

**Кужко М.М., Гульчук Н.М. Зубрійчук О.М., Подгаєвський С.Г., Процик Л.М.
ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРЕПАРАТУ “ІЗОФОН” ПРИ ЛІКУВАННІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ
НЕЛІНІЙНИХ МИШЕЙ**

ДУ “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського АМН України”, м. Ки в

ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРЕПАРАТУ “ІЗОФОН” ПРИ ЛІКУВАННІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ НЕЛІНІЙНИХ МИШЕЙ – У результаті проведених досліджень було доведено зменшення індексу ураження внутрішніх органів при застосуванні препарату “Ізофон”, доведено його стимулюючий вплив на лімфо дні органи, рівень фагоцитозу та розеткоутворюючих клітин.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА “ИЗОФОН” ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА НЕЛИНЕЙНЫХ МЫШЕЙ – В результате проведенных исследований было доказано уменьшение индекса поражения внутренних органов при применении препарата “Изофон”, подтверждено его стимулирующее влияние на лимфоидные органы, уровень фагоцитоза и розеткообразующих клеток.

TREATMENT EFFICACY OF IZOFON IN NONLINEAR MICE WITH EXPERIMENTAL TUBERCULOSIS – The decrease of internal organs affection indices at the usage of izofon was shown in the result of conducted investigations, its stimulatory effect on lymphoid organs, level of phagocytosis and rosette-forming cells was proved.

Ключові слова: ізофон, туберкульоз.

Ключевые слова: изофон, туберкулез.

Key words: isofon, tuberculosis.

ВСТУП Ситуація з туберкульозу на Україні залишається складною. За останні 10 років захворюваність зростає у 1,6 рази і досягла у 2007 р. 79,8 на 100 тис. населення [1].

Для підвищення ефективності антимікобактеріальної терапії призначають засоби, які нормалізують імунологічний статус, прискорюють репаративні процеси, ведуться пошуки нових антимікобактеріальних препаратів, що мають меншу токсичність [2].

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ У дослідження було введено самців нелінійних білих мишей, віком 12-14 тижнів, масою 15-18,0 г. Розподіл тварин на групи представлено у таблиці 1.

Усі тварини утримувались у стандартних умовах на нормованому харчуванні. В ході усіх серій експерименту досліджували індекс маси селезінки і тимуса та питомий вміст в них клітин, вміст лейкоцитів, лімфоцитів, моноцитів та нейтрофілоцитів у периферичній крові. Фагоцитарну активність макрофагів перитонеального ексудату вивчали шляхом виз-

начення х поглинально здатності (Потапова С.Г., 1977) з підрахунком відсотка фагоцитуючих клітин (процент фагоцитозу – ПФ) та середньо х активності (фагоцитарного числа – ФЧ), та оцінкою рівня киснезалежного метаболізму цих клітин в НСТ – тесті (тест з нітросинім тетразолем) за В. Рагк (1968). Визначення розеткоутворюючих клітин (РУК) проводили за методом Haskill із співавт. (1972).

Ступінь ураження туберкульозом внутрішніх органів у білих безпородних мишей оцінювали макроскопічно за методикою О.Р. Дабкіно (1972).

Забій мишей проводили шляхом декапітації із знекровленням, після досягнення ними стану глибокого ефірного наркозу.

I серія експерименту. У 73 мишей було відтворено імунологічну недостатність, індуковану внутрішньом’язовим введенням гідрокортизону натрію сукцинату фірми “Macleods” в дозі 2 мг/мишу (Kontainen et Feldmann, 1975). Для поглиблення ступеня імунodefіциту введення препарату повторювали через 3 доби. На 7-й день провели I дослідження, для якого було взято 8 мишей із цієї групи та 4 інтактних тварини.

II серія експерименту. Тварин з імунodefіцитом, індукованим гідрокортизоном, інфікували мікобактеріями туберкульозу (МБТ) шляхом внутрішньочеревного введення 0,25 мг сухо речовини двотижнево культури МБТ (тип Humanus штам H37Rv) у 0,5 мл фізіологічного розчину.

Лікування розпочинали через 7 днів після зараження. Ізофон та ізоніазид вводили per. os., попередньо розчинивши у 2 % крохмальної зависі, доза ізоніазиду становила 8-10 мг/кг від маси, ізофону – 15-20 мг/кг.

Після 1 місяця лікування проводили II дослідження, для якого взяли по 8 мишей 3, 4, 5- груп та 4 інтактних тварини.

III серія експерименту. Решту тварин впродовж 1 місяця утримували в стандартних умовах харчування та догляду, відмінивши лікування, з метою дослідження характеру подальшого перебігу туберкульозного процесу. В кінці встановленого терміну проводили 3-й забій. Роботу виконано за кошти державного бюджету.

Таблиця 1. Розподіл тварин на експериментальні групи

№ п/п	Група досліджень	Кількість тварин
	Контрольні групи:	
1	інтактні	8
2	тварини з імунodefіцитом, індукованим гідрокортизоном	6
	Тварини, що інфіковані вірулентними мікобактеріями туберкульозу H37Rv на тлі експериментального імунodefіциту:	
3	отримували плацебо	22
4	отримували ізоніазид	21
6	отримували ізофон	24
Всього		81

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА Х ОБГОВОРЕННЯ

В ході I серії експерименту у тварин 2- групи спостерігали зменшення індексу маси тимуса до (0,2±0,02) у.о., порівняно із (0,3±0,04) у.о. у 1 групі (p < 0,05); питомого вмісту тимоцитів до (4,1±0,8) 10¹²/г та спленоцитів (2,8±0,5) 10¹²/г, при х відповідних значеннях у тварин 1 групи на рівні (6,8±1,8) 10¹²/г та (3,6±0,6) 10¹²/г відповідно (p < 0,05).

Застосування гідрокортизону практично не вплинуло на кількість макрофагів перитонеального ексудату та х функціональну активність.

У тварини 2- групи в крові спостерігали лейкоцитоз (11,4±2,5) Г/л, що порівняно із даними 1- групи (7,2±0,6) Г/л

свідчить про наявність приховано неспецифічно інфекції, як наслідок імуносупресії через застосування гідрокортизону, що підтверджувалося нейтрофіліозом.

Свідченням розвитку імунodefіцитного стану у тварин 2- групи є дані розтину загиблих тварин, в ході якого не було встановлено ознак специфічного процесу, а спільною рисою було зовнішнє виснаження тварин, виражена інволюція тимуса.

II серія експерименту. За результатами дослідження була встановлено виражену динаміку індексів маси та питомо кількості клітин лімфо дних органів, що відображено у таблиці 2.

Таблиця 2. Індекси маси тимуса, селезінки та питомий вміст у них клітин ($M \pm m$)

Групи тварин	Індекси маси (у.о.)		Питомий вміст клітин ($10^{12}/г$)		
	№ (n)	тимуса	селезінки	у тимусі	у селезінці
1 (4)		0,14±0,01	0,69±0,05	4,40±1,88	1,44±0,96
3 (8)		0,13±0,01	0,76±0,04	4,29±0,67	0,74±0,05 *
4 (8)		0,15±0,03	0,96±0,05 *	3,89±0,62*	0,72±0,07*
5 (8)		0,20±0,01* ♦	0,73±0,06 *	3,61±0,24	1,06±0,1* ♦♦

Примітки: 1. * – відмінність показника порівняно з 1-ю групою тварин достовірна; 2. • – відмінність показника порівняно з 3-ю групою тварин достовірна; 3. ♦ – відмінність показника порівняно з 4-ю групою тварин достовірна.

Застосування інтермітуючого методу лікування призвело до нормалізації рівня нейтрофілів крові ($11,5 \pm 1,9$) %, наближаючись за даним показником до 1-ї групи ($12,0 \pm 4,1$) %, та достовірно відрізняючись від 3-ї ($23,6 \pm 2,9$) % та 4-ї ($16,8 \pm 1,5$) % груп.

Розеткоутворююча здатність клітин у 5-ї групі на тлі застосування ізофону збільшилась до ($51,6 \pm 3,6$) %, вірогідно відрізняючись від значень 4-ї ($28,4 \pm 2,7$) % групи та інтактних тварин ($33,8 \pm 4,4$) %.

Показник кількості макрофагів перитонеального ексудату у 1-ї групі становив ($0,99 \pm 0,32$) $10^{12}/л$, у тварин 3 та 4-ї груп – ($0,59 \pm 0,15$) $10^{12}/л$ та ($0,67 \pm 0,33$) $10^{12}/л$ відповідно, при застосуванні ізофону спостерігали збільшення кількості клітин до ($0,86 \pm 0,34$) $10^{12}/л$, ($p > 0,05$).

Функціональну активність макрофагів перитонеального ексудату тварин продемонстровано у табл. 3.

Сумарна макроскопічна ураженість внутрішніх органів туберкульозом складала у 5-ї групі ($3,3 \pm 0,9$) бала і була достовірно нижчою порівняно із 3-ю групою ($10,4 \pm 1,0$) бала,

Таблиця 3. Функціональна активність макрофагів перитонеального ексудату тварин, з преморбідною Т-клітинною недостатністю ($M \pm m$)

Групи тварин	Поглиняльна здатність		НСТ (у.о.)
	ПФ (%)	ФЧ (у.о.)	
1 (4)	54,3±3,4	7,6±0,2	37,3±5,5
3 (8)	51,5±5,5	7,2±0,3*	32,8±6,2
4 (8)	59,4±5,2	7,4±0,4	33,8±7,7
5 (8)	68,0±3,8* ♦♦	7,2±1,4	37,3±5,0

Примітки: 1. * – відмінність показника порівняно з 1-ю групою тварин достовірна; 2. • – відмінність показника порівняно з 3-ю групою тварин достовірна; 3. ♦ – відмінність показника порівняно з 4-ю групою тварин достовірна.

а також майже у 2 рази меншою за аналогічний показник у 4-ї групі ($6,1 \pm 1,3$) бала. Дана різниця у індексі ураження внутрішніх органів, в основному, мала місце за рахунок меншого індексу ураження органів черевно порожнини – ($0,9 \pm 0,4$) бала в 5-ї групі, ($5,3 \pm 0,9$) бала в 3-ї групі, та ($3,4 \pm 1,0$) бала в 4-ї групі.

III серія експерименту. Індекс ураження внутрішніх органів характеризувався сталим співвідношенням за сумарних балів та повільним зростанням порівняно із даними II серії експерименту, що демонструє рисунку 1.

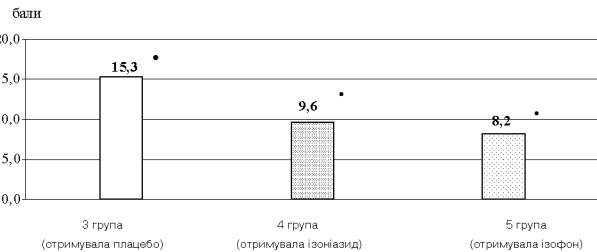


Рис. 1. Сумарна макроскопічна ураженість внутрішніх органів при експериментальному туберкульозі у піддослідних тварин досліджуваних груп:

- – відмінність показника порівняно з 3-ю групою тварин достовірна;
- ♦ – відмінність показника порівняно з 4-ю групою тварин достовірна.

ЛІТЕРАТУРА

1. Фещенко Ю.І. Стан надання фізіотрично допомоги населенню України [Текст] / Ю.І. Фещенко // Укр. пульмонол. журн. – 2008. – № 3 – С. 5-8.
 2. Изофон в терапии микобактериозов (туберкулез, лепра), хронических неспецифических заболеваний легких и урогенитальных инфекций / Е.Н. Голощапова [и др.] // Ярославль: Диа – Пресс, 2001. – 184 с.