лікувальної дії цитостатика та зумовлює необхідність зниження його дози, переривання або навіть припинення хіміотерапії. З огляду на провідну роль оксидативного стресу в механізмах цитотоксичної дії доксорубіцину [4], цілком логічним є пошук засобів профілактики імунотоксичних ефектів цього препарату серед імуномодуляторів з мембранопротекторною і антиоксидантною активністю. Тому особливу увагу привернули вітчизняний індуктор ендogenous інтерферону аміксин, який є високоактивним засобом у профілактиці та лікуванні вірусних захворювань і вторинних імунодефіцитів, та сучасні імуномодулятори пептидної структури — імунофан і поліоксидоній, які останнім часом більш активно використовують з метою корекції імунодефіцитів різного походження [5–8]. Проте молекулярні механізми імунотропної дії зазначених препаратів і можливості корекції цими засобами доксорубіцин-індукованих розладів імунітету фактично не досліджувалися.

Відомо, що процеси диференціації, проліферації клітин імунної системи, їхньої рецепції та кооперації значною мірою опосередковані морфофункціональним станом їх клітинних мембран, тобто ці процеси є мембранозалежними [9; 10]. При цьому продукти перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), які в надлишку утворюються внаслідок ініційованого доксорубіцином оксидативного стресу, можуть виступати як потужні поліклональні стимулятори клітин імунної системи, спричиняючи прямий і непрямий модулюючий вплив на формування

імунної відповіді та стан клітинного і гуморального імунітету. Разом із тим, можливості досліджуваних імуномодулюючих засобів щодо корекції порушень структурно-функціонального стану мембран лімфоцитів практично не вивчені.

Метою дослідження був порівняльний аналіз впливу імуномодуляторів аміксину, імунофану і поліоксидонію на інтегральні показники оксидантно-антиоксидантного гомеостазу в лімфоцитах тварин на фоні курсового введення доксорубіцину.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводили на безпородних білих щурах обох статей масою 180–220 г. Вибір доз запропонованих препаратів здійснювали, виходячи з даних літератури про їх токсичність й ефективність як імунотропних засобів: доксорубіцин-КМП “ARTERIUM” (Україна) дозою 5,0 мг/кг, внутрішньом’язово (в/м); аміксин-ІС «Інтерхім» (Україна) дозою 2,0 мг/кг, внутрішньоочеревинно (в/о); імунофан «Бионокс» (Російська Федерація) — 20,0 мкг/кг, в/о; поліоксидоній «Бионокс» (Російська Федерація) — 0,3 мг/кг, в/о. Усі засоби вводили профілактично протягом терміну відтворення доксорубіцинової імуносупресії. Контрольна група тварин отримувала відповідно по 0,5 мл води для ін’єкцій.

Доксорубіцинову імуносупресію на тваринах моделювали в/м введенням доксорубіцину дозою 5,0 мг/кг один раз на тиждень протягом 4 тиж. [11]. Тварин виводили з експерименту через 6 діб після останнього введення доксорубіцину шляхом декапітації під легким ефірним наркозом. Вміст малонового діальдегіду (МДА) в гомогенаті мезентеріальних лімфатичних вузлів (ЛВ) визначали методом І. Д. Стальної, Т. Г. Гарішвілі (1977); дієнових кон’югатів (ДК) — методом В. А. Костюк і співавт. (1984). Стан показників антиоксидантної сис-

теми (АОС): активність супероксиддисмутази (СОД) досліджували методом О. П. Макаревич, П. П. Голікова (1983); каталазну активність — методом М. А. Корольок і співавт. (1988); активність глутатіонредуктази — методом І. Carlberg, В. Mannervik (1975); вміст відновленого глутатіону — методом G. L. Ellman (1972); вміст α -токоферолу — методом Р. Ш. Киселевич, С. И. Скварко (1972) [12; 13].

Статистичну обробку результатів досліджень здійснювали за допомогою критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження показали, що співвідношення процесів ПОЛ і АОС в мезентеріальних ЛВ порушується вже після першого введення доксорубіцину інтактним тваринам (табл. 1). Зокрема, активність ключового ферменту антиоксидантного захисту СОД, який контролює ферментативну дисмутацію супероксидного аніон-радикала в менш реакційноспроможні молекули H_2O_2 й триплетного кисню, збільшувалася на 19,8 % і становила $(13,9 \pm 0,3)$ ум. од./мг білка порівняно з $(11,6 \pm 0,3)$ ум. од./мг білка в інтактних тварин ($P < 0,05$). Активність каталази, яка забезпечує подальшу детоксикацію організму від ушкоджувальної дії утвореного в ході супероксиддисмутаційної реакції перекису водню, також мала тенденцію до підвищення. При цьому активність глутатіонредуктази знижувалася на 21,0 % ($P < 0,05$), а вміст відновленого глутатіону — на 11,6 % ($P > 0,05$). Встановлені різнобічні зміни активності зазначених антиоксидантних ферментів після одноразового введення доксорубіцину супроводжувалися різкою активацією процесів ПОЛ — вміст МДА в ЛВ зростав у 1,40 разу ($P < 0,05$), а ДК — у 1,37 разу ($P < 0,05$). Зазначені зміни показників ПОЛ і АОС у цьому періоді, по-перше, свідчать про дисбаланс в АОС, і по-друге — про

Динаміка зміни інтегральних показників перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантної системи у гомогенаті мезентеріальних лімфатичних вузлів у безпородних щурів на фоні курсового щотижневого уведення доксорубіцину дозою 5,0 мг/кг, n= 8–10, M±m

Показник	Інтактні тварини	Кількість уведень доксорубіцину			
		1 раз	2 рази	3 рази	4 рази
Вміст МДА, нмоль/мг білка	0,20±0,02	0,28±0,03*	0,36±0,03*	0,39±0,04*	0,46±0,04*
Вміст ДК, E ₂₃₃ /мг білка	0,41±0,04	0,56±0,05*	0,85±0,06*	1,06±0,06*	1,19±0,10*
Активність СОД, ум. од./мг білка	11,6±0,3	13,9±0,3*	14,8±0,4*	9,0±0,2*	5,4±0,3*
Активність каталази, ммоль Н ₂ О ₂ /(хв·г білка)	1,85±0,19	2,06±0,10	2,34±0,12*	1,50±0,10*	1,20±0,09*
Глутатіонредуктаза, мкмоль/(хв·мг білка)	0,095±0,007	0,075±0,006*	0,073±0,005*	0,061±0,007*	0,050±0,004*
Глутатіон відновлений, мкмоль/г тканини	0,103±0,010	0,091±0,007	0,070±0,008*	0,600±0,005*	0,056±0,009*
Вміст α-токоферолу, мкмоль/г тканини	0,48±0,03	0,50±0,04	0,42±0,05	0,38±0,04*	0,31±0,04*

Примітка. * — зміни достовірні порівняно з інтактною групою (P<0,05).

ініціацію доксорубіцином оксидативного стресу в ЛВ та компенсаторну активацію окремих антиоксидантних ферментів у відповідь на збільшення оксидативного навантаження.

Після другого уведення доксорубіцину дисбаланс у системі ПОЛ-АОС в мезентеріальних ЛВ посилювався. На фоні подальшого зростання вмісту МДА і ДК відповідно у 1,80 та 2,07 разу (P<0,05) активність СОД і каталази підвищувалася відповідно на 27,6 % (P<0,05) та 26,5 % (P<0,05), вміст відновленого глутатіону знижувався з (0,103±0,010) до (0,070±0,008) мкмоль/г (P<0,05), а активність глутатіонредуктази — з (0,095±0,007) до (0,073±0,005) мкмоль/(хв·мг) білка (P<0,05). Це вказує на те, що в умовах посилення вільнорадикальних процесів функціональне значення СОД і каталази в утилізації надлишку токсичних продуктів ліпопероксидації суттєво зростає, адже відомо, що ці ферментні системи відіграють центральну роль у регуляції процесів ПОЛ на стадії їх ініціювання [14]. Водночас зниження активності глутатіонредуктази та вмісту відновленого глутатіону в ЛВ може свідчити про поглиблення оксидативного стресу, ініційованого доксорубіцином.

Разом із тим, після третього уведення доксорубіцину компенсаторна активація окремих ферментів АОС, яку ми спостерігали на початкових етапах застосування цього цитостатика, змінювалася на досить суттєве їхнє пригнічення. Як результат, вміст продуктів ПОЛ у ЛВ продовжував збільшуватися (рівень ДК зростав до (1,06±0,06) ум. од./мг білка порівняно з (0,41±0,03) ум. од./мг білка в інтактній групі, МДА — до (0,39±0,04) при (0,20±0,02) нмоль/мг білка в інтактних тварин), тимчасом як активність СОД відносно інтактних тварин знижувалася на 22,4 % (P<0,05), глутатіонредуктази — на 35,8 % (P<0,05), вміст відновленого глутатіону — на 41,7 % (P<0,05). У цьому періоді нами вперше зафіксоване зниження в мезентеріальних ЛВ вмісту структурного антиоксиданту α-токоферолу — на 20,8 % (P<0,05). Відомо, що, крім прямої взаємодії з ініціаторами ПОЛ, токоферол зв'язує вільні жирні кислоти і є найважливішим структурним антиоксидантом біомембран. Завдяки взаємодії його бокового фітильного ланцюга з алкільними залишками поліенових жирних кислот, він запобігає подальшій пероксидації жирнокислотних залишків мем-

бранних фосфоліпідів. Будучи універсальною «пасткою» перекисних радикалів, токоферол характеризується виразними електронакцепторними властивостями, які дозволяють блокувати активні форми кисню на стадії їхнього утворення [14]. З огляду на ці властивості та мембранну локалізацію токоферолу, йому відводять важливе місце у забезпеченні антиоксидантної активності тканин, зниження якої призводить до неминучої активації ліпопероксидації й ушкодження мембранних структур. Отже, вказані зміни балансу ПОЛ-АОС свідчать про початок виснаження та декомпенсацію природних механізмів антирадикального захисту організму.

Проте найбільш глибокі зміни процесів, що регулюють фізико-хімічний стан мембран лімфоцитів, розвивалися після чотириразового уведення доксорубіцину і характеризувалися більш ніж подвійним збільшенням вмісту основних продуктів ПОЛ на фоні ще більш виразного пригнічення усіх ланок АОС. Вміст МДА за даних умов експерименту відносно інтактних тварин збільшувався на 109,1 %, ДК — на 190,2 %, активність СОД зменшувалася на 53,4 %, каталази — на 35,1 %,

глутатіонредуктази — на 47,4 % ($P < 0,05$). Вміст відновленого глутатіону та рівень α -токоферолу при цьому становив відповідно лише 54,4 % ($P < 0,05$) та 64,6 % ($P < 0,05$) від абсолютного значення цих показників у ЛВ інтактних тварин. Причини таких виразних зрушень у системі ПОЛ-АОС, зафіксовані нами на фоні курсового чотириразового уведення доксорубіцину, можуть бути зумовлені не лише розвитком доксорубіцин-індукованого оксидативного стресу в ЛВ. Відомо, що значне антигенне навантаження на мезентеріальні ЛВ в умовах хіміотерапії може відбуватися внаслідок апоптозу клітин і зростання ендогенної інтоксикації, що також може бути причиною додаткової активації ПОЛ і виснаження пулу антиоксидантів у цих органах імунотенезу [9; 15]. Безсумнівно, що виявлені порушення оксидантно-антиоксидантного гомеостазу можуть негативно позначатися на функціональній активності лімфоцитів і змінювати їхню чутливість в імунних реакціях міжклітинної взаємодії.

З метою з'ясування участі мембранних механізмів імунотенезуального впливу досліджуваних препаратів нами досліджувалася їхня порівняльна дія на інтенсивність процесів ліпопероксидації в умовах курсового уведення доксорубіцину. Зокрема встановлено, що на фоні одно- та дворазового уведення доксорубіцину аміксин не стримував зростання рівня продуктів ліпопероксидації, але водночас стимулював активність ключових ферментів АОС на знешкодження надлишку цих продуктів, про що свідчить збереження в лімфоцитах тварин незмінних резервів відновленого глутатіону й α -токоферолу. Імунофан, а особливо поліоксидоній, більш активно сприяли зменшенню у цьому періоді нагромадження продуктів ПОЛ, при цьому, на відміну від дії аміксину, виразної компенсаторної активації СОД і каталази не

спостерігалось. Зокрема, на фоні дворазового уведення доксорубіцину поліоксидоній утримував вміст МДА і ДК в мезентеріальних ЛВ на рівні інтактної групи, а активність СОД і каталази була відповідно на 28,3 % ($P < 0,05$) і 17,4 % ($P < 0,05$) нижчою, ніж в умовах імунотенезу аміксом. Це може свідчити про наявність у поліоксидонію безпосередньої антиоксидантної активності, яка не пов'язана з активацією антиоксидантних ферментів.

Проте найбільш показовим захисний вплив імунотенезуального впливу виявився на фоні чотириразового уведення доксорубіцину, який, як встановлено вище, характеризувався найбільш глибокими порушеннями процесів, що регулюють структурно-функціональний стан мембран лімфоцитів. Поліоксидоній у цьому терміні застосування доксорубіцину найбільш радикально запобігав нагромадженню продуктів ПОЛ. Завдяки профілактичному введенню цього імунотенезуального рівня МДА в мезентеріальних ЛВ практично не змінювався, а вміст ДК ненабагато перевищував цей показник у тварин інтактної групи і становив $(0,70 \pm 0,06) E_{233}/\text{мг}$ білка порівняно з $(0,41 \pm 0,04) E_{233}/\text{мг}$ білка в інтактних тварин і $(1,19 \pm 0,10) E_{233}/\text{мг}$ білка у тварин контрольної групи, які імунотенезу не отримували. Як наслідок, у тварин, які профілактично отримували поліоксидоній, резерви АОС залишалися найбільш потужними: активність СОД перевищувала відповідний показник контрольної групи у 1,70 разу ($P < 0,05$), активність каталази — у 1,33 разу ($P < 0,05$), активність глутатіонредуктази — в 1,60 разу ($P < 0,05$), вміст відновленого глутатіону — у 1,50 разу ($P < 0,05$), а рівень α -токоферолу протягом усього терміну спостережень залишався на фізіологічному рівні, незважаючи на те, що у нелікованих тварин він зменшувався на 35,4 % — від $(0,48 \pm 0,03)$ до $(0,31 \pm 0,04)$ мкмоль/г ($P < 0,05$) (табл. 2).

Односпрямованістю впливу, але меншою ефективністю, порівняно з поліоксидонієм, особливо в умовах збільшення терміну застосування доксорубіцину, характеризувались ефекти аміксину й імунофану. Антиоксидувальні властивості обох препаратів були найвиразнішими на початкових етапах експерименту, однак в умовах збільшення терміну застосування доксорубіцину їхня профілактична ефективність виявилася недостатньою (рис. 1). Зокрема, профілактичне уведення обох засобів хоча і зменшувало в ЛВ інтенсивність ліпопероксидації в 1,30–1,45 разу ($P < 0,05$), проте достовірного зростання вмісту відновленого глутатіону, α -токоферолу й активності каталази, порівняно з тваринами контрольної групи, нами не виявлено.

Отже, проведені дослідження дозволяють зробити такі **висновки**:

1. На фоні доксорубіцин-індукованого оксидативного стресу пригнічення ліпопероксидації в мезентеріальних лімфатичних вузлах щурів за умов профілактичного введення імунотенезуальних аміксину, імунофану і поліоксидонію забезпечується збереженням високої активності різних складових антиоксидантної системи як ферментного, так і неферментного походження.

2. Виразність антиоксидантного ефекту у кожного препарату є різною і залежить від кількості уведень доксорубіцину та тривалості супровідної імунотерапії.

3. При порівнянні дії препаратів найбільш потужний стабілізуючий антиоксидантний вплив, особливо на фоні пролонгованого застосування доксорубіцину, виявив імунотенезуальний поліоксидоній.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Индукцированная антрациклинами кардиотоксичность: механизмы развития и клинические проявления* / М. Г. Матяш, Т. Л. Кравчук, В. В.

Порівняльний вплив імунокоригувальних засобів на зміни показників перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантної системи в гомогенаті мезентеріальних лімфатичних вузлів у безпородних щурів на фоні чотириразового уведення доксорубіцину дозою 5,0 мг/кг, n=8–10, M±m

Показник	Інтактна група	Контроль	Засоби імунокорекції		
			Аміксин	Імунофан	Поліоксидоній
Вміст МДА, нмоль/мг білка	0,20±0,02	0,46±0,04*	0,36±0,01**	0,32±0,02**	0,26±0,03**
Вміст ДК, E ₂₃₃ /мг білка	0,41±0,04	1,19±0,10*	0,91±0,04**	0,82±0,03**	0,70±0,06**
Активність СОД, ум. од./мг білка	11,6±0,3	5,4±0,3*	6,8±0,3**	7,0±0,3**	9,2±0,4**
Активність каталази, ммоль H ₂ O ₂ /(хв·г білка)	1,85±0,19	1,20±0,09*	1,36±0,10*	1,45±0,05**	1,60±0,05#
Глутатіонредуктаза, мкмоль/(хв·мг білка)	0,095±0,007	0,050±0,004*	0,062±0,004**	0,068±0,003**	0,080±0,004**
Глутатіон відновлений, мкмоль/г	0,103±0,010	0,056±0,009*	0,065±0,004*	0,064±0,004*	0,084±0,004**
Вміст α-токоферолу, мкмоль/г	0,48±0,03	0,31±0,04*	0,36±0,03*	0,36±0,04*	0,45±0,04#

Примітка. * — порівняно з інтактною групою (P<0,05); # — порівняно з контрольною групою (P<0,05).

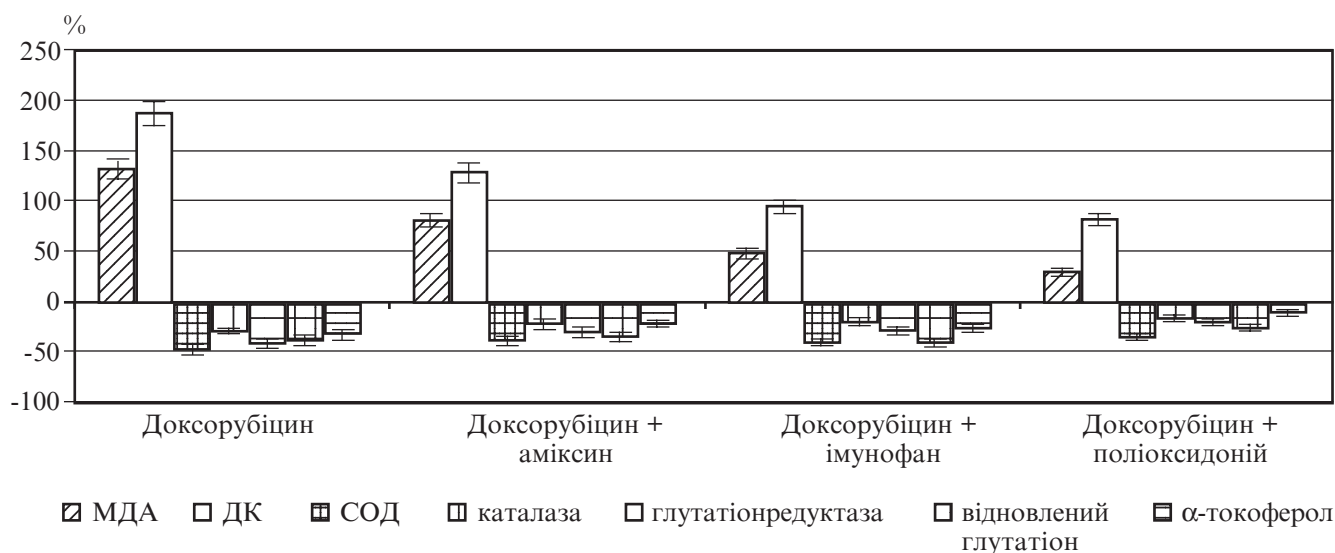


Рис. 1. Порівняльний вплив імунокоригувальних засобів на зміни показників перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантної системи у гомогенаті мезентеріальних лімфатичних вузлів у щурів на фоні чотириразового уведення доксорубіцину дозою 5,0 мг/кг

Высоцкая [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2008. – № 6 (30). – С. 66–76.

2. Doxorubicin acts via mitochondrial ROS to stimulate catabolism in C2C12 myotubes / L. A. Gilliam, J. S. Moylan, E. W. Patterson [et al.] // Am. J. Physiol. Cell. Physiol. – 2012. – Vol. 302, N 1. – P. 195–202.

3. Xu X. Molecular Pharmacology of the Interaction of Anthracyclines with Iron / X. Xu, H. L. Persson, D. R. Richardson // Molecular Pharmacology. – 2005. – Vol. 68, N 2. – P. 261–271.

4. Anthracycline-induced cardiotoxicity: overview of studies examining the roles of oxidative stress and free cellular iron / T. Simůnek, M. Stěrba, O. Popelová [et al.] // Pharmacol. Rep. – 2009. – Vol. 61, N 1. – P. 154–171.

5. Біловол О. М. Сучасні імуномодулятори для клінічного застосування / О. М. Біловол, І. І. Князькова // Внутрішня медицина. – 2008. – № 2 (8). – С. 6–15.

6. Вивчення впливу інтерферогену «Аміксин-ІС» на інтерферогенез і цитотоксичну активність НК-клітин у хворих на хронічний гепатит С / Є. В. Нікітін, К. Л. Сервецький, К. М. Усиченко, О. О. Буйко // Досягнення біології та медицини. – 2008. – № 2 (12). – С. 4–8.

7. Immunological and pathogenetic aspects of imunofan administration in aged patients with duodenal ulcer / I. V. Butorov, Iu. P. Osoianu, S. I. Butorov, V. V. Maksimov // Ter. Arkh. – 2007. – Vol. 79, N 2. – P. 18–22.

8. The effect of polyoxidonium on immune response and morphological pa-

rameters of inflammation after experimental penetrating eye injury / V. A. Cheresheva, Y. I. Shilov, M. V. Cheresheva [et al.] // Dokl. Biol. Sci. – 2012. – Vol. 443. – P. 75–77.

9. Лебедев В. В. Супероксидная теория патогенеза и терапии иммунных нарушений / В. В. Лебедев // Вестник Российской академии наук. – 2004. – № 2. – С. 34–40.

10. Андрейчин М. А. Клінічна імунологія та алергологія / М. А. Андрейчин, В. В. Чоп'як, І. Я. Господарський. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – 372 с.

11. Трофімова Т. С. Експериментальні дослідження ефективності тіотриазоліну за умов доксорубіцинової кардіоміопатії: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.03.05 / Т. С. Трофімова. – Одеса, 2008. – 20 с.

12. *Лабораторные методы исследования в клинике* : справочник / под ред. В. В. Миньшикова. – М. : Медицина, 1987. – 368 с.

13. *Горячковский А. М.* Клиническая биохимия в лабораторной диагно-

стике / А. М. Горячковский. – Одесса : Экология, 2005. – 616 с.

14. *Барабой В. А.* Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и при патологии / В. А. Барабой, Д. А. Сутковой. – К. : Наук. думка, 1997. – 420 с.

15. *Бизенкова М. Н.* О роли активации процессов липопероксидации в патогенезе эндотоксического шока / М. Н. Бизенкова, Н. П. Чеснокова, Е. В. Понукалина // *Фундаментальные исследования*. – 2007. – № 7. – С. 20.

УДК 615.015:615.33:612.017:615.37

Є. П. Москвичов, Я. В. Рожковський

ВПЛИВ ІМУНОМОДУЛЯТОРІВ НА ПОКАЗНИКИ ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЇ РІВНОВАГИ В ЛІМФОЦИТАХ МЕЗЕНТЕРІАЛЬНИХ ЛІМФАТИЧНИХ ВУЗЛІВ НА ФОНІ КУРСОВОГО УВЕДЕННЯ ДОКСОРУБІЦИНУ

Метою дослідження був порівняльний аналіз впливу імуномодуляторів аміксину, імунофану і поліоксидонію на інтегральні показники оксидантно-антиоксидантного гомеостазу в лімфоцитах тварин на фоні курсового введення доксорубіцину. Встановлено, що на фоні доксорубіцин-індукованого оксидативного стресу пригнічення ліпเปอร์оксидації в мезентеріальних лімфатичних вузлах щурів в умовах профілактичного введення імуномодуляторів аміксину, імунофану і поліоксидонію забезпечується збереженням високої активності різних складових антиоксидантної системи як ферментного, так і неферментного походження. Виразність антиоксидантного ефекту у кожного препарату є різною і залежить від кількості уведень доксорубіцину та тривалості супровідної імунотерапії. Найпотужніший стабілізуючий антиоксидантний вплив, особливо на фоні пролонгованого застосування доксорубіцину, виявив імуномодулятор поліоксидоній.

Ключові слова: доксорубіцин, оксидативний стрес, аміксин, імунофан, поліоксидоній.

UDC 615.015:615.33:612.017:615.37

Ye. P. Moskvychov, Ya. V. Rozhkovsky

EFFECT OF IMMUNOMODULATORS ON OXIDANT-ANTIOXIDANT BALANCE IN LYMPHOCYTES OF MESENTERIC LYMPH NODES UNDER DOXORUBICIN COURSE TREATMENT

The aim of the study was a comparative analysis of the impact of immunomodulators amixin, imunofan and polioxydonium on integrated indicators oxidant-antioxidant homeostasis in lymphocytes of animals during course doxorubicin administration. There were found that against doxorubicin-induced oxidative stress inhibition of lipid peroxidation in rat mesenteric lymph nodes in prophylactic administration of immunomodulators amixin, imunofan and polioxydonium ensured the preservation of high activity of various components of the antioxidant system, as enzyme and nonenzyme origin. Expression of the antioxidant effect of each drug is different and depends on the number of injections of doxorubicin and duration of concomitant immunotherapy. In comparative terms the most powerful antioxidant stabilizing influence, especially on the background of prolonged use of doxorubicin, showed immunomodulator polyoxidonium.

Key words: doxorubicin, oxidative stress, amixin, imunofan, polyoxidonium.

УДК 616.314-77:615.461

Л. Д. Чулак, *д-р мед. наук, проф.*,
Н. П. Чуев

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ В ТКАНЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ВЖИВЛЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ КОНСТРУКЦИОННЫХ МАТЕРИАЛОВ

Одесский национальный медицинский университет

Актуальность темы

Современная ортопедическая стоматология, наряду с повышенной функциональностью, сочетает в себе высокую эстетичность. Достичь суровых требований к эстетичности зубных реставраций представляется возможным только с помощью технологии безметалловой керамики (БК) [1; 2]. В условиях современной стоматологической практики для достижения таких высоких эстетических ре-

зультатов используют методики изготовления БК: послойное нанесение облицовки на огнеупорных моделях, CAD/CAM-технологии и технику горячего прессования [3]. Среди этих методик особое место занимают технологии IPS e. max Press из-за простоты и технологичности процесса, но применение сдерживается опасением ортопедов-стоматологов, связанным с ломкостью безметалловых конструкций, сложностью клинических этапов [4]. Особенно высокая

прочность на изгиб и разламывание необходима при изготовлении внутрикорневых конструкций [5]. Поэтому чаще всего в случае разрушения коронковой части зуба применяют металлические культевые вкладки, технологии изготовления которых продолжают совершенствоваться [5; 6].

Современные литые культевые вкладки полностью отвечают предъявляемым физико-механическим требованиям, но использование их без комбиниро-