

визначення o,p' -ДДД в 1 мл, зберігання, термін придатності). Для ідентифікації розчину було запропоновано специфічну реакцію на хлориди із застосуванням суміші для спікання, яку наведено у фармакопії Російської Федерації. Стерилізацію розчину запропоновано проводити в паровому стерилізаторі при температурі 121 °С протягом 15 хв. Перевірку придатності даного методу проводили мембранною фільтрацією з використанням спеціальних стерильних систем, яка показала, що за даних умов відбувається повна стерилізація розчину. Досліджена гостра токсичність розчину o,p' -ДДД для ін'єкцій і показано, що він є малотоксичним. Аномальна токсичність становить 50 мг o,p' -ДДД в 1 мл на одну мишу. Інші показники досліджувались згідно з вимогами ДФУ і є визначальними для сертифікації розчину.

Важливим етапом подальших досліджень буде експериментальне визначення хронічної токсичності розчину при повторних введеннях щурам протягом 14, 28 та 90 діб.

ДОСЛІДЖЕННЯ ТОКСИЧНОСТІ ІНГІБИТОРА ФУНКЦІЇ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ – РОЗЧИНУ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ o,p' -ДДД (ХЛОДИТАНУ)

**Я.Г. Бальон, О.С. Коляса, В.В. Ховака,
О.В. Сімуров, О.І. Ковзун**

Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка
НАМН України, м. Київ

З метою підвищення ефективності парентеральної форми o,p' -ДДД (хлодитану), зниженню його дозування та зменшення побічної дії розроблена розчинна форма препарату для внутрішньовенного введення. Одним із етапів впровадження даної форми в клінічну практику є дослідження її безпеки, зокрема гострої і хронічної токсичності.

Досліджувався 5% розчин o,p' -ДДД (хлодитану) в суміші розчинників (пропіленгліколь, спирт етиловий та N,N -диметилацетамід у співвідношенні 7:2:1). Гостра токсичність розчинної форми o,p' -ДДД та розчинників досліджувалась на самцях щурів лінії Вістар при внутрішньочеревному шляху введення, який найбільш наближений до внутрішньовенного його призначення. Тварини, взяті для дослідження, утримувались з урахуванням правил Європейської конвенції із захисту тварин, використовуваних з експериментальною та науковою метою. Тварини знаходились в контрольованих умовах виварію при температурі від 20 до 25 °С, вологості від 50 до 55%, на стандартному харчовому раціоні. Дослідження гострої токсичності проводилось в декілька етапів: на першому визначався діапазон середньосмертельних доз, а у наступні етапи отримувались точніші значення показників летальності. Розчин o,p' -ДДД вводився в наступних дозах: 1, 10, 100, 1000 мг/кг, тобто кожна наступна доза була більшою за попередню у 10 разів, а розчинник вводився у дозах 0,1, 10, 25 мл/кг. Доза 25 мл/кг розчинника була максимально допустимою, яку можна було ввести щурам внутрішньочеревно (із розрахунку 5 мл на щура). За станом щурів спостерігали протягом 2 тижнів.

Результати досліджень першого етапу: смерть щурів спостерігалась після введення розчину o,p' -ДДД у дозі 1000 мг/кг. У дозі 100 мг/кг розчин o,p' -ДДД не викликав загибелі тварин. Тобто, значення середньосмертельних доз знаходилися в межах від 100 мг/кг до 1000 мг/кг.

Після введення розчинника смерть щурів спостерігалась, коли він вводився у дозах 10 та 25 мл/кг. У дозі 1 мл/кг роз-

чинник не викликав загибелі щурів. Таким чином, значення середньосмертельних доз розчинника знаходилися в межах від 1 до 10 мл/кг. Спостережувана картина гострого отруєння розчинником, введеним у великих дозах, була наступною: спочатку загальне пригнічення, кволість, згодом – судоми, після яких тварина гинула. Смерть щурів спостерігалась протягом 30-60 хвилин після введення препарату.

Наступним етапом досліджень було визначення LD_{50} розчину o,p' -ДДД та розчинника у першому наближенні. Кожна випробувана доза як препарату, так і розчинника, вводилась внутрішньочеревно одній тварині. У ряду досліджуваних доз кожна наступна була більша за попередню у 1,5 рази. За LD_{50} (орієнтовну) приймалась найменша доза, яка викликала загибель тварин.

Найменшою дозою розчину o,p' -ДДД, яка викликала загибель щурів після внутрішньочеревного введення, була доза 510 мг/кг, яку можна прийняти за LD_{50} для розчину o,p' -ДДД.

Найменшою дозою розчинника, яка викликала загибель щурів після внутрішньочеревного введення, була доза 10 мл/кг, яку можна прийняти за LD_{50} для розчинника.

Середньосмертельні дози розчину o,p' -ДДД значно перевищують звичайні терапевтичні дози препарату.

Згідно з класифікацією речовин за токсичністю, розчин для ін'єкцій o,p' -ДДД відноситься до IV класу малотоксичних речовин, в який входять сполуки, LD_{50} яких при внутрішньочеревному введенні знаходиться в межах від 101 до 1000 мг/кг маси тіла. Розчинник можна віднести до VI класу відносно нешкідливих речовин, в який входять сполуки, LD_{50} яких при внутрішньочеревному введенні більше 3000 мг/кг маси тіла.

Таким чином, за параметрами гострої токсичності досліджуваний розчин для ін'єкцій o,p' -ДДД обґрунтовано може вважатися малотоксичним і безпечним при терапевтичному застосуванні.

Хронічна токсичність препарату і розчинника також досліджувалась на самцях щурів лінії Вістар при внутрішньочеревному шляху введення і за попередніх умов. Протягом 14 днів тваринам вводили 0,2 мл розчину (терапевтична доза), а контрольним тваринам – фізіологічний розчин (0,2 мл). Впродовж 14 днів у щурів не спостерігалось явищ токсичності. Аналіз крові і сечі показав, що всі основні характеристики порівняно з контрольною групою були у нормі. Це теж підтверджує, що досліджуваний розчин для ін'єкцій o,p' -ДДД є безпечним для терапевтичного застосування. Дослідження хронічної токсичності препарату триває.

ДИСФУНКЦІЯ ЕНДОТЕЛІЯ У БОЛЬНИХ САХАРНИМ ДІАБЕТОМ 1 ТИПА І ДІАБЕТИЧЕСКОЮ КАРДИОМІОПАТІЄЮ

Ю.Б. Бельчина, Л.К. Соколова, Н.Д. Тронько

Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренко
НАМН України, г. Київ

Целью нашего исследования было изучение диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) и ее взаимосвязь с дисфункцией эндотелия у больных сахарным диабетом (СД) 1 типа.

Обследовано 45 пациентов СД 1 типа, средний возраст которых составил $30,1 \pm 1,3$ лет, с различной длительностью заболевания (средняя продолжительность заболевания СД $14,5 \pm 1,7$ года). Контрольная группа – 12 здоровых лиц (средний возраст $28,3 \pm 1,7$ лет). Для оценки функции ЛЖ всем больным проводилась доплер-эхокардиография. С целью изучения функции эндотелия определяли эндотелий-зави-

симулю релаксацию с использованием пробы Целерамаера-Соренсена и уровень эндотелина-1 в плазме крови.

Результаты: сократительная способность левого желудочка была сохранена у всех обследуемых пациентов – фракция выброса ЛЖ составила $65,4 \pm 1,2\%$ у больных СД, и $67,3 \pm 1,4$ в контрольной группе. Ударный объем у больных СД составляет $68,3 \pm 1,9\%$ и в контрольной группе $71,8 \pm 4,8\%$. У 29 из 45 больных СД (64,4%) выявлена диастолическая дисфункция ЛЖ. При оценке отмечается изменение отношения E/A, где E – ранний диастолический пик, A – второй пик, образующийся в поздней диастоле во время сокращения предсердий. Так, в группе больных СД отношение E/A составляет $1,2 \pm 0,2$, по сравнению с $1,79 \pm 0,2$ у лиц без СД, что позволяет говорить о наличии диастолической дисфункции ЛЖ у больных СД. Длительность периода изоволюмической релаксации (IVRT) составляет $93,8 \pm 1,7$ у больных СД и $106,8 \pm 1,2$ в контрольной группе ($p < 0,001$). Время замедления (deceleration time, DT) ЛЖ достоверно не отличалось у лиц, страдающих СД, по сравнению с аналогичным показателем у лиц контрольной группы (соответственно $229,7 \pm 1,8$ и $186 \pm 14,6$; $p > 0,05$).

При первичном исследовании 29 пациентам с признаками диастолической дисфункции проводилась проба Целерамаера-Соренсена. Выявлено достоверное нарушение эндотелин-зависимой вазодилатации у больных СД с кардиомиопатией ($8,4 \pm 1,5\%$) в сравнении с больными СД без кардиомиопатии ($13,6 \pm 0,9\%$; $p < 0,001$) и лицами контрольной группы ($17,6 \pm 1,3\%$; $p < 0,001$). Уровень эндотелина-1 в плазме крови в группе больных СД был достоверно выше, чем в контрольной группе: $2,7 \pm 0,37$ фмоль/мл и $0,1 \pm 0,06$ фмоль/мл, $p < 0,001$.

Таким образом, наши данные свидетельствуют о том, что более чем у двух третей молодых больных СД 1 типа с сохраненной систолической функцией ЛЖ отмечается субклиническая диастолическая дисфункция ЛЖ, которая является маркером развития диабетической кардиомиопатии. Показано также, что у больных СД с диабетической кардиомиопатией отмечается дисфункция эндотелия в виде замедленного и недостаточного вазодилатирующего эффекта при проведении манжеточной пробы и увеличение концентрации эндотелина-1 в плазме крови.

ЙОДНА ЗАБЕЗПЕЧЕНІСТЬ ВАГІТНИХ, МАТЕРІВ-ГОДУВАЛЬНИЦЬ ТА ДІТЕЙ ГРУДНОГО ВІКУ В ЛУГАНСЬКІЙ ОБЛАСТІ

Н.А. Белих, М.Є. Маменко

Луганський державний медичний університет, м. Луганськ

Норма споживання йоду залежить від віку та функціонального стану організму і за рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) складає від 90 мкг/добу у дітей раннього віку до 250 мкг/добу у вагітних та матерів-годувальниць. Під час внутрішньоутробного розвитку та грудного вигодовування організм матері є єдиним джерелом йоду для адекватного тиреоїдного гормоногенезу. Недостатнє надходження йоду в цей період збільшує ризик затримки психомоторного розвитку дитини, що в подальшому проявляється зниженням її здатності до навчання. На популяційному рівні ці порушення віддзеркалюються зменшенням інтелектуального потенціалу населення в регіоні.

Метою нашого дослідження було оцінити йодну забезпеченість вагітних, матерів-годувальниць та дітей грудного віку в Луганській області.

Ступінь йодного дефіциту в регіоні оцінювали за часто-

тою гіпертиреотропіємії (ТТГ $> 5,0$ мМО/л) за даними неонатального скринінгу на вроджений гіпотиреоз ($n=64607$) (ВООЗ, 2007). Рівень ТТГ в сухих плямах крові визначали в умовах медико-генетичного центру Луганської обласної дитячої клінічної лікарні імунохемілюмінесцентним методом.

Проводили оцінку йодурії з подальшим розрахунком медіани у 1052 вагітних (середній вік $26,2 \pm 2,2$ роки), 60 матерів та 156 дітей у першому півріччі життя методом Sandell-Koltkoff в умовах Луганської діагностичної лабораторії. Концентрацію йоду в грудному молоці ($n=88$) визначали після попереднього осаджування білків 1% розчином фтороцтової кислоти та центрифугування церій-арсенітовим методом в умовах Центральної науково-дослідної лабораторії Донецького Національного медичного університету ім. М. Горького.

Частота неонатальної гіпертиреотропіємії за результатами скринінгу на вроджений гіпотиреоз склала 20,6%, що відповідає помірному ступеню йодного дефіциту за критеріями ВООЗ (2007). В країнах із нормальним йодним забезпеченням цей показник не перевищує 3,0%.

Низька частота застосування вагітними індивідуальної йодної профілактики (25,6%) відбилася зниженням медіани йодурії у вагітних – 78,2 мкг/л (за норми ≥ 150 мкг/л) та матерів-годувальниць – 91,2 мкг/л (за норми ≥ 100 мкг/л). Серед обстежених матерів оптимальне йодне забезпечення мали лише 14,2% вагітних та 16,2% жінок-годувальниць. Вміст йоду в грудному молоці був менше за нижню межу норми ($M_e=68,0$ мкг/л), рівень йоду > 100 мкг/л був встановлений у 21,3% зразків.

Медіана йодурії у дітей, які перебували виключно на грудному вигодовуванні, склала 82,9 мкг/л; показник відповідав нормі лише у 36,9% випадків. Поряд з цим, у дітей, які вживали адаптовані молочні суміші, медіана йодурії склала 282,0 мкг/л, а нормальний рівень йодурії мали 94,8% дітей.

Проведення індивідуальної йодної профілактики (щоденне вживання препаратів калію йодиду) під час лактації статистично значуще впливало на вміст йоду в сечі та грудному молоці. Так, у матерів, які вживали щоденно 200 мкг йоду, медіана йодурії склала 112,0 мкг/л проти 68,6 мкг/л у жінок без йодної профілактики ($p=0,0001$), а медіана вмісту йоду в грудному молоці – 115,3 мкг/л проти 56,1 мкг/л відповідно ($p=0,0001$). Медіана йодурії малюків, які отримували йодну профілактику, була вдвічі більшою за показник дітей, матері яких не отримували дотації йоду (177,1 мкг/л проти 81,5 мкг/л, $p=0,0001$). Встановлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем йоду в грудному молоці та йодурією дитини ($p=0,57$).

Отже йодне забезпечення вагітних, матерів-годувальниць та дітей грудного віку, які перебувають на виключно грудному вигодовуванні, в Луганській області є недостатнім. З метою профілактики негативного впливу йодного дефіциту на розвиток дитини згідно з рекомендаціями ВООЗ доцільно застосовувати індивідуальну йодну профілактику шляхом призначення препаратів калію йодиду (200 мкг/добу) матерям протягом вагітності та лактації.