

УДК 615.015

Т. О. Филиппова, д-р биол. наук, проф.,

Н. Я. Головенко, акад. АМН України, д-р биол. наук, проф.

ТИЛОРОН: ПРОФИЛЬ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ. II. ФАРМАКОКИНЕТИКА, ТОКСИЧНОСТЬ, МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ

Одесский национальный университет им. И. И. Мечникова, Одесса, Украина

УДК 615.015

Т. О. Філіпова, М. Я. Головенко

ТИЛОРОН: ПРОФІЛЬ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ.

II. ФАРМАКОКІНЕТИКА, ТОКСИЧНІСТЬ, МЕХАНІЗМИ ДІЇ

Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова, Одеса, Україна

Огляд присвячений узагальненню даних щодо особливостей фармакокінетики та деяких механізмів дії тилорону.

Ключові слова: тилорон, біологічна активність, механізми дії.

UDC 615.015

T. O. Philippova, M. Ya. Golovenko

TI LORONE: PROFILE OF BIOLOGICAL ACTIVITY.

II. PHARMACOKINETICS, TOXICOLOGY, MECHANISMS OF ACTION

The Odessa National University named after I. I. Mechnikov, Odessa, Ukraine

The review is intended to generalizing the data on properties, pharmacokinetics and some mechanisms of tilorone action.

Key words: tilorone, biological activity, mechanisms of action.

В первой части обзора основное внимание было уделено рассмотрению фармакологической активности тилорона, которая достаточно многообразна и проявляется интерферониндуцирующим, иммуномодулирующим, противоопухолевым, антивирусным, противомикробным и противовоспалительным действием*. Данная статья посвящена особенностям фармакокинетики препарата и некоторым механизмам его действия.

Метаболизм и фармакокинетика. Распределение тилорона в организме изучалось на разных видах лабораторных животных: мышах, крысах, собаках — после перорального, внутрибрюшинного и внутривенного введения меченого препарата. Вакер и соавторы, исследуя радиоактивность тканей мышей через 16 ч после внутрибрюшинного введения ¹⁴C-тилорона, обнаружили, что наибольшее количество метки определяется в печени, селезенке, почках и легких. Достоверно более низкие концентрации содержались в тимусе, сердце, жировой ткани, скелетных мыш-

цах и крови. Центрифугирование гомогената показало, что основная часть радиоактивности содержится в осадке, а использование «Тритона X-100» позволило установить связывание метки с мембранными частицами. Нуклеиновые кислоты, экстрагированные фенолом, радиоактивности не содержали [1; 2].

После введения в желудок тилорон быстро всасывается и распределяется в организме. У собак биглей абсорбция препарата составляла не менее 90 %. В течение 7 дней экскреция с мочой достигала 17–21 % от введенной дозы, а с калом — 13–14 %. Спустя неделю после введения радиоактивность преимущественно локализовалась в печени (22–24 %), тонком кишечнике и его содержанием (5–6 %), легких (2,7–3,0 %) и селезенке (1,5–1,7 %). Высокие концентрации отмечались в печени, селезенке и надпочечниках, низкие — в сердце, мозге и скелетных мышцах. Расчеты отношения ткань/плазма выявили необычно высокий показатель — 1000:1 — для печени, селезенки, надпочечников и поджелудочной железы. Изучение различных отделов глаза обнаружило тропность тилорона к пигментированным структурам, содержащим меланин [1].

*См. «Интегративна антропология» № 1 (7) 2006 р., с. 18–23.

Сходные результаты были получены и у других животных. Период полувыведения у мышей после перорального введения составил в среднем 3,5–4 дня. У крыс через 6 дней в организме регистрировалось 40–45 % введенной радиоактивности. Метка локализовалась преимущественно в печени (8 %), легких (1–2 %), селезенке (1–2 %) и теле (20–24 %). Наивысшие концентрации были характерны для селезенки, печени, легких, глаз, надпочечников и лимфатических узлов. Невысокие концентрации отмечены в сердце, скелетных мышцах и мозге, а особенно низкие — в цельной крови и плазме. Максимальное содержание в печени достигалось через 3 ч, в легких — через 4 ч, а в селезенке постепенно возрастало в течение 6 ч [2].

Исследования, проведенные с использованием ³H-тилорона, выявили некоторые особенности фармакокинетики при внутривенном введении. В частности, был обнаружен эффект первичного прохождения лекарства через легкие [3].

Анализ распределения ³H-препарата в организме мышей позволил также выявить особенности его поступления в лимфоидные органы (тимус, селезенку и лимфоузлы). В отличие от всех других органов и тканей, в них наблюдается повышение содержания радиоактивности в течение всего срока наблюдения (24 ч). На примере тимуса показано, что в лимфоцитах находится лишь 10–12 % тилорона, поступившего в этот орган. Основная часть препарата содержится в его эпителиальных клетках, что дает возможность предполагать влияние тилорона на гормональную функцию тимуса [4].

Изучение субклеточного распределения меченого препарата и его метаболитов выявило наибольшую радиоактивность фракции, содержащей обломки клеток и ядра. Кроме того, радиоактивность обнаруживалась в митохондриях, микросомах и супернатанте. На основании этих результатов, а также данных о способности препарата связываться *in vitro* с ДНК, было сделано заключение, что мишенью для тилорона в клетке является ядро, а на молекулярном уровне — дезоксирибонуклеиновая кислота [1]. Однако дальнейшие исследования, в которых концентрация тилорона в субклеточных фракциях была соотнесена с содержанием белка в них, не выявили преимущественного связывания с какой-либо внутриклеточной структурой. Кроме того, было показано, что более высокий в первые 15 мин после введения меченого препарата уровень радиоактивности ядерной фракции начинает понижаться уже к 20-й минуте. Через 10 ч у крыс и 16 ч у мышей (другие сроки в этой работе не изучались) 60–80 % препарата локализовалось вне ядра [5].

С помощью тонкослойной хроматографии в тканях крыс обнаруживается 6–8 радиоактивных соединений. Даже через 6 дней наибольшая часть

метки была связана с неизмененным тилороном. Большую часть метаболитов составлял монодеэтилированный продукт. Дидеэтилированный метаболит, у которого было удалено по одной этильной группе из каждой боковой цепи, регистрировался в следовых количествах. Восстановление карбонильной группы способствовало появлению соответствующего флуоренола, а полярные метаболиты были представлены моно- и ди-N-оксидами [6].

Таким образом, к особенностям фармакокинетики тилорона относятся: быстрая абсорбция из желудочно-кишечного тракта; быстрое поступление в органы и ткани; достаточно длительное нахождение в организме после однократного введения; тропность к лимфоидным органам и некоторым железам. Метаболическим превращениям в организме подвергается незначительная часть введенного препарата, и он экскретируется в основном в неизменном виде.

Взаимодействие с ферментами. Наиболее широко изучено влияние тилорона на цитохром P-450-зависимые монооксигеназы. Подавление реакций микросомального гидроксирования отмечено многими авторами [7–12]. Причем было показано, что такое свойство присуще индукторам интерферона любой природы: вирусам, низко- и высокомолекулярным соединениям [7; 8]. В наших исследованиях тилорон снижал содержание цитохрома P-450 в печени и ингибировал активность определенных изоформ гемопротейда, в частности, ответственных за паргидроксирование и N-деметилирование [9–11]. В широком диапазоне доз (от 20 до 250 мг/кг) препарат пролонгировал продолжительность гексобарбиталового сна и повышал уровень снотворного в крови. При этом в печени регистрировали снижение содержания не только гемопротейда, но и NADPH-цитохром с редуктазы [7–8]. Кроме того, тилорон при совместном введении с фенобарбиталом отменял его индуцирующий эффект в отношении данного гемопротейда и связанных с ним монооксигеназ [9]. Таким образом, тилорон способен ингибировать монооксигеназы, относящиеся к тем семействам цитохрома P-450 (CYP 2 и CYP 3), которые обеспечивают метаболизм лекарств и других чужеродных химических соединений. На примере конститутивной изоформы CYP 2C11 показано, что ингибирование происходит на претрансляционном уровне, так как образование соответствующей мРНК после введения препарата подавлялось на 59 % [12]. Сведения о его влиянии на активность ферментов, метаболизирующих эндогенные вещества, в доступной литературе отсутствуют. Однако приведенные выше данные об ингибирующем влиянии на слипание тромбоцитов дают основание предполагать, что тилорон может подавлять активность тромбоксансинтазы, которая принадлежит к семейству CYP 5 [13]. Однако ти-

лорон оказывает блокирующее действие не на все изоформы цитохром Р-450-зависимых монооксигеназ. В частности, в печени мышей после его введения отмечалось почти двукратное увеличение активности бенз(а)пиренгидроксилазы, относящейся к семейству СYP 1 [14].

Тилорон способен влиять и на другие пути метаболизма лекарственных препаратов в организме, в частности на их ацетилирование. Введение препарата крысам за 48 ч до прокаинамида повышало образование N-ацетилпрокаинамида на 35 % по сравнению с контрольным уровнем [15]. Тилорон интенсифицировал *in vivo* и ацетилирование 2-аминофлуорена [16]. Показано также, что усиление ацетилирования не связано с увеличением содержания и активности N-ацетилтрансферазы и возрастанием уровня ацетил-КоА.

Тилорон повышал в печени мышей экспрессию мРНК ксантиндегидрогеназы, которая предшествовала возрастанию активности как данного фермента, так и ксантиноксидазы [17]. Поскольку одной из важнейших функций ксантиноксидазы является синтез перекиси водорода и супероксид-радикалов, можно предполагать, что этот механизм обеспечивает повышение бактерицидной активности фагоцитов при действии тилорона [18].

Препарат оказывает воздействие на системы перекисного окисления и антиперекисной защиты. Причем направленность этих изменений зависит как от состояния организма, так и типа тканей и клеток [11; 19]. Так, тилорон активировал перекисное окисление липидов в тимусе за счет интенсификации ферментативных реакций, но подавлял его в клетках селезенки и печени. При гипоксии, вызванной ингаляционным введением угарного газа или оксида азота, препарат препятствовал развитию отека легких, интенсификации перекисного окисления липидов и повышал эффективность антиперекисной защиты [20]. Тилорон предотвращал снижение уровня восстановленного глутатиона в печени при совместном введении с парацетамолом и другими агентами, вызывающими истощение этого важнейшего для поддержания окислительно-восстановительного баланса в клетке соединения. Защитное действие этого соединения отмечено также при гипероксии [21].

Приведенные выше данные свидетельствуют о способности тилорона модифицировать многие биохимические процессы. Это необходимо учитывать при совместном назначении препарата с другими лекарствами (антибиотиками, противоопухолевыми, противовирусными средствами), так как в одних случаях их действие может пролонгироваться, а в других — сокращаться в результате замедления или ускорения метаболизма. В частности, можно ожидать усиления действия пероральных антикоагулянтов и дигоксина. В тех случаях, когда ксенобиотики, метаболизируясь с

участием микросомальных монооксигеназ, превращаются в организме в более токсичные соединения, тилорон может быть использован в качестве антидота. В наших экспериментах в зависимости от схем применения он либо предотвращал развитие токсического гепатита, который моделировался с помощью тетрахлорметана, либо существенно ослаблял его проявления [22].

Взаимодействие с нуклеиновыми кислотами.

Способность тилорона формировать молекулярные комплексы с ДНК и полидезоксинуклеотидами была установлена Чандрой и соавторами [1]. Наличие гипохромного эффекта в спектре тилорона в видимой области при добавлении ДНК, повышение температуры плавления и снижение коэффициента седиментации нуклеиновой кислоты в присутствии этого соединения однозначно свидетельствует об интеркаляции тилорона в двухцепочечную ДНК. Это свойство препарата обусловлено планарной трициклической структурой молекулы. Связывание с ДНК обеспечивается, в основном, электростатическими взаимодействиями. Оно обратимо, поскольку тилорон может быть полностью диссоциирован из соответствующего комплекса. Исследования, проведенные с ДНК, содержащей разное соотношение А-Т и Г-Ц пар, и синтетическими полинуклеотидами, выявили преимущественное связывание тилорона с А-Т парами [23; 24].

Незначительный гипохромный эффект, регистрируемый в присутствии одноцепочечной ДНК, и практически полное его отсутствие при добавлении дрожжевой РНК свидетельствуют о специфичности тилорона в отношении двуспиральной ДНК [1]. Правда, позже была показана возможность формирования молекулярных комплексов и с дрожжевой РНК, которые вызывали индукцию синтеза интерферона и проявляли антивирусную активность [25].

Комплексы тилорон-ДНК, используемые в качестве матрицы, ингибировали ДНК- и РНК-полимеразы *E. coli*. Большей чувствительностью обладает ДНК-полимераза. Ингибирование РНК-полимеразы зависело от содержания А-Т пар в матрице ДНК. Изучение кинетики РНК-полимеразной реакции показало, что тилорон конкурирует с ферментом за места связывания с матрицей [26]. Обнаружение ингибирующего влияния тилорона на РНК-зависимые ДНК-полимеразы вирусов позволяет объяснить некоторые антивирусные эффекты препарата, которые упоминались выше и не связаны с индукцией синтеза интерферона.

Токсикологическая характеристика. Согласно современной классификации, тилорон относится к классу малотоксичных веществ, поскольку величина ЛД₅₀ при пероральном введении составляет 960–1500 мг/кг для мышей и 850 мг/кг для крыс [1; 27]. Длительный ежедневный прием в дозе 180 мг/кг вызывал снижение массы тела у

мышей и крыс, а у собак и обезьян наблюдались анорексия, птоз, саливация, тремор. В то же время введение крольчихам с 9-го по 16-й день беременности 3–30 мг/кг препарата не оказывало тератогенного эффекта.

У крыс после однократного введения тилорона в дозе 100 мг/кг отмечалась кратковременная лимфопения. Через 12 ч число лимфоцитов в периферической крови постепенно восстанавливается, но при этом наблюдается истощение малых лимфоцитов в тимусзависимых зонах периферических лимфоидных органов, которые, впрочем, быстро заселяются вновь [28].

При длительном введении высоких доз тилорона (60–80 мг/кг ежедневно в течение 6–8 нед) в организме экспериментальных животных появляются клетки, содержащие вакуоли и базофильные гранулы [29]. Изучение данного феномена показало, что эти структуры образуются из лизосом, в которых накапливаются полярные липиды и мукополисахариды (преимущественно дерматансульфат). Предполагают, что тилорон, благодаря присутствию в его молекуле двух симметричных аминокетильных группировок, связывает между собой отрицательно заряженные цепочки мукополисахаридов, что и препятствует деградации последних [30]. Не исключено также образование комплексов липид — тилорон — полисахарид. Возможно, именно эти явления обуславливали помутнение роговицы и жировое перерождение сетчатки у ряда больных после приема большого количества препарата. После его отмены депонированные в лизосомах липиды и мукополисахариды постепенно выводятся из организма. Учитывая, что в качестве иммуномодулятора тилорон применяется в невысоких дозах: суммарное годовое количество препарата при лечении хронических гепатитов В и С составляет 12,5 г, а при профилактике острых респираторных заболеваний — 0,75 г в течение 6 нед и не чаще 1–2 раз в неделю, появление таких побочных эффектов маловероятно. Кроме того, многие лекарства амфифильной природы, в молекуле которых присутствует четвертичный атом азота, вызывают такие же эффекты. К ним, в частности, относится хлористый аммоний и большинство противомаларийных препаратов [31].

Способность тилорона к интеркаляции в ДНК иногда рассматривают как потенциальную мутагенную опасность соединения. Однако препарат не вызывал мутагенного действия ни в тесте Эймса, ни в исследованиях на лабораторных животных [32]. Имеются также многочисленные доказательства того, что интеркаляторы могут вызывать мутации только в том случае, когда содержат в своем составе алкилирующие группы. Таких групп в молекуле тилорона нет и, как показывают приведенные выше данные, они также не появляются в результате метаболизма препа-

рата в организме. Кроме того, сам процесс встраивания плоских молекул между витками ДНК нельзя рассматривать в качестве исключительно негативного явления, поскольку предполагается, что именно путем интеркаляции ароматических колец боковых цепей аминокислот осуществляется взаимодействие регуляторных белков с дезоксирибонуклеиновой кислотой [33].

Опосредованность эффектов тилорона интерфероном. Мнение о связи многих эффектов тилорона *in vivo* с индукцией интерферона можно считать в достаточной степени обоснованным. Во-первых, интерферон, как и его индуктор, оказывает противовирусное, антимикробное, противоопухолевое, иммуномодулирующее и противовоспалительное действие. Во-вторых, по времени проявления эти эффекты совпадают с пиком продукции интерферона после введения индуктора. Кроме того, известна способность разных типов интерферона ингибировать микросомальные цитохром Р-450-зависимые монооксигеназы. Однако не всегда действие тилорона опосредуется интерфероном. Уже упоминались антивирусные эффекты, не связанные с появлением в организме этого цитокина. Наконец, сама интерферониндуцирующая активность определяется другими механизмами. В некоторых случаях, по-видимому, фармакологический эффект является следствием сочетания интерферонзависимых и интерфероннезависимых путей. В частности, известно, что тилорон стимулирует продукцию натуральными киллерами γ -ИФ, который, в свою очередь, повышает цитотоксическую активность этих клеток.

Перспективы дальнейших исследований. Ограниченность объема публикации не дает возможности остановиться в данном обзоре на целом ряде вопросов, которые могут стать предметом отдельного рассмотрения. Нуждается в обобщении опыт клинического применения, поскольку некоторые из рекомендованных схем не являются оптимальными. В частности, нецелесообразно назначать прием препарата два дня подряд, так как это может не только отменять интерферониндуцирующий эффект второй дозы, но и снижать уровень интерферона, синтезируемого в организме в ответ на первую.

О незатухающем интересе к препарату свидетельствуют продолжающиеся исследования как самого тилорона, так и его многочисленных структурных аналогов, которых сегодня насчитывается несколько сотен. Их изучение позволило не только выяснить связь структура — активность в ряду индукторов интерферона, но и отобрать перспективные для дальнейшего внедрения соединения.

Большой интерес представляет выяснение молекулярных механизмов действия тилорона, в частности, индукции интерферона. Возможно, что индуктор непосредственно взаимодействует

с положительными регуляторными участками промотора гена интерферона, которые обогащены А-Т парами (PRDI и PRDII). Если это происходит *in vivo*, то возникает вопрос: является ли тилорон миметиком эндогенных факторов активации гена или обеспечивает ли их более эффективное функционирование за счет конформационных изменений ДНК в результате интеркаляции?

Неизвестно также, связывается ли тилорон с какими-либо вне- или внутриклеточными рецепторами. Если такое взаимодействие происходит, то опосредует ли активация или ингибирование соответствующих рецепторов биологические эффекты препарата?

Практически не изучено воздействие тилорона на функциональное состояние центральной нервной системы и эндокринную функцию организма. Учитывая цитокининдуцирующую активность препарата, его тропность к ряду желез внутренней секреции, сложно представить отсутствие такого влияния.

В заключение хотелось бы еще раз подчеркнуть, что тилорон, несомненно, является весьма интересным и перспективным для клинического использования препаратом. Широкий спектр его биологической активности обеспечивает применение препарата в онкологии, клинической иммунологии, при инфекционных заболеваниях различной этиологии, а также для профилактики. Хотелось бы также надеяться, что столь уникальное по свойствам соединение привлечет внимание экспериментаторов к изучению механизмов его действия и, возможно, новых фармакологических эффектов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chandra P., Wright G. J. Tilorone hydrochloride: the drug profile // *Top. Curr. Chem.* — 1977. — Vol. 72, N 1. — P. 125-148.
2. Distribution of ¹⁴C-tilorone in mice / A. Wacker, E. Lodemann, V. Gaur, J. Diederich // *Naturwissenschaften.* — 1972. — Vol. 59, N 11. — P. 520.
3. Сумрій С., Жук О., Карпинчик В. Фармакокінетика тилорона в організмі мишей при його внутривенному і пероральному введенні // *Ліки України.* — 2003. — № 9. — С. 74-77.
4. Филиппова Т., Чудотворова И., Карпинчик Н. Особенности накопления ³H-тилорона в лимфоидных органах мышей // Там же. — 2005. — № 4. — С. 74-77.
5. Gaur V., Chandra P. Subcellular distribution of ¹⁴C-tilorone hydrochloride in tissues of mice and rats // *Naturwissenschaften.* — 1973. — Vol. 60, N 5. — P. 263.
6. Hoenig V., Preteux F. Hepatic disposition of tilorone hydrochloride in the rat // *Xenobiotica.* — 1977. — Vol. 7, N 6. — P. 339-344.
7. Decrease in the activity of the drug-metabolizing enzymes of rat liver following the administration of tilorone hydrochloride / G. A. Leeson, S. A. Biedenbach, K. Y. Chan et al. // *Drug. Metab. Dispos.* — 1976. — Vol. 4, N 3. — P. 232-238.

8. Effects of interferon-inducing agents on hepatic cytochrome P-450 drug metabolizing systems / G. J. Mannering, K. W. Renton, R. el Azhary, L. B. Deloria // *Ann. N-Y Acad. Sci.* — 1980. — Vol. 350, N 2. — P. 314-331.

9. Зміни монооксигеназної активності гепатоцитів мишей під впливом низькомолекулярних імуномодуляторів / С. А. Андронаті, Т. О. Філіпова, Б. М. Галкін, М. Я. Головенко // *Доп. АН УРСР, Сер. Б.* — 1983. — № 1. — С. 69-71.

10. Бензпиренгидроксилазная активность иммунокомпетентных клеток / А. В. Богатский, Т. О. Филиппова, И. Е. Ковалев и др. // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* — 1983. — Т. 96, № 7. — С. 23-24.

11. Галкин Б. Н. Коррекция иммуномодуляторами активности монооксигеназ и интенсивности перекисного окисления липидов иммуноцитов и гепатоцитов: Автореф. дис. ... канд. биол. наук: 14.00.25. — Купавна, 1985. — 26 с.

12. Morgan E. T., Norman C. A. Pretranslational suppression of cytochrome P-450h (C11) gene expression in rat liver after administration of interferon inducers // *Drug Metab. Dispos.* — 1990. — Vol. 18, N 5. — P. 649-653.

13. Головенко Н. Я. Некоторые аспекты биохимии, химии, молекулярной биологии и генетики цитохрома P-450 // *Совр. пробл. токсикологии.* — 2001. — № 3. — С. 17-23.

14. Філіпова Т. О. Фармакологічна активність та деякі механізми дії нових синтетичних імуномодуляторів: Автореф. дис. ... д-ра біол. наук: 14.03.05/ Одеса, 1996. — 48 с.

15. Drobitch R. K., Tomilo M., Svensson C. K. Immunomodulation and drug acetylation: influence of the immunomodulator tilorone on hepatic, renal and blood N-acetyltransferase activity and on hepatic cytosolic acetyl coenzyme A content // *Biochem. Pharmacol.* — 1992. — Vol. 43, N 7. — P. 1643-1648.

16. Effects of the immunomodulator tilorone on the acetylation of 2-aminofluorene and DNA-2-aminofluorene adducts in the rats / J. G. Chung, H. L. Chang, C. C. Yeh et al. // *Anticancer Res.* — 2000. — Vol. 20, N 1A. — P. 467-473.

17. Terao M., Cazzaniga G., Ghezzi P. Molecular cloning of a cDNA coding for mouse liver xanthine dehydrogenase. Regulation of its transcript by interferons in vivo // *Biochem. J.* — 1992. — Vol. 283, N 3. — P. 863-870.

18. Ma J. Y., Cheng Y. H., Barger M. W. Modification of alveolar macrophage function with bis-basic ethers of fluorene and fluorene-9-substituted derivatives // *Exp. Lung Res.* — 1995. — Vol. 21, N 5. — P. 771-790.

19. Изменение активности перекисного окисления липидов биомембран иммуноцитов и гепатоцитов мышей при введении им низкомолекулярных иммуномодуляторов / Б. Н. Галкин, С. А. Андронаті, Т. О. Филиппова и др. // *Докл. АН УССР, Сер. Б.* — 1985. — № 9. — С. 65-68.

20. Влияние тилорона на системы перекисного окисления и антиперекисной защиты в норме и при гипоксии / Б. Н. Галкин, В. А. Баринов, Л. А. Тиунов и др. // *Вопр. мед. химии.* — 1990. — Т. 36, № 1. — С. 60-62.

21. Kikkawa Y., Yano S., Skoza L. Protective effect of interferon inducers against hyperoxic pulmonary damage // *Lab. Invest.* — 1984. — Vol. 50, N 1. — P. 62-71.

22. Чудотворова І. Г., Степанова Т. Ю. Вплив синтетичних індукторів інтерферону на функціональну активність макрофагів за експериментального токсичного гепатиту // *Вісник Одес. нац. ун-ту.* — 2003. — Т. 8, вип. 2. — С. 205-211.

23. Chandra P., Woltersdorf M. Tilorone hydrochloride: a specific probe for A T regions of duplex deoxyribonucleic acid // *Biochem. Pharmacol.* — 1976. — Vol. 25, N 8. — P. 877-880.

24. Chen K. X., Gresh N., Pullman B. Energetics and stereochemistry of DNA complexation with the antitumor AT specific intercalators tilorone and m-AMSA // *Nucleic Acids Res.* — 1988. — Vol. 16, N 7. — P. 3061-3073.

25. Карнов А. В., Жолобак Н. М. Продукция интерферонов I типа в организме под действием молекулярных комплексов дрожжевая РНК — тилорон // *Вопр. вирусологии.* — 1996. — № 1. — С. 13-16.

26. Inhibition of purified DNA polymerase of RNA tumor viruses by fluoranthene derivatives and analogues of tilorone hydrochloride / M. Green, A. Rankin, G. F. Gerard et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* — 1975. — Vol. 55, N 2. — P. 433-442.

27. Андронаті С. А., Литвинова Л. А., Головенко Н. Я. Пероральний індуктор ендogenous інтерферона амиксин і його аналоги // *Журн. АМН України.* — 1999. — Т. 5, № 1. — С. 53-66.

28. Levine S., Sowinski R., Albrecht W. T-lymphocyte depletion induced in rats by analogs of tilorone hydrochloride // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* — 1977. — Vol. 40, N 1. — P. 137-145.

29. Lullmann-Rauch R. Keratopathy in rats after treatment with tilorone // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* — 1986. — Vol. 224, N 4. — P. 377-383.

30. Prokopek M. The tilorone-induced mucopolysaccharidosis in rats. Biochemical investigations // *Biochem. Pharmacol.* — 1991. — Vol. 42, N 11. — P. 2187-2191.

31. Lullmann-Rauch R., Pods R., von Witzendorff B. The antimalarials quinacrine and chloroquine induce weak lysosomal storage of sulphated glycosaminoglycans in cell culture and in vivo // *Toxicology.* — 1996. — Vol. 110, N 4-6. — P. 27-37.

32. Влияние индукторов интерферона на химически индуцированный мутагенез и канцерогенез / Т. С. Логинова, А. С. Кинзирский, О. В. Паршина и др. // *Вестн. Рос. акад. мед. наук.* — 1996. — № 3. — С. 28-33.

33. Мецлер Д. Биохимия. — М.: Мир, 1980. — Т. 1. — С. 139-142.

УДК 616.5-004.1-053.2:616.36:615.814.1:615.849.19

К. А. Калашнікова, канд. мед. наук

КЛІНІКО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛАЗЕРОПУНКТУРИ ПРИ ЛІКУВАННІ ПОРУШЕНЬ ОРГАНІВ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА СИСТЕМНУ СКЛЕРОДЕРМІЮ

Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.5-004.1-053.2:616.36:615.814.1:615.849.19

Е. А. Калашникова

КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛАЗЕРОПУНКТУРЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ НАРУШЕНИЙ ОРГАНОВ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ СИСТЕМОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ

Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина

Разработан метод лечения гепатобилиарной патологии у детей, больных системной склеродермией. Совместное использование физических факторов в терапевтическом комплексе в виде лазеропунктуры и вакуум-ультрафонофореза лекарственной смеси позволило в значительной степени увеличить положительный лечебный эффект, что способствует стабилизации процесса, профилактике тяжелых осложнений со стороны органов пищеварения и инвалидизации больных.

Ключевые слова: дети, склеродермия, органы пищеварения, лазеропунктура.

UDC 616.5-004.1-053.2:616.36:615.814.1:615.849.19

К. А. Kalashnikova

THE CLINICAL-INSTRUMENTAL EVALUATION OF EFFECTIVENESS OF LASERPUNCTURE IN TREATMENT OF CHILDREN WITH SYSTEMIC SCLERODERMIA AND AFFECTION OF ORGANS OF HEPATOBILIARY SYSTEM

The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine

A new method has been developed for the therapy of children with hepatobiliary pathology who have systemic sclerodermia. A combined use of physical factors of laserpuncture in vacuum-ultraphonophoresis with a mixture made it possible to considerably increase the therapeutic effect and to favour the stabilization process, preventing severe complications in the digestive organs and patients invalidity.

Key words: children, sclerodermia, organs of digestion, laserpuncture.

Вступ

Системна склеродермія (ССД), яка посідає друге місце за частотою після системного червоного вовчака, характеризується розвитком вісцеральної патології, що значно ускладнює прогноз цього тяжкого захворювання [1–3]. Проте патологія органів травлення у дітей, хворих на системну склеродермію, вивчена недостатньо.

Більшість знайдених робіт стосується переважно дорослих. Лише в поодиноких випадках автори вказують на патологічні зміни органів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) у дітей і підлітків, хворих на ССД [4–6].

Поширеність ССД серед дітей і тенденція до її зростання [7; 8], тяжкість захворювання, особливо при ураженні органів травлення, *prognosis pessima* відносно життя і працездатності навіть