

вень ІІ-4, ІІ-10 та ІІ-1Ra набував у групі хворих з вираженою активністю гепатиту.

3. Такі зміни призводять до неадекватного реагування імунної системи хворих у відповідь на втручання НСV, що спричинює подальше прогресування захворювання, активацію процесу фіброзування та розвитку цирозу в печінковій тканині.

4. Враховуючи означені порушення, у комплексному лікуванні хворих на ХГС слід використовувати імуномодуючі препарати.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вірстюк Н. Г. Клініко-патогенетичні особливості перебігу хронічних гепатитів та розвитку цирозу печінки, диференційовані методи лікування: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.10 / Івано-Франківськ, 2002. — 43 с.

2. Галицький В. А. Апоптоз гепатоцитів і патогенез вірусних гепатитів та їх окремих ускладнень // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы. — К., 2001. — С. 93-97.

3. Громашевская Л. Л. Вирусные гепатиты как полиорганная системная патология // Там же. — С. 97-101.

4. Дьяченко А. А., Красовицкий З. И., Дьяченко А. Г. Продукция цитокинов при инфекции вирусом гепатита С // Сучасні інфекції. — 2001. — № 3. — С. 17-25.

5. Antiviral cell-mediated immune responses during hepatitis B and hepatitis C virus infections / C. Ferrari, A. Penna, A. Bertolotti et al. // Recent Results Cancer Res. — 1998. — Vol. 16. — P. 390-399.

6. Якобисяк М. Імунологія: Пер. з польської / За ред. проф. В. В. Чоп'як. — Вінниця: Нова книга, 2004. — 672 с.

7. Cytokine Reference / J. Oppenheim, M. Feidman (Eds.). — London: Academic Press, 2000. — 2015 p.

8. Dinarello C. Biologic basis for interleukin-1 in disease // Blood. — 1996. — Vol. 87. — P. 2095-2147.

9. Громова А. Ю., Симбирцев А. С. Полиморфизм генов семейства ІІ-1 человека // Цитокины и воспаление. — 2005. — Т. 4, № 2. — С. 3-12.

10. Interleukin-1 receptor antagonist (ІІ-1 ra) is an acute-phase protein / C. Galay, M. F. Smith, D. Eidlen, W. R. Arend // J. Clin. Invest. — 1997. — Vol. 99. — P. 2930-2940.

УДК 615.9:[546.289+577.164

В. Д. Лук'янчук, д-р мед. наук, проф.,

Д. С. Кравець, канд. мед. наук, доц.,

Л. В. Чадова

ТОКСИКОМЕТРИЯ ПОТЕНЦІЙНОГО ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРА МІГУ-1

Луганський державний медичний університет, Луганськ, Україна

УДК 615.9:[546.289+577.164

В. Д. Лук'янчук, Д. С. Кравець, Л. В. Чадова

ТОКСИКОМЕТРИЯ ПОТЕНЦИАЛЬНОГО ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРА МІГУ-1

Луганский государственный медицинский университет, Луганск, Украина

Результаты экспериментальных и расчетных данных токсикометрических исследований координационного соединения германия с никотиновой кислотой (МІГУ-1) в рамках современных требований врачебной токсикологии на доклиническом этапе позволили сделать вывод, что данное соединение не представляет особой опасности для теплокровных животных и человека.

Ключевые слова: токсичность, ишемия, координационное соединение германия.

UDC 615.9:[546.289+577.164

V. D. Lukyanchuk, D. S. Kravets, L. V. Tchadova

TOXICOMETRY OF POTENTIAL CEREBROPROTECTOR MIGU-1

The Lugansk State Medical University, Lugansk, Ukraine

The results of experimental and calculating information of toxicometric researches of coordinating compound of germanium with nicotinic acid (MIGU-1) according to modern requirements of drug toxicology at the pre-clinical stage allowed to draw a conclusion that this compound offers no danger for warmblooded animals and a man.

Key words: toxicity, ischemia, coordinating compound of germanium.

Висока смертність та інвалідизація хворих із дуже обмеженими перспективами відновлення порушених функцій при гострих цереброваскулярних захворюваннях, і особливо ішемічному інсульті головного мозку, визначають пріоритетність завдань, які стоять перед сучасною фармакологічною наукою в плані пошуку нових церебропротекторних засобів [1–4]. Актуальність даної проблеми зумовлена ще й тим, що медичний і соціальний характер наслідків цереброваскулярної недостатності посилюється низькою ефективністю та наявністю різноманітних побічних ефектів

у існуючих в арсеналі лікарів засобів, що, певною мірою, обмежує їх використання в клініці [5; 6].

Раніше проведеними нами [7] скринінговими дослідженнями була встановлена виражена церебропротекторна активність координаційної сполуки германію з нікотиною кислотою (МІГУ-1). Слід враховувати те, що важливим етапом доклінічного вивчення потенційних лікарських засобів є комплексне визначення їх токсикологічних характеристик, що забезпечують отримання цінної інформації про ступінь токсичності та небезпеки препарату для здоров'я і життя пацієнтів [8].

Метою даної роботи було вивчення токсикометричних характеристик МІГУ-1 в умовах його внутрішньоочеревинного введення.

Матеріали та методи дослідження

Досліди були виконані на 24 білих нелінійних щурах. Параметри гострої токсичності МІГУ-1 (LD_{16} , LD_{50} , LD_{84} і LD_{99}) визначали методом пробіт-аналізу [9]. Досліджувану германійорганічну сполуку вводили внутрішньоочеревинно одноразово у вигляді 5%-го водного розчину в різних дозах (500, 550, 600 і 800 мг/кг). Для всебічної токсикометричної оцінки сполуки, що вивчається, нами були розраховані такі показники небезпеки: величина, зворотна середньосмертельній дозі (абсолютна токсичність), — $1/LD_{50}$, діапазон смертельних доз (зона гострої токсичної дії) — LD_{84}/LD_{16} , функція кута нахилу (варіабельність смертельних доз) — S , сумарний показник токсичності — $1/(LD_{50} \cdot S)$, тангенс кута нахилу кривої летальності — $tg\alpha$, а також інтегральний показник токсичності — $1/LD_{50} \cdot tg\alpha$. Екстраполяцію токсикометричних параметрів, одержаних в експерименті, на людину проводили методом [10] із використанням констант біологічної активності.

Результати дослідження та їх обговорення

На підставі одержаних в експерименті даних про залежність загибелі тварин від внутрішньоочеревинно використаних доз МІГУ-1 (табл. 1) за допомогою лінеаризації одержаних дослідних даних методом найменших квадратів [9], нами побудована крива летальності в координатах «Пробіти — доза (мг/кг)», що наведена на рис. 1, яка лягла в основу обчислення основних параметрів токсичності (LD_{16} , LD_{50} , LD_{84}) і величини LD_{99} розрахунковим методом (табл. 2).

Оцінюючи ступінь токсичності МІГУ-1, що вивчається в умовах експерименту, відповідно до класифікації [11], що передбачає розділення речовин на класи залежно від величин їх середньосмертельних доз і шляхів введення в організм, можна констатувати, що МІГУ-1 належить до IV класу токсичності, тобто до малотоксичних сполук.

З метою більшої наочності залежності величин параметрів токсичності МІГУ-1 від її дози нами побудована відповідна крива в координатах «Доза — параметр», що наведена на рис. 2.

При проведенні порівняльної оцінки отриманих значень величин смертельних доз в умовах справжнього токсикологічного експерименту звертає на себе увагу дуже значний інтервал між величинами встановлених параметрів токсичності (див. рис. 2). Це вказує на те, що зона токсичної дії МІГУ-1 має значну широту, що є одним із найважливіших факторів, що зумовлюють відносну безпеку германійорганічної сполуки, що вивчається.

Підбиваючи проміжний підсумок одержаних результатів, уже на даному етапі дослідження можна дійти висновку про те, що сполука, яка вивчається, є відносно нешкідливою. Крім того, одержані величини параметрів гострої токсичності МІГУ-1 дозволяють співвіднести ризик і користь при за-

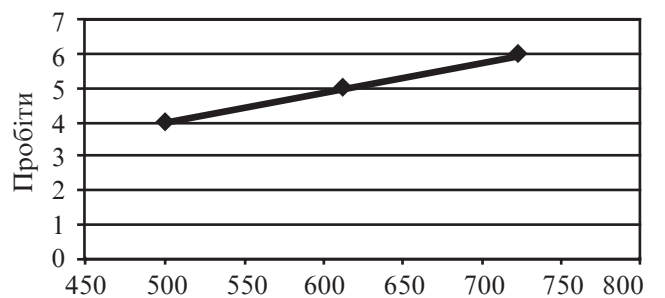
стосуванні сполуки, що вивчається, у клінічній практиці, а також прогнозувати ступінь серйозності виникнення можливих побічних ефектів.

Нині вже є практично аксіомою той факт, що ступінь небезпеки ксенобіотиків не можна оцінити лише за величиною їх середньосмертельної дози або концентрації. Для цього існує набір роз-

Таблиця 1

Залежність загибелі тварин від доз МІГУ-1, що вводяться

Доза МІГУ-1, мг/кг	Загибель тварин, %
500	0
550	32
600	68
800	100



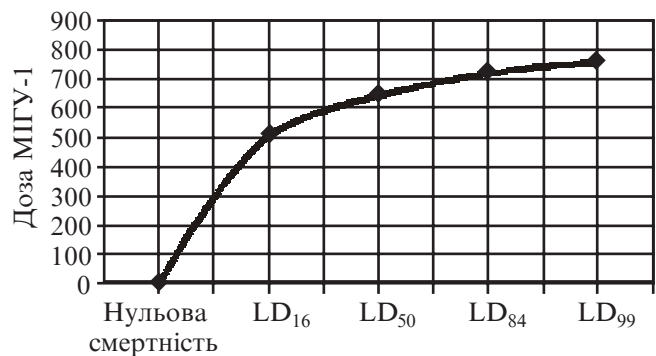
Доза, мг/кг

Рис. 1. Крива летальності білих щурів в умовах одноразового внутрішньоочеревинного введення МІГУ-1

Таблиця 2

Параметри гострої токсичності МІГУ-1 для білих щурів при одноразовому внутрішньоочеревинному введенні, мг/кг

Статистичний показник	LD_{16} , мг/кг	LD_{50} , мг/кг	LD_{84} , мг/кг	LD_{99} , мг/кг
$M \pm m$	$501,57 \pm 35,66$	$612,50 \pm 43,55$	$723,37 \pm 54,92$	$772,37 \pm 54,92$



Параметри токсичності

Рис. 2. Графічне зображення параметрів токсичності (мг/кг) МІГУ-1 в умовах досліджуваного експерименту

**Параметри потенційної та реальної небезпеки виникнення
гострого смертельного отруєння МІГУ-1
в умовах його внутрішньоочеревинного введення в організм**

Статистичний показник	$1/LD_{50}$	LD_{84}/LD_{16}	S	$1/LD_{50} \cdot S$	$tg\alpha$	$1/LD_{50} \cdot tg\alpha$
$M \pm m$	$1,99 \cdot 10^{-3} \pm \pm 0,15 \cdot 10^{-3}$	$1,44 \pm 0,10$	$1,20 \pm 0,09$	$1,37 \cdot 10^{-3} \pm \pm 0,11 \cdot 10^{-3}$	$0,31 \pm 0,02$	$5,06 \cdot 10^{-4} \pm \pm 0,38 \cdot 10^{-3}$

рахункових параметрів, що дозволяють із дуже високою вірогідністю всебічно характеризувати хімічну речовину, що вивчається, з погляду потенційної та реальної небезпеки виникнення гострого смертельного отруєння (табл. 3).

Аналіз одержаних даних дозволяє дійти висновку про те, що абсолютна токсичність МІГУ-1 порівняно низька та дорівнює $1,99 \cdot 10^{-3}$ мг/кг при діапазоні смертельних доз, який дорівнює 1,44 та величині варіабельності смертельних доз (функції кута нахилу) 1,20. Крім того, одержані величини сумарного й інтегрального показників токсичності вказують на те, що МІГУ-1 не становить високої потенційної і, тим паче, реальної небезпеки виникнення та розвитку смертельного отруєння в умовах інтраперитонеального застосування.

Таким чином, одержані величини параметрів потенційної та реальної небезпеки виникнення та розвитку гострого смертельного отруєння МІГУ-1 у режимі його одноразового внутрішньоочеревинного введення в організм білих шурів дозволяють судити про потенційний церебропротектор як про відносно нешкідливий і безпечний у токсикологічному відношенні для теплокровних тварин засіб фармакотерапії та лікарської профілактики ішемічного інсульту.

Надалі особливий інтерес полягав у оцінці ступеня токсичності та небезпеки МІГУ-1 для людини за допомогою розрахункових методів з урахуванням констант біологічної активності. Результати одержаних даних наведені в табл. 4.

Таблиця 4

**Параметри токсичності МІГУ-1 для людини,
що одержані методом екстраполяції
експериментальних даних, мг/кг**

Статистичний показник	LD_{16}	LD_{50}	LD_{84}	LD_{99}
$M \pm m$	$78,98 \pm \pm 5,62$	$96,44 \pm \pm 6,86$	$113,90 \pm \pm 8,10$	$121,62 \pm \pm 8,63$

Порівняльний аналіз наведених у табл. 4 результатів дозволяє дійти висновку, що лікарська речовина, що вивчається, є практично нешкідливою для людини. Подальша оцінка параметрів небезпеки МІГУ-1, одержаних розрахунковим методом (табл. 5) також вказує на відносну безпеку сполуки, що вивчається, для людини.

Слід зазначити, що згідно з одержаними експериментальними і розрахунковими даними токсикометрії, а саме показниками токсичності та небезпеки, МІГУ-1 є практично безпечним для теплокровних, у тому числі й для людини при внутрішньовенному шляху введення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Виленский Б. С. Осложнения инсульта: профилактика и лечение. — СПб.: Фолиант, 1999. — 250 с.
2. Винчук С. М. Судинні захворювання нервової системи. — К.: Наук. думка, 1999. — 250 с.
3. Кузнецова С. М. Возможности реабилитации больных с нарушениями мозгового кровообращения // Здоров'я України. — 2003. — № 20 (81). — С. 13.
4. Лукьянчук В. Д. Токсикометрия лекарственных средств на доклиническом этапе: состояние, проблемы, дискуссионные аспекты (обзор) // Совр. пробл. токсикологии. — 1998. — № 2. — С. 12-14.
5. Антиоксиданты как нейропротекторы при ишемическом инсульте / О. В. Поварова, Е. И. Калеников, Е. И. Горюцкая, О. С. Медведев // Эксперим. и клин. фармакология. — 2003. — № 3. — С. 69-73.
6. Тромболитическая терапия при инсульте / В. А. Яворская, Ю. В. Фломин, Н. В. Дьолог, А. В. Гребенюк // Здоров'я України. — 2005. — № 7 (116). — С. 16-17.
7. Чадова Л. В., Сейфуллина И. Й., Ткаченко В. М. Скринінг і порівняльна оцінка ефективності протиішемічних засобів серед координаційних сполук германію з біолігандами при гострій цереброваскулярній недостатності // Одес. мед. журнал. — 2005. — № 6. — С. 19-22.

Таблиця 5

**Параметри небезпеки МІГУ-1 для людини, що одержані
на основі екстраполяції експериментальних даних**

Статистичний показник	$1/LD_{50}$	LD_{84}/LD_{16}	S	$1/LD_{50} \cdot S$	$tg\alpha$	$1/LD_{50} \cdot tg\alpha$
$M \pm m$	$10,37 \cdot 10^{-3} \pm \pm 0,92 \cdot 10^{-3}$	$1,44 \pm 0,12$	$1,20 \pm 0,11$	$8,64 \cdot 10^{-3} \pm \pm 0,73 \cdot 10^{-3}$	$0,31 \pm 0,02$	$32,14 \cdot 10^{-4} \pm \pm 2,87 \cdot 10^{-4}$

8. Доклинические исследования лекарственных средств: Метод. рекомендации / Под ред. чл.-кор. АМН Украины А. В. Стефанова. — К., 2002. — 567 с.

9. Прозоровский В. Б. Использование метода наименьших квадратов для пробит-анализа кривых летальности // Фармакология и токсикология. — 1962. — Т. 23, № 1. — С. 115-120.

10. Рыболовлев Ю. Р., Рыболовлев Р. С. Дозирование веществ для млекопитающих по константе биологической активности // Журнал АН СССР. — 1979. — Т. 247, № 6. — С. 1513-1516.

11. Сидоров К. К. Токсикология новых промышленных химических веществ. — М.: Медицина, 1973. — Вып. 3. — 47 с.

УДК 616.127-005.8-08:615.373.34

Паниграхи Прадош Кумар

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭКГ-ПРИЗНАКОВ РЕПЕРФУЗИИ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ АЛЬТЕПЛАЗЫ И СТРЕПТОКИНАЗЫ У БОЛЬНЫХ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 616.127-005.8-08:615.373.34

Паніграхі Прадош Кумар

ПОРІВНЯЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЕКГ-ОЗНАК РЕПЕРФУЗІЇ ПІСЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ АЛЬТЕПЛАЗИ І СТРЕПТОКІНАЗИ У ХВОРИХ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП

Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна

Робота є історичним когортним дослідженням шляхом суцільної дворічної вибірки 94 архівних історій хвороби хворих з інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST після проведення тромболітичної терапії. Представлені результати вивчення порівняльної ефективності реперфузійної здатності двох найбільш використовуваних нині тромболітиків — альтеплази і стрептокінази. Реперфузія оцінювалася за зниженням сегмента ST на 50 % і більше від початкового в групах із використанням альтеплази і стрептокінази, а також окремо в підгрупах з урахуванням віку. Результати демонструють помірно переважаючу ефективність альтеплази щодо досягнення реперфузії, причому в старших вікових групах у хворих до 50 років реперфузійна здатність була вищою у стрептокінази. Враховуючи незначну переважаючу ефективність альтеплази, але більшу ніж удесятеро її вартість, загальнорекомендованим тромболітиком в Україні слід вважати стрептокіназу.

Ключові слова: інфаркт міокарда, тромболітична терапія, альтеплаза, стрептокіназа.

UDC 616.127-005.8-08:615.373.34

Panigrahi Pradosh Kumar

COMPARATIVE EFFICACY OF REPERFUSION ECG PROPERTIES AFTER ADMINISTRATION OF ALTEPLASE AND STREPTOKINASE IN PATIENTS OF DIFFERENT AGE GROUPS

The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine

The research represents historical study based on thorough biennial selection of 94 archival case records of patients with myocardial infarction with elevation of ST segment after carrying out thrombolytic therapy. The results of studying of comparative efficacy of reperfusion properties of the two most often administered thrombolytics — alteplase and streptokinase are demonstrated in this paper. Reperfusion was estimated by its properties to elevate ST segment by 50 per cent and more from the initial point in groups of patients who were given alteplase and streptokinase, and also separately in subgroups in view of age. The results show moderately prevailing efficacy of alteplase concerning reperfusion properties in patients in more senior age groups. However, in patients under 50 years old streptokinase has demonstrated better reperfusion properties. Taking into account not such considerably prevailing efficacy of alteplase but more than 10 times as much cost, streptokinase might be considered to be the recommended thrombolytic in Ukraine.

Key words: myocardial infarction, thrombolytic therapy, alteplase, streptokinase.

Среди методов восстановления коронарного кровотока по окклюзированному сосуду, применяемых в последнее время, наиболее широкое распространение в клинической практике получил ферментативный тромболитизис из-за доступности и относительной простоты выполнения. Соответственно рекомендациям Европейского об-

щества кардиологов (1996), Американского колледжа кардиологов и Американской ассоциации сердца (1996), тромболитическую терапию (ТЛТ) определяют как метод выбора для больных инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST, госпитализированных в течение 6–12 ч от его начала.